UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

VERA LÚCIA TOSCANO STOCCO

Interferência da apneia obstrutiva do sono e dessaturação noturna de
oxigênio no agravamento clínico de pacientes com
doença pulmonar obstrutiva crônica

Ribeirão Preto

2015

VERA LÚCIA TOSCANO STOCCO

Interferência da apneia obstrutiva do sono e dessaturação noturna de
oxigênio no agravamento clínico de pacientes com
doença pulmonar obstrutiva crônica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de doutor em Investigação Clínica.

Área de Concentração: Clínica Médica

Orientadora: Profa. Dra. Geruza Alves da
Silva

Ribeirão Preto

2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na Publicação
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

Stocco, Vera Lúcia Toscano

Interferência da apneia obstrutiva do sono e dessaturação noturna de oxigênio no agravamento clínico de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, 2010.

140 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Silva, Geruza Alves.

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica. 2. Apneia Obstrutiva do Sono. 3. Dessaturação noturna de oxigênio. 4. Monitorização ambulatorial da pressão arterial.

Nome: Stocco, Vera Lúcia Toscano

Título: Interferência da apneia obstrutiva do sono e dessaturação noturna de oxigênio no agravamento clínico de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Investigação Clínica.

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora

Prof. Dr. _____
Julgamento: _____

Instituição: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Julgamento: _____

Instituição: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Julgamento: _____

Instituição: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Julgamento: _____

Instituição: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Julgamento: _____

Instituição: _____
Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, **Nilton e Virma**,
por me darem o meu bem mais precioso, a vida,
e a liberdade para trilhar o caminho que escolhi.*

AGRADECIMENTOS

A todos os familiares, amigos e professores que de uma forma ou de outra colaboraram para a realização deste estudo, meus sinceros agradecimentos.

Ao meu muito amado irmão *Luiz Roberto*, cunhada *Ana Paula* e sobrinhos *Lucas e Giulia*, pelo amor, compreensão e por terem me incentivado mais do que podem imaginar.

À família que me criou, em especial minha madrinha *Aparecida*, *Ninha* e *Lucia*, pelo amor sem cobranças e por dedicarem incontáveis horas de suas vidas na minha criação e formação.

As amigas de infância *Juliana*, *Duda* e *Sandra*, pelo amor incondicional e companheirismo.

À orientadora e grande amiga, Professora Dra. *Geruza Alves da Silva*, por me aceitar como aluna e por estar carinhosamente ao meu lado ao longo de muitos anos e pelos seus ensinamentos. A conclusão desta tese foi graças ao seu incentivo.

À querida amiga que me acompanha desde a residência, Professora Dra. *Maria Camila de Miranda Cardoso*, pela amizade verdadeira e por me dar forças pra seguir em frente nos momentos mais difíceis.

Ao Professor Dr. *Antônio Pazin Filho* pela inestimável colaboração e por compartilhar seu conhecimento como pesquisador.

Ao Professor Dr. *Elcio dos Santos Oliveira Vianna* pela extrema simpatia e por estar sempre pronto para esclarecimentos sobre pesquisa clínica.

As professoras de Botucatu, Dra. *Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz*, Dra. *Irma de Godoy* e Dra. *Maria Helena de Castro Silva*, pela influência na minha escolha pela pneumologia e posteriormente pela pós-graduação. Lembro-me de vocês com muita saudade.

As professoras Dra. Maria Lúcia Zanetti e Dra. Célia Maria Garcia de Lima, pelos ensinamentos em metodologia científica.

Aos colegas médicos, Professor Dr. *Fernando Crivelenti Vilar* e Professora Dra. *Elisa Sebba Tosta de Souza*, pelo apoio e amizade.

À coordenadora do Serviço de Atenção Domiciliar (SAD) da Secretaria Municipal da Saúde de Ribeirão Preto, enfermeira *Emília*, grande incentivadora

deste projeto, cujo apoio foi de suma importância. E também aos outros colegas de trabalho do SAD: *Fátima, Denise, Luciana, Sheila, Dr. Wadis.*

A todos os médicos, fisioterapeutas e funcionários do Centro de Pneumologia, Centro de Cardiologia e Unidade de Pesquisa Clínica do HCFMRP-USP, que direta ou indiretamente colaboraram com o trabalho. À Elizabet, *Luciana, Alessandro, Renzo* e *Aline*, meu enorme agradecimento, pela dedicação, palavras de conforto e pelos procedimentos realizados. Sem vocês a conclusão do projeto seria bem mais difícil.

As bibliotecárias da FMRP, *Márcia, Renata* e *Aline*, pela disponibilidade em ensinar a trabalhar com banco de dados, esclarecimento de dúvidas e revisão de citações e referências bibliográficas.

Ao pessoal da secretaria da pós-graduação, Emerson e Cristina, pelo estímulo e orientação em diferentes etapas deste trabalho.

Ao *Davi Aragon* e *Mayara*, pela análise estatística.

Aos *componentes da banca examinadora*, por disponibilizarem tempo e conhecimento científico com a tese.

A todos os *pacientes* que voluntariamente participaram do estudo.

A *Deus* e aos *mentores espirituais* por atenderem aos meus pedidos e reclamações e por me darem saúde para finalizar mais uma etapa da minha vida.

EPÍGRAFE

*“O homem não pode descobrir novos oceanos
até ter coragem de perder de vista a praia”*

André Gide

RESUMO

STOCCO, V. L. T. **Interferência da apneia obstrutiva do sono e dessaturação noturna de oxigênio no agravamento clínico de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica**. 2015. 140 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Ao considerar que os distúrbios respiratórios relacionados ao sono, apneia obstrutiva do sono (AOS) e dessaturação noturna de oxigênio (DNO), podem estar presentes em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), este estudo teve como objetivos: (1) estimar a frequência de AOS e DNO na amostra e nos graus e categorias GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*); (2) avaliar a relação da presença de AOS e DNO no agravamento clínico de pacientes com DPOC. Estudo transversal em 56 pacientes com DPOC estável e pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) diurna > 60 mmHg, submetidos à coleta dos seguintes dados: demográficos, antropométricos e de hábito tabágico; relato de ronco e sonolência diurna; número de exacerbações e hospitalizações; escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; teste de avaliação da DPOC; escala de sonolência de Epworth; espirometria; gasometria arterial; hemograma; monitorização ambulatorial da pressão arterial e polissonografia. Os pacientes foram classificados em graus e categorias GOLD e divididos em 3 grupos de estudo: grupo DPOC pura, grupo síndrome de sobreposição (SS) e grupo dessaturador (D). Os resultados mostraram: 30 pacientes do sexo masculino (54%); idade: 63,7 (DP=7,3) anos; índice de massa corpórea (IMC): 25,2 (DP=4,3) Kg/m^2 ; circunferência do pescoço: 38,4 (DP=3,2) cm; 46% tabagistas; carga tabágica: 50,0 (DP=20,7) anos-maço; volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1): 56,4 (DP=19,8) % do previsto; PaO_2 : 78,3 (DP=8,0) mmHg; saturação arterial de oxigênio (SaO_2): 95,5 (DP=1,4) %; 29 pacientes (52%) eram do grupo DPOC pura, 14 (25%) do grupo SS e 13 (23%) do grupo D; frequência de AOS e DNO na amostra: 25% e 23%, respectivamente; frequência de AOS nos GOLD 1234: 14%, 24%, 25%, 50% ($p=0,34$) e GOLD ABCD: 44%, 15%, 25%, 26% ($p=0,31$), respectivamente; frequência da DNO nos GOLD 1234: 29%, 24%, 19%, 25% ($p=0,88$) e GOLD ABCD: 11%, 20%, 25%, 30% ($p=0,35$), respectivamente. Evidências de diferença estatística entre os 3 grupos: sexo (DPOC pura: 48% de homens versus SS: 86% versus D: 31%; $p<0,01$); IMC (DPOC pura: 23,9 (DP=3,8) versus SS: 24,7 (DP=4,6) versus D: 28,6 (DP=3,5) Kg/m^2 ; $p<0,01$); circunferência do pescoço (DPOC pura: 37,4 (DP=2,7) versus SS: 40,0 (DP=2,9) versus D: 38,9 (DP=3,9) cm; $p=0,03$); relato de sonolência diurna (DPOC pura: 17% versus SS: 0 versus D: 38%; $p=0,03$); SaO_2 diurna (DPOC pura: 95,8 (DP=1,5) % versus SS: 95,8 (DP=1,1) % versus D: 94,7 (DP=1,3) %; $p=0,04$); descenso noturno diastólico (DPOC pura: 6,5 (DP=7,0) % versus SS: 2,3 (DP=7,3) % versus D: 5,6 (DP=7,0) %; $p=0,04$). Conclui-se que, em pacientes com DPOC, a frequência de AOS e DNO foi elevada na amostra e não sofreu influência dos graus ou categorias GOLD; encontrou-se associação entre a presença de AOS e o sexo masculino, maior circunferência do pescoço e menor descenso noturno diastólico; e a presença de DNO associou-se com o sexo feminino, maior IMC, maior relato de sonolência diurna e menor SaO_2 diurna. Estas características podem contribuir para diferenciar clinicamente os grupos SS e D do grupo DPOC pura.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica. Apnea obstrutiva do sono. Dessaturação noturna de oxigênio. Monitorização ambulatorial da pressão arterial.

ABSTRACT

STOCCO, V. L. T. **Interference of obstructive sleep apnea and nocturnal oxygen desaturation in the clinical aggravation of patients with chronic obstructive pulmonary disease**. 2015. 140 f. Thesis (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

While considering that the sleep-related breathing disorders, obstructive sleep apnea (OSA) and nocturnal oxygen desaturation (NOD) may be present in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), this study aimed to: (1) to estimate the frequency of OSA and NOD in the sample and in the GOLD degrees and categories (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease); (2) to assess the relationship of the presence of OSA and NOD in the clinical aggravation of patients with COPD. Transversal study in 56 patients suffering from stable COPD and daytime partial arterial oxygen tension (PaO_2) > 60 mmHg, subjected to the collection of the following data: demographic and anthropometric data, and smoking habit; report of snoring and daytime sleepiness; number of exacerbations and hospitalizations; modified Medical Research Council dyspnea scale; COPD assessment test; Epworth Sleepiness Scale; spirometry; arterial gasometry; hemogram; ambulatory blood pressure monitoring and polysomnography. The patients were classified in GOLD degrees and categories and divided into 3 study groups: pure COPD group, overlap syndrome (OS) and desaturator group (D). The results showed: 30 male patients (54%); age 63,7 years old (DP=7,3); body mass index (BMI) 25,2 Kg/m^2 (DP=4,3); neck circumference 38,4 cm (DP=3,2); 46% smokers; smoking load 50,0 pack years (DP=20,7); forced expiratory volume in the first second (FEV1) 56,4% of the expected (DP=19,8); PaO_2 78,3 mmHg (DP=8,0); arterial oxygen saturation (SaO_2) 95,5% (DP=1,4); 29 patients (52%) belonged to the pure COPD group, 14 (25%) to the OS group and 13 (23%) to the D group; frequency of OSA and NOD in the sample: 25% and 23%, respectively; frequency of OSA in the GOLD 1234: 14%, 24%, 25%, 50% ($p=0,34$) and GOLD ABCD: 44%, 15%, 25%, 26% ($p=0,31$), respectively; NOD frequency in the GOLD 1234: 29%, 24%, 19%, 25% ($p=0,88$) and GOLD ABCD: 11%, 20%, 25%, 30% ($p=0,35$), respectively. Evidences of statistical difference among the three groups: sex (pure COPD: 48% men versus OS: 86% versus D: 31%; $p<0,01$); BMI (pure COPD: 23,9 (DP=3,8) versus OS: 24,7 (DP=4,6) versus D: 28,6 (DP=3,5) Kg/m^2 ; $p<0,01$); neck circumference (pure COPD: 37,4 (DP=2,7) versus OS: 40,0 (DP=2,9) versus D: 38,9 (DP=3,9) cm; $p=0,03$); report of daytime sleepiness (pure COPD: 17% versus OS: 0 versus D: 38%; $p=0,03$); daytime SaO_2 (pure COPD: 95,8% (DP=1,5) versus OS: 95,8% (DP=1,1) versus D: 94,7% (DP=1,3); $p=0,04$); diastolic sleep dip (pure COPD: 6,5% (DP=7,0) versus OS: 2,3% (DP=7,3) versus D: 5,6% (DP=7,0); $p=0,04$). It was concluded that, in patients with COPD, the OSA and NOD frequency was high in the sample and was not influenced by GOLD grades or categories. An association between the presence of OSA and the male sex, a larger neck circumference and a smaller diastolic sleep dip was found; and the presence of the NOD was associated with the female sex, a larger BMI, a more significant report of daytime sleepiness and a smaller daytime SaO_2 . These characteristics may contribute to differentiate clinically the OS and D groups from the pure COPD group.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease. Obstructive sleep apnea. Nocturnal oxygen desaturation. Ambulatory blood pressure monitoring.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Classificação espirométrica da DPOC.....	30
Figura 2 -	Avaliação combinada da DPOC.....	32
Figura 3 -	Fluxograma de coleta de dados.....	55
Figura 4 -	Fluxograma de obtenção da amostra	71

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Distribuição da amostra estratificada pelo IAH	79
Gráfico 2 -	Distribuição da amostra estratificada pelo T90	79
Gráfico 3 -	Distribuição da amostra estratificada pelos grupos de estudo.....	79
Gráfico 4 -	Frequência de AOS e DNO estratificada em graus GOLD 1234.....	81
Gráfico 5 -	Frequência de AOS e DNO estratificada em categorias GOLD ABCD	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados sociodemográficos, antropométricos e de tabagismo da amostra	72
Tabela 2 -	Dados da amostra referentes as comorbidades e tratamento medicamentoso para a DPOC	73
Tabela 3 -	Dados da amostra referentes ao relato de sintomas, número de exacerbações e hospitalizações, escala de dispneia (mMRC), teste de avaliação da DPOC (CAT), escala de sonolência de Epworth (ESE), espirometria, gasometria arterial e hemograma	75
Tabela 4 -	Dados da amostra referentes à polissonografia de noite inteira	77
Tabela 5 -	Distribuição da amostra estratificada pelo índice de apneia-hipopneia (IAH), porcentagem do tempo total de registro polissonográfico com $SpO_2 < 90\%$ (T90) e grupos de estudo	78
Tabela 6 -	Classificação da amostra em graus GOLD 1234 e categorias GOLD ABCD	80
Tabela 7 -	Frequência de AOS e DNO estratificada em graus GOLD 1234	81
Tabela 8 -	Frequência de AOS e DNO estratificada em categorias GOLD ABCD	82
Tabela 9 -	Comparação entre os grupos de estudo e as variáveis demográficas, antropométricas e de tabagismo	83
Tabela 10 -	Comparação entre os grupos de estudo e o relato de sintomas, número de exacerbações e hospitalizações, escala de dispneia (mMRC), teste de avaliação da DPOC (CAT) e escala de sonolência de Epworth (ESE)	84
Tabela 11 -	Comparação entre os grupos de estudo e as variáveis espirométricas, gasometria arterial e hemograma	85
Tabela 12 -	Comparação entre os grupos de estudo e as variáveis pressóricas (MAPA)	86

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AOS	Apneia Obstrutiva do SONO
CAT	<i>COPD Assessment Test</i> – Teste de Avaliação da DPOC
CPAP	Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas
CRF	Capacidade Residual Funcional
CVF	Capacidade Vital Forçada
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DNO	Dessaturação Noturna de Oxigênio
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ESE	Escala de Sonolência de Epworth
FA	Fibrilação Atrial
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HB	Hemoglobina
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HP	Hipertensão Pulmonar
HT	Hematócrito
IAH	Índice de Apneia-Hipopneia
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corpórea
MAPA	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
mMRC	Escala de Dispneia do <i>Medical Reserch Council</i> modificada
NREM	<i>Non Rapid Eye Movement</i> , Movimentos Não Rápidos dos Olhos
PaCO ₂	Pressão Parcial Arterial de Dióxido Carbônico
PaO ₂	Pressão Parcial Arterial de Oxigênio
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
MPMS	Movimentos Periódicos de Membros

PSG	Polissonografia
REM	<i>Rapid Eye Movement</i> , Movimentos Rápidos dos Olhos
SaO ₂	Saturação Arterial de Oxigênio
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
SS	Síndrome de Sobreposição
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
T90	Tempo Total de Registro Polissonográfico com SpO ₂ < 90%
TTR	Tempo Total de Registro Polissonográfico
TTS	Tempo Total do Sono
UPC	Unidade de Pesquisa Clínica
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
V/Q	Relação Ventilação/Perfusão

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica	23
2.1.1 Epidemiologia	23
2.1.2 Patogênese, patologia e fisiopatologia	24
2.1.3 Diagnóstico	25
2.1.4 Efeitos sistêmicos e comorbidades	27
2.1.5 Exacerbações	28
2.1.6 Avaliação da DPOC	29
2.2 Apneia obstrutiva do sono	33
2.3 DPOC e apneia obstrutiva do sono	36
2.4 DPOC e dessaturação noturna de oxigênio	38
3 JUSTIFICATIVA	46
4 OBJETIVOS	48
4.1 Objetivo geral	49
4.2 Objetivos específicos	49
5 MATERIAIS E MÉTODOS	50
5.1 Desenho do estudo.....	51
5.2 Aspectos éticos	51
5.3 Seleção de pacientes	51
5.3.1 Local de seleção de pacientes	51
5.3.2 Critérios de inclusão	51
5.3.3 Critérios de exclusão	52
5.4 Local de realização da pesquisa	52
5.5 Amostra	52
5.5.1 Grupos de estudo	53
5.6 Protocolo para coleta de dados	54
5.6.1 Instrumentos e procedimentos para coleta de dados	56
5.6.1.1 Formulário de avaliação Clínica Geral	56
5.6.1.2 Formulário de questionários	58

5.6.1.2.1 Escala de Dispneia do <i>Medical Research Council</i> Modificada (mMRC)	58
5.6.1.2.2 Teste de Avaliação da DPOC - <i>COPD Assessment Test</i> (CAT) ...	59
5.6.1.2.3 Escala de Sonolência de Epworth (ESE)	60
5.6.1.3 Gasometria arterial e hemograma	61
5.6.1.4 Espirometria	61
5.6.1.5 Monitorização ambulatorial da pressão arterial	62
5.6.1.6 Polissonografia	64
5.7 Banco de dados	68
5.8 Análise estatística	68
6 RESULTADOS	69
7 DISCUSSÃO	87
8 CONCLUSÕES	102
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
APÊNDICES	127
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	128
APÊNDICE B - Formulário de Avaliação Clínica Geral	131
APÊNDICE C - Formulário de Questionários	132
APÊNDICE D - Tabela de comparação entre os grupos de estudo e as variáveis polissonográficas	134
ANEXOS	135
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)	136
ANEXO B - Versão em português da escala de dispneia do <i>Medical Research Council</i>	137
ANEXO C - Escala de Dispneia do <i>Medical Research Council</i> Modificada	138
ANEXO D - Versão em português do Teste de Avaliação da DPOC	139
ANEXO E - Versão em português da Escala de Sonolência de Epworth	140

1 INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é atualmente definida pelo GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) como uma doença passível de prevenção e tratamento, caracterizada por limitação persistente ao fluxo aéreo, geralmente progressiva, associada a uma resposta inflamatória crônica aumentada nas vias aéreas e no pulmão a partículas ou gases nocivos. As exacerbações e comorbidades contribuem para a gravidade da doença em determinados pacientes (GOLD, 2015).

A DPOC é uma doença altamente prevalente em nosso meio nos indivíduos acima de 40 anos, embora subdiagnosticada (MENEZES et al., 2005). É uma patologia que tem chamado a atenção do mundo nas últimas décadas, não apenas pela sua alta morbimortalidade e altos custos aos sistemas de saúde, mas também por sua característica heterogênea, frequente associação com outras doenças crônicas e com um fator causal evitável, o tabagismo.

Nos últimos anos, houve um avanço na abordagem terapêutica medicamentosa e não medicamentosa desses pacientes, com a disponibilização de broncodilatadores de longa ação, anti-inflamatórios específicos para DPOC, medidas abrangentes para o abandono do tabagismo, vacinas, nutrição, programas de reabilitação, oxigenoterapia domiciliar e ventilação não invasiva. O impacto na sintomatologia e na qualidade de vida foi enorme, favorecendo muitos pacientes com doença grave a realizar atividades do cotidiano que antes era improvável ou impossível que o fizessem.

Persistem muitos desafios a serem vencidos, tais como investir no diagnóstico precoce, conscientizar o paciente do que é a DPOC, direcionar os portadores de doença grave para tratamento com especialista, melhorar o manejo da doença e de suas comorbidades, incluindo a apneia obstrutiva do sono (AOS) que frequentemente não é diagnosticada nesse grupo de pacientes.

Assim como a presença da AOS parece ser comum, a dessaturação noturna de oxigênio (DNO) é também um achado característico em alguns pacientes com DPOC, independentemente de haver AOS associada.

Considerando-se a definição de AOS, adotada no presente estudo, como a presença de índice de apneia e hipopneia (IAH) ≥ 5 eventos respiratórios por hora de sono em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, fibrilação atrial ou diabetes mellitus tipo 2; ou IAH ≥ 15 (AASM, 2014), e a definição de DNO como a presença de saturação periférica de oxigênio (SpO_2) $< 90\%$, por pelo menos 30% do tempo

total de registro polissonográfico (TTR) (LEVI-VALENSI et al., 1992), o principal interesse do presente estudo é comparar quatro grupos de pacientes com DPOC: (1) sem qualquer distúrbio respiratório (sem AOS e DNO), (2) com apenas AOS, (3) com apenas DNO e (4) com os dois distúrbios associados (com AOS e DNO), e avaliar se esses grupos diferem em relação as variáveis estudadas. Ou seja, avaliar se a presença de AOS e DNO interfere nas manifestações clínicas de pacientes com DPOC.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica

2.1.1 Epidemiologia

Em 2006, uma revisão sistemática e meta-análise (HALBERT et al., 2006) mostrou que a prevalência da DPOC é menor que 6%, quando se considera apenas o relato de diagnóstico médico da doença pelo próprio paciente. Por outro lado, quando estimada utilizando-se métodos diagnósticos como a espirometria, a prevalência da doença, em adultos com idade superior a 40 anos, pode alcançar valores próximos a 25% (BUIST et al., 2007; DECRAMER; JANSSENS; MIRAVITLLES, 2012; MENEZES et al., 2005). Acredita-se que 60 a 85% dos pacientes com DPOC, principalmente com doença leve a moderada, continuam sem diagnóstico (DECRAMER; JANSSENS; MIRAVITLLES, 2012; HVIDSTEN et al., 2010; MIRAVITLLES et al., 2009).

O Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (Platino) avaliou a prevalência da DPOC em adultos com 40 anos ou mais, diagnosticada pela relação fixa do volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEF_1/CVF) $< 0,70$ após uso de broncodilatador, em cinco grandes cidades da América Latina (MENEZES et al., 2004). A prevalência da doença na região metropolitana de São Paulo foi de 15,8%, sendo 19,5% nos homens e 14,5% nas mulheres e variou de 7,8% na Cidade do México a 19,7% em Montevideu (MENEZES et al., 2005).

A DPOC é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo (CHAPMAN et al., 2006; MATHERS; LONCAR, 2006; PAUWELS; RABE, 2004). Nas últimas décadas, provavelmente devido ao envelhecimento populacional associado à epidemia tabágica e à redução da mortalidade por outras causas, a mortalidade da DPOC vem aumentando significativamente; principalmente no sexo feminino, possivelmente por sua elevada expectativa de vida, e pelo aumento do hábito tabágico entre as mulheres, desde a década de 40 (CHAPMAN et al., 2006).

Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015): 65 milhões de pessoas têm DPOC (moderada a grave); em 2002, foi a quinta principal causa de morte; em 2012, mais de 3 milhões de pessoas morreram da doença (6% de todas as mortes no mundo); atualmente, afeta homens

e mulheres quase igualmente; e em 2030, será a terceira causa de morte no mundo.

A DPOC está associada a vários fatores de risco e o seu estabelecimento resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais (GOLD, 2015). O principal e o mais estudado desses fatores é o tabagismo (RABE et al., 2007), apresentando associação com 90% dos casos da doença (TARANTINO et al., 2008). O fato de nem todo fumante desenvolver DPOC, sugere a existência de predisposição genética para a doença (SMITH; HARRISON, 1997). Outro exemplo de influência genética, bem documentado na literatura, é a deficiência de $\alpha 1$ antitripsina (STOLLER; ABOUSSOUAN, 2005). Entre outros fatores de risco encontram-se o tabagismo passivo, exposições ocupacionais, poluição intradomiciliar (queima da lenha e do carvão) e extradomiciliar (poluição urbana), sexo, idade, infecções respiratórias, nutrição, situação socioeconômica, entre outros (MENEZES; WEHRMEISTER, 2014; TARANTINO et al., 2008; VESTBO et al., 2013).

2.1.2 Patogênese, patologia e fisiopatologia

A resposta inflamatória pulmonar normal, causada pela inalação de irritantes, principalmente a fumaça do cigarro, parece estar aumentada na DPOC, possivelmente por determinação genética, e é amplificada pelo estresse oxidativo e pelo excesso de proteinases no pulmão (BARBU; IORDACHE; MAN, 2011; CORNWELL et al., 2010; GOLD, 2006; TSE; TSENG, 2014). É caracterizada por aumento no número de células inflamatórias como neutrófilos, macrófagos e linfócitos T, as quais liberam elevada concentração de mediadores inflamatórios (AGUSTI et al., 2003; GOLD, 2006; SINDEN; STOCKLEY, 2010; TARANTINO et al., 2008), que atraem células inflamatórias da circulação, intensificam o processo inflamatório e alteram as estruturas pulmonares (GOLD, 2006; TARANTINO et al., 2008; TSE; TSENG, 2014).

As alterações anatomopatológicas decorrem da inflamação crônica e das alterações estruturais resultantes de repetidas lesões e reparos e ocorrem nas vias aéreas, parênquima e vasculatura pulmonar (GOLD, 2006; TARANTINO et al., 2008). O processo inflamatório crônico pode ocasionar alteração nos brônquios (bronquite crônica), remodelamento e estreitamento dos bronquíolos (bronquiolite obstrutiva) e destruição do parênquima pulmonar (enfisema), levando à perda das

conexões alveolares com as pequenas vias aéreas e diminuição da elasticidade pulmonar (BARBU; IORDACHE; MAN, 2011; CORNWELL et al.; 2010; GOLD, 2015; NASCIMENTO; JARDIM, 2014). A limitação crônica ao fluxo aéreo é causada pela combinação de doença das pequenas vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar e a predominância de um ou outro componente é variável em cada indivíduo e relaciona-se com a sintomatologia apresentada pelo paciente (CORNWELL et al.; 2010; GOLD, 2015; NASCIMENTO; JARDIM, 2014; TARANTINO et al., 2008).

Em relação à fisiopatologia, a doença se manifesta por hipersecreção de muco, caracterizada por tosse produtiva crônica; limitação ao fluxo aéreo e aprisionamento de ar durante a expiração (hiperinsuflação); anormalidade nas trocas gasosas, resultando em hipoxemia e hipercapnia; hipertensão pulmonar, decorrente da destruição do leito vascular e vasoconstricção hipóxica; e por fim *cor pulmonale* (GOLD, 2006; MARTINEZ; DONOHUE; RENNARD, 2011; NEDER et al., 2014; TARANTINO et al., 2008).

2.1.3 Diagnóstico

Em todo indivíduo com mais de 40 anos, que apresente dispneia, tosse crônica ou produção de escarro, e história de exposição a fatores de risco para a doença, deve-se suspeitar de DPOC (CELLI; MACNEE; ATS/ERS TASK FORCE, 2004; GOLD, 2015). A confirmação diagnóstica pela espirometria é mandatória (ZWAR et al., 2011) e uma relação $VEF_1/CVF < 0,70$, após uso de broncodilatador, evidencia a presença de limitação persistente ao fluxo aéreo e, portanto, da doença (CELLI; MACNEE; ATS/ERS TASK FORCE, 2004; GOLD, 2015). Diante da suspeita clínica da doença, deve ser realizado um histórico detalhado de exposições a fatores de risco, doenças respiratórias prévias, história familiar de DPOC, exacerbações ou internações por problemas respiratórios, impacto da doença na qualidade de vida e presença de comorbidades (GOLD, 2015).

O diagnóstico da DPOC geralmente é tardio, não somente pela sua evolução lenta e progressiva, mas também por não ser reconhecida pelo próprio paciente, o qual atribui a tosse produtiva ao tabagismo e a dispneia ao envelhecimento e descondicionamento físico (BALKISSOON et al., 2011; TARANTINO et al., 2008; WEDZICHA, 2000). Consequentemente, muitos pacientes procuram atendimento

médico quando já apresentam significativo comprometimento da função pulmonar, e muitas vezes em decorrência de exacerbações (TARANTINO et al., 2008; WEDZICHA, 2000).

Em relação à sintomatologia, a dispneia é um sintoma frequente, geralmente persistente e de evolução gradual, acentua com o exercício físico e é responsável pela ansiedade e incapacidade física presentes nos pacientes (MATTOS, 2014; TARANTINO et al., 2008). A tosse geralmente é o primeiro sintoma, de início insidioso e pode ser improdutiva (MATTOS, 2014), pode aumentar imediatamente após a interrupção do tabagismo e em seguida melhorar gradualmente (BALKISSOON et al., 2011). Outros achados seriam sibilância, aperto no peito, fadiga, depressão, ansiedade, perda de peso e anorexia (GOLD, 2015; MATTOS, 2014). O exame físico contribui para o diagnóstico da DPOC na presença de doença avançada, e a ausência de sinais físicos não o exclui (GOLD, 2015).

Além dos fenótipos clássicos descritos, algumas manifestações clínicas da DPOC sugerem outros possíveis fenótipos da doença, tais como presença de hiperinsuflação pulmonar com enfisema heterogêneo, hipoxemia persistente, exacerbações frequentes, disfunção muscular esquelética, intolerância ao exercício, reversibilidade ao broncodilatador, rápido declínio do VEF₁, inflamação sistêmica, presença de comorbidades, além de diferentes manifestações clínicas da doença de acordo com o sexo (CELLI, 2006; HAN et al., 2010; SAMIA et al., 2008). Dados da literatura sugerem que, comparado aos homens, as mulheres são mais susceptíveis aos efeitos tóxicos do tabagismo, têm perda mais rápida da função pulmonar, mais exacerbações, maior relato de dispneia para o mesmo grau de limitação ao fluxo aéreo, pior qualidade de vida e apresentam mais doença das vias aéreas (CELLI, 2006; HAN et al., 2010; SAMIA et al., 2008). A determinação dessas diferentes expressões da DPOC tem importância tanto no manejo e tratamento, quanto para o prognóstico dos pacientes (CELLI, 2006).

Algumas investigações adicionais, além da espirometria, tais como radiografia de tórax e gasometria arterial ou oximetria de pulso, colaboram com o diagnóstico e o manejo da DPOC. Outros exames, não realizados rotineiramente, incluem a determinação dos volumes pulmonares, capacidade de difusão, dosagem de α 1 antitripsina, testes de exercício, e avaliação ecocardiográfica, na suspeita de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* (GOLD, 2015; JARDIM; OLIVEIRA; NASCIMENTO, 2004).

2.1.4 Efeitos sistêmicos e comorbidades

Além do comprometimento pulmonar, a DPOC caracteriza-se pela presença de importantes manifestações extrapulmonares, que provavelmente tem origem multifatorial, incluindo inflamação sistêmica, sedentarismo, hipóxia tecidual e estresse oxidativo (AGUSTI, 2005). Muitos marcadores inflamatórios presentes no sistema respiratório estão também presentes na circulação (AGUSTI, 2007; BARNES; CELLI, 2009; SINDEN; STOCKLEY, 2010), sugerindo que a inflamação sistêmica esteja envolvida no aparecimento dos efeitos extrapulmonares e também possa iniciar ou mesmo agravar as comorbidades existentes (BARNES; CELLI, 2009).

Entre os efeitos sistêmicos e comorbidades presentes na DPOC encontram-se: disfunção muscular esquelética, caquexia, doenças cardiovasculares (DCV), osteoporose, anemia normocítica, diabetes, síndrome metabólica, ansiedade, depressão, refluxo gastroesofágico, câncer de pulmão, apneia obstrutiva do sono, hipertensão pulmonar, tromboembolismo pulmonar, entre outros (BARNES; CELLI, 2009; GOLD, 2015; KNORST, 2014; SINDEN; STOCKLEY, 2010; SMITH; WROBEL, 2014).

As comorbidades podem ocorrer em qualquer grau de limitação ao fluxo aéreo (AGUSTI et al., 2010), contribuem para o aumento da morbimortalidade e a presença de múltiplas doenças associadas têm efeito cumulativo na mortalidade (ALMAGRO et al., 2012; MILLER et al., 2013; SIN et al., 2006).

As DCV são, provavelmente, as comorbidades mais frequentes (GOLD, 2015; FABBRI et al., 2008; SORIANO et al., 2005) e as que mais contribuem para a morbimortalidade nos pacientes com DPOC (ANTHONISEN et al., 2002; CHOUDHURY; RABINOVICH; MACNEE, 2014; DIVO et al., 2012; RENNARD, 2007). Entre elas destacam-se a doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca (principalmente a fibrilação atrial) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (VESTBO et al., 2013), além de doença arterial periférica e cerebral (KNORST, 2014). A HAS é a mais comum, podendo acometer até 60,4% dos pacientes (KNORST, 2014; SCHNELL et al., 2012).

A insuficiência respiratória é a principal responsável pela morte dos pacientes com DPOC grave (ANTHONISEN et al., 2005; MCGARVEY et al., 2012; SIN et al., 2006; SMITH; WROBEL, 2014), enquanto os pacientes com doença leve a

moderada morrem mais por causas cardiovasculares e câncer de pulmão (ANTHONISEN et al., 2005; BERRY; WISE, 2010; SIN et al., 2006; SMITH; WROBEL, 2014).

2.1.5 Exacerbações

Acredita-se que as exacerbações agudas da DPOC decorram de complexas interações entre hospedeiro, vírus, bactérias e poluição ambiental/ocupacional, queda na temperatura ambiente ou mesmo devido a patologias capazes de simular ou agravar os sintomas respiratórios, entre elas o tromboembolismo pulmonar, pneumotórax, pneumonia, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, ansiedade e depressão (BRULOTTE; LANG, 2012; RODRIGUEZ-ROISIN, 2000; SAPEY; STOCKEY, 2006; VESTBO et al., 2013). No entanto, em aproximadamente 30% das exacerbações graves o fator causador não é identificado (SAPEY; STOCKEY, 2006; VESTBO et al., 2013).

Ocorrem predominantemente no inverno (WEDZICHA; SINGH; MACKAY, 2014) e são caracterizadas por aumento da inflamação nas vias aéreas, piora da limitação ao fluxo aéreo, aprisionamento de ar e hiperinsuflação, aumento da desigualdade na relação ventilação/perfusão e consequente maior grau de dispneia e hipoxemia (BARBERÀ et al., 1997; O'DONNELL; PARKER, 2006; PARKER et al., 2005; WEDZICHA; SINGH; MACKAY, 2014).

O diagnóstico da exacerbação é clínico, com piora aguda dos sintomas respiratórios habituais (dispneia, tosse e/ou produção de escarro), além das variações do dia-a-dia, necessitando de mudança no tratamento de manutenção da DPOC (BURGE; WEDZICHA, 2003; CELLI; BARNES, 2007; GOLD, 2015; RODRIGUEZ-ROISIN, 2000). Podem ser prevenidas com a interrupção do tabagismo, vacinação para influenza e pneumococo, e terapia farmacológica e não farmacológica (CRINER et al., 2015; WEDZICHA; SEEMUNGAL, 2007; WEDZICHA; SINGH; MACKAY, 2014).

Quanto ao número de exacerbações, considera-se exacerbador frequente o paciente que apresenta duas ou mais por ano e o melhor preditor de futuras exacerbações é a história de eventos tratados no ano anterior (HURST et al., 2010). Embora alguns estudos tenham encontrado uma frequência maior de exacerbações com o aumento da gravidade espirométrica (HALPIN et al., 2012; HOOGENDOORN

et al., 2010; HURST et al., 2010; JENKINS et al., 2012), aproximadamente metade dos pacientes, mesmo aqueles com limitação grave ao fluxo aéreo, apresentam uma ou nenhuma exacerbação no primeiro ano de seguimento (HURST et al., 2010; PRICE et al., 2013).

São responsáveis por altos custos ao sistema de saúde, pois frequentemente resultam em atendimentos de emergência e hospitalizações (CELLI, 2006; WOUTERS, 2003), piora da qualidade de vida (ANZUETO; LEIMER; KESTEN, 2009; KESSLER et al., 2006; SEEMUNGAL et al., 1998, SPENCER et al., 2004) e aumento da mortalidade (ALMAGRO et al., 2002; CHENNA; MANNINO, 2010; SOLER-CATALUNA et al., 2005). Quando internados por insuficiência respiratória, a mortalidade nos pacientes com DPOC pode chegar a 50% no primeiro ano (CELLI, 2006) e uma considerável parcela deles (aproximadamente metade) necessita de readmissão hospitalar nos primeiros seis meses após a alta (CHENNA; MANNINO, 2010; STUDART, 2014).

As exacerbações aceleram a evolução natural da DPOC, levando a um rápido declínio da função pulmonar (ANZUETO; LEIMER; KESTEN, 2009; CELLI et al., 2008; DONALDSON et al., 2002; WEDZICHA; DONALDSON, 2003) e a recuperação dos pacientes aos níveis de estabilidade clínica habitualmente demora semanas. Alguns pacientes, no entanto, não retornam aos valores de função pulmonar anteriores à agudização da doença (BRULOTTE; LANG, 2012; SEEMUNGAL et al., 2000).

2.1.6 Avaliação da DPOC

As manifestações clínicas, o número de exacerbações e a presença de comorbidades podem variar muito entre os pacientes, mesmo entre aqueles com função pulmonar semelhante, pois o grau de limitação ao fluxo aéreo, por si só, não expressa todas as diferentes manifestações da doença (AGUSTI et al., 2010).

A Iniciativa Global para a DPOC, portanto, em sua revisão em 2011 (GOLD, 2011), propôs um sistema multidimensional para avaliação combinada da doença, incluindo os sintomas, a gravidade da limitação ao fluxo aéreo (GOLD 1234) e o risco de exacerbações, resultando em uma divisão dos pacientes em quatro categorias (GOLD ABCD). Essa nova classificação da doença associada à avaliação das comorbidades têm como objetivo adotar medidas terapêuticas para diminuir os

sintomas e o impacto da doença na vida do paciente, e também reduzir riscos de futuros eventos como exacerbações, hospitalizações e morte (GOLD, 2011; GRUFFYDD-JONES, 2012; VESTBO et al., 2013).

A classificação de gravidade da limitação ao fluxo aéreo, baseada no VEF_1 pós-broncodilatador, em porcentagem do predito, foi dividida em quatro graus GOLD, como mostra a figura 1: GOLD 1, leve ($VEF_1 \geq 80\%$); GOLD 2, moderado ($50\% \leq VEF_1 < 80\%$); GOLD 3, grave ($30\% \leq VEF_1 < 50\%$); GOLD 4, muito grave ($VEF_1 < 30\%$).

Figura 1 - Classificação espirométrica da DPOC

Classificação da Gravidade da Limitação ao Fluxo Aéreo (baseada no VEF_1 pós- broncodilatador)		
	Em pacientes com $VEF_1/CVF < 0,70$	
GOLD 1	Leve	$VEF_1 \geq 80\%$ do predito
GOLD 2	Moderado	$50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do predito
GOLD 3	Grave	$30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do predito
GOLD 4	Muito Grave	$VEF_1 < 30\%$ do predito

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; VEF_1 : volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada
 Fonte: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2011

A avaliação combinada, baseada em riscos futuros e sintomas divide os pacientes em 4 categorias (GOLD ABCD) (Figura 2). No eixo horizontal está a classificação dos sintomas e no vertical a dos riscos:

- Os sintomas são avaliados pelo grau de dispneia, medido pela escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada (mMRC) (Anexo C); e/ou pelo estado de saúde, medido pelo questionário CAT (*COPD Assessment Test* - teste de avaliação da DPOC) (Anexo D). Uma pontuação ≥ 2 na mMRC ou ≥ 10 no CAT caracteriza os pacientes mais sintomáticos;
- O risco futuro de exacerbações (GOLD, 2015) é avaliado de três maneiras:
 - função pulmonar caracterizada pelo VEF_1 pós-broncodilatador (GOLD 1234);
 - história de exacerbações nos últimos 12 meses;
 - hospitalizações por exacerbação nos últimos 12 meses. Vale lembrar que as hospitalizações por exacerbação da DPOC (uma ou mais no último

ano), foram inseridas para a avaliação do risco de exacerbações a partir da atualização do GOLD em 2013 (GOLD, 2013).

Para categorizar o paciente (Figura 2), orienta-se avaliar os sintomas para determinar se o paciente pertence aos quadrantes de menor (GOLD A e C) ou maior sintomatologia (GOLD B e D). Depois o risco de exacerbações, quadrantes de menor risco (GOLD A e B) ou maior risco (GOLD C e D). Os pacientes classificados nos estágios GOLD 3 e 4 (grave e muito grave) ou com um histórico de ≥ 2 exacerbações / ≥ 1 internações no último ano são classificados como de alto risco (GOLD C e D). Para avaliar o risco, se houver discrepância entre os critérios apontados acima, escolher o risco mais alto, de acordo com grau GOLD (1234) ou história de exacerbações/internações (GOLD, 2015).

Figura 2 - Avaliação combinada da DPOC

Avaliação combinada da DPOC					
Quando avaliar o risco, escolher o risco mais alto de acordo com o grau GOLD ou história de exacerbação (Uma ou mais hospitalizações por exacerbações da DPOC devem ser consideradas alto risco)					
Risco (Classificação GOLD de Limitação ao Fluxo Aéreo)	4	(C)	(D)	≥ 2 ou ≥ 1 levando à hospitalização	Risco (História de exacerbação)
	3				
	2	(A)	(B)	1 (sem levar à hospitalização)	
	1			0	
		CAT < 10 CAT ≥ 10			
		Sintomas			
		mMRC 0-1 mMRC ≥ 2			
		Dispneia			

Paciente	Característica	Classificação espirométrica	Exacerbações por ano	CAT	mMRC
A	Baixo risco Menos sintomas	GOLD 1-2	≤ 1	< 10	0-1
B	Baixo risco Mais sintomas	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 10	≥ 2
C	Alto risco Menos sintomas	GOLD 3-4	≥ 2	< 10	0-1
D	Alto risco Mais sintomas	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 10	≥ 2

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; Graus GOLD de limitação ao fluxo aéreo: 1, 2, 3 e 4; Categorias GOLD: A, B, C e D; mMRC: escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; CAT: *COPD Assessment Test* - teste de avaliação da DPOC

Fonte: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015

Embora o uso da escala de dispneia do mMRC seja muito difundido para avaliar os sintomas na DPOC, sabe-se que muitos pacientes com mMRC < 2 podem apresentar outros sintomas além da dispneia e uma avaliação mais ampla da sintomatologia se tornou recomendável. Sendo assim, o GOLD (2011; 2015) recomenda o CAT como instrumento preferível ao mMRC para avaliação dos sintomas e enfatiza que a aplicação de mais de um questionário é desnecessária.

Segundo o GOLD (2015), as evidências para o uso da classificação em categorias ABCD são: pacientes com frequentes exacerbações geralmente pertencem aos graus GOLD 3 e 4 (HURST et al., 2010); exacerbações frequentes levam a um rápido declínio do VEF₁ (CELLI et al., 2008) e pior estado de saúde (SPENCER et al., 2004); hospitalização por exacerbação da DPOC associa-se a pior prognóstico (SOLER-CATALUÑA et al., 2005); CAT ≥ 10 expressa maior comprometimento do estado de saúde (JONES; TABBERER; CHEN, 2011).

2.2 Apneia obstrutiva do sono

A AOS é um distúrbio caracterizado por episódios repetidos de obstrução completa (apneia) ou parcial (hipopneia) da via aérea superior durante o sono, identificados pela ausência ou redução do fluxo aéreo por no mínimo dez segundos, apesar da manutenção do esforço respiratório, frequentemente resultando em queda na saturação de oxigênio, e são interrompidos por breves despertares, que restauram o fluxo aéreo (AASM, 2014; HADDAD; BITTENCOURT, 2013). Os eventos ocorrem em qualquer estágio do sono, mas são mais frequentes nos estágios N1, N2 e REM. A ingestão de álcool, o uso de sedativos e o aumento do peso corporal podem agravar as apneias, hipopneias e o ronco (AASM, 2014).

Várias manifestações clínicas, durante o sono e diurnas, relatadas pelo paciente ou por familiares, podem direcionar para o diagnóstico de AOS, tais como: ronco alto, apneia testemunhada, dispneia noturna, sensação de sufocamento, engasgos, despertares frequentes, dificuldade para manter o sono, insônia, refluxo gastroesofágico, boca seca e dor de garganta ao acordar, sonolência diurna excessiva, fadiga, cefaleia noturna ou matinal, prejuízo das funções cognitivas (concentração, atenção, memória), alterações de humor (irritabilidade, depressão e ansiedade), disfunção sexual (BITTENCOURT; PALOMBINI, 2014; GUILLEMINAULT; STAATS, 2014; GUIMARÃES, 2010; IOACHIMESCU; COLLOP, 2012; SILVA et al., 2009). No entanto, a correlação entre sintomas e a gravidade da AOS é pequena, sendo possível encontrar pacientes com AOS leve muito sintomáticos, assim como aqueles com AOS moderada a grave com discreta sintomatologia (FONG; HO; WING, 2005; GENTA; LORENZI-FILHO, 2008; SILVA et al., 2009).

O exame físico pode sugerir um risco aumentado para AOS ao revelar presença de obesidade ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$), aumento da circunferência do pescoço (acima de 40 cm, mesmo na ausência de obesidade), anormalidades craniofaciais e dentárias (redução da altura da face, retrognatia, micrognatia, deslocamento da articulação temporomandibular, alterações da oclusão dentária), anormalidades da via aérea superior (nasal, oral e orofaringe), além da presença de hipertensão arterial sistêmica (BITTENCOURT; PALOMBINI, 2014; GUILLEMINAULT; STAATS, 2014; GUIMARÃES, 2010).

Os principais fatores de risco associados à AOS incluem IMC, circunferência do pescoço, sexo masculino, idade e anormalidades craniofaciais (HADDAD; BITTENCOURT, 2013). Outros fatores, também considerados de risco para AOS são: congestão nasal, hipertrofia adenoamigdaliana (em crianças), tabagismo, uso de álcool e sedativos, posição supina, endocrinopatias (acromegalia, hipotireoidismo, síndrome dos ovários policísticos), síndromes genéticas (Down, Marfan, por exemplo), climatério (HADDAD; BITTENCOURT, 2013; IOACHIMESCU; COLLOP, 2012; TOGEIRO; PICARELLI; OLIVEIRA, 2008). Alguns grupos populacionais apresentam maior risco de AOS, tais como os negros, latinos e asiáticos, possivelmente por suas características craniofaciais (VIEGAS, 2010).

A polissonografia, considerada como método de referência para o diagnóstico dos distúrbios respiratórios do sono (HADDAD; BITTENCOURT, 2013; KUSHIDA et al., 2005), deve ser realizada na suspeita clínica de AOS. Este exame registra simultaneamente, durante o sono, os seguintes sinais fisiológicos: encefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma do queixo, eletrocardiograma ou frequência cardíaca, fluxo aéreo oronasal (com sensor de pressão e termistor), esforço respiratório, saturação da oxihemoglobina (SpO_2), eletromiograma tibial anterior, posição corporal (EPSTEIN et al., 2009; HADDAD; BITTENCOURT, 2013).

Segundo Garvey e colaboradores (2015), na Europa e nos Estados Unidos da América, 14 a 49% dos homens de meia idade têm AOS clinicamente significante. No coorte do sono de Wisconsin (YOUNG et al., 1993), com 602 indivíduos, os resultados de prevalência de AOS, de acordo com o critério diagnóstico adotado, foram: (1) $IAH \geq 5$ eventos/h associado à sonolência diurna excessiva: 4% nos homens e 2% nas mulheres; (2) $IAH \geq 5$: 24% nos homens e 9% nas mulheres; (3) $IAH \geq 15$: 9% nos homens e 4% nas mulheres, com idade de 30 a 60 anos. Estudo mais recente, que utilizou dados do Wisconsin com 1520 participantes (PEPPARD et al., 2013), mostrou acentuado aumento da prevalência de AOS, entre adultos com 30 a 70 anos: $IAH \geq 5$ associado à sonolência diurna excessiva foi observado em 14% dos homens e 5% das mulheres; e $IAH \geq 15$ foi observado em 13% dos homens e 6% das mulheres. E ao estratificar por faixa etária, os resultados encontrados para $IAH \geq 15$ foram: em 10% e 17% dos homens entre 30 e 49 anos e entre 50 e 70 anos, respectivamente; e em 3% e 9% das mulheres entre 30 e 49 anos e entre 50 e 70 anos, respectivamente. Estudo conduzido na Suíça (HEINZER et al., 2015), realizou polissonografia domiciliar em 2121 indivíduos, e encontrou elevada

prevalência de AOS (IAH ≥ 15) na população geral: 49% nos homens e 23,4% nas mulheres, utilizando técnicas modernas de diagnóstico.

Estudo epidemiológico (TUFIK et al., 2010) realizado na cidade de São Paulo, com 1042 voluntários, utilizando polissonografia em laboratório, observou sobrepeso (IMC ≥ 25 Kg/m²) em 60% dos participantes e uma prevalência de AOS de 32,8% na população analisada, sendo 40,6% nos homens e 26,1% nas mulheres. Os próprios autores assumem que a elevada prevalência encontrada pode ser explicada por: utilização de processo de amostragem probabilístico, baixa recusa à realização da polissonografia, uso da cânula nasal, adoção de critérios diagnósticos recentes para a AOS, além da inclusão de idosos e da alta prevalência de obesidade na população estudada.

De acordo com o exposto, em relação aos dados de prevalência de AOS na população geral, esta é alta, maior nos homens que nas mulheres, e maior em indivíduos obesos e em idosos. Mas esses dados devem ser vistos com cautela, devido as diferenças metodológicas entre os estudos, tais como população estudada, definição de AOS adotada (baseada em sintomas e/ou no IAH) e técnica utilizada para monitorizar o sono e a respiração (definição de hipopneia, uso de termistor ou cânula de pressão) (HADDAD; BITTENCOURT, 2013; HEINZER et al., 2015).

A AOS é atualmente grave problema de saúde pública, pois apresenta alta prevalência, é pouco reconhecida, além de apresentar maior frequência de doenças cardiovasculares do que a observada na população geral (DRAGER et al., 2008). Pacientes com AOS grave, não tratados, têm maior número de eventos e mortes de causa cardiovascular, quando comparados aqueles tratados com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e aqueles sem o distúrbio (HADDAD; BITTENCOURT, 2013; MARIN et al., 2010).

As doenças cardiovasculares frequentemente associadas à AOS incluem: HAS, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas (principalmente a fibrilação atrial), doença coronariana e acidente vascular cerebral. A AOS é considerada fator de risco independente para a HAS, e mesmo o distúrbio leve pode levar ao aumento dos níveis pressóricos. A prevalência de HAS em portadores da AOS varia de 40 a 90%, enquanto a de AOS entre os hipertensos varia de 22 a 62% (HADDAD; BITTENCOURT, 2013).

Os possíveis mecanismos que explicam a relação entre AOS e HAS incluem o aumento da ativação simpática, diminuição na sensibilidade dos barorreceptores, alteração no metabolismo do sal e água, disfunção endotelial, inflamação sistêmica, entre outros (ANUNCIATO et al., 2013; DRAGER et al., 2008; LORENZI-FILHO et al., 2010; PEDROSA et al., 2011). A hipóxia intermitente, o aumento da pressão negativa intratorácica e os microdespertares durante os eventos respiratórios obstrutivos são responsáveis pelos efeitos cardiovasculares agudos: segundos após o término de uma apneia, ocorre aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, coincidindo com o despertar breve, pico da ventilação e dessaturação da oxihemoglobina (TOGEIRO; PICARELLI; OLIVEIRA, 2008).

Em relação ao descenso vigília-sono, alguns fatores podem contribuir com a ausência de descenso ou ascensão da pressão arterial durante o sono, tais como: perturbação do sono pela realização da MAPA, AOS, HAS não controlada, disautonomia, uso de medicações (ciclosporina, por exemplo) (SBC; SBH; SBN, 2011). Dados da literatura mostram que, em pacientes hipertensos, um descenso noturno inferior a 10% confere pior prognóstico cardiovascular (OHKUBO et al., 1997; SBC; SBH; SBN, 2011). Pacientes com descenso atenuado (entre 0 e 10%) ou ausente (≤ 0 ; ascensão da pressão arterial) apresentam maior mortalidade quando comparados aqueles com descenso entre 10 e 20%; e pacientes com descenso acima de 20% apresentam risco de mortalidade semelhante aqueles com descenso presente (entre 10 e 20%) (BEN-DOV et al., 2007; SBC; SBH; SBN, 2011).

2.3 DPOC e apneia obstrutiva do sono

A denominação *overlap syndrome* (síndrome de sobreposição – SS), criada por Flenley (1985), refere-se à combinação entre AOS e qualquer doença respiratória crônica, incluindo a DPOC (OWENS, 2013; WEITZENBLUM et al., 2008). Recentemente, para incentivar mais pesquisas sobre o tema, outra terminologia tem sido proposta para integrar a sobreposição de doença pulmonar obstrutiva (asma e DPOC) e AOS: *OLDOSA syndrome (obstructive lung disease and obstructive sleep apnea)* (IOACHIMESCU; TEODORESCU, 2013).

Estudos prévios (BEDNAREK et al., 2005; SANDERS et al., 2003) não encontraram associação entre DPOC e AOS e afirmam que a coexistência das duas

doenças dá-se ao acaso, devido a alta prevalência das duas condições clínicas na população geral, provavelmente não havendo um fator fisiopatológico comum. No entanto, estes estudos avaliaram pacientes com limitação predominantemente leve ao fluxo aéreo e, portanto, ainda não se sabe se existe alguma ligação fisiopatológica entre AOS e DPOC grave (OWENS, 2013).

Tem sido demonstrado, através de estudos epidemiológicos, que aproximadamente 20% dos pacientes com AOS tem DPOC, enquanto cerca de 10% com DPOC tem AOS, independentemente da gravidade da doença (BARNES; CELLI, 2009; CHOUDHURY; RABINOVICH; MACNEE, 2014; FLETCHER, 1990; IOACHIMESCU; TEODORESCU, 2013; MCNICHOLAS, 2009; OWENS; MALHOTRA, 2010). Ambas possuem um fator de risco comum, o tabagismo (WETTER et al., 1994), além de compartilharem algumas comorbidades, entre elas as doenças cardiovasculares, diabetes, síndrome metabólica e obesidade (BARNES; CELLI, 2009; KNORST, 2014). Ao compararmos os pacientes com DPOC isolada com os que têm sobreposição das duas doenças, estes apresentam maior IMC, maior circunferência do pescoço, maior consumo de álcool e maior sonolência diurna (evidenciada pela ESE), além de insuficiência respiratória desproporcional à função pulmonar (MARÍN; BOLDOVA, 2009). Portanto, em pacientes com DPOC, essas características sugerem a presença de AOS.

Apesar da elevada prevalência da SS, dados de literatura sobre sua fisiopatologia e consequências clínicas são escassos (LEE; MCNICHOLAS, 2011). A coexistência de DPOC e AOS confere um pior quadro clínico e prognóstico aos pacientes do que a presença de cada uma destas condições isoladamente (MCNICHOLAS; VERBRAECKEN; MARIN, 2013). Pacientes com SS tem hipoxemia noturna mais grave do que pacientes com DPOC, com o mesmo grau de limitação ao fluxo aéreo; maior risco de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* do que pacientes com AOS e DPOC isoladamente (BRADLEY et al., 1985; CHAOUAT et al., 1995; CHAOUAT et al., 1996; FLETCHER et al., 1987b; FLETCHER, 1990; WEITZENBLUM et al., 2008). Diferentemente do que geralmente ocorre na DPOC, na SS, complicações como hipoxemia, hipercapnia e hipertensão pulmonar podem ocorrer em pacientes com limitação leve a moderada ao fluxo aéreo (CHAOUAT et al., 1995; WEITZENBLUM et al., 2008). Quando comparados com portadores de DPOC leve, pacientes com SS têm sono de pior qualidade, com tempo total do sono (TTS) menor, eficiência do sono reduzida, maior índice de despertares e maior

escore da escala de sonolência de Epworth (SANDERS et al., 2003). Por outro lado, neste mesmo estudo (SANDERS et al., 2003), houve discreta diferença na qualidade do sono entre pacientes com SS e aqueles com AOS, sugerindo que o padrão do sono é influenciado principalmente pela presença de AOS.

Segundo alguns autores (MERMIGKIS et al., 2007; OWENS, 2013), pacientes com SS têm qualidade de vida significativamente pior, avaliada pelo questionário respiratório de Saint George, quando comparados aos pacientes com DPOC. Assim como, em pacientes com AOS, a presença de VEF₁ reduzido (DPOC) ou uma história de tabagismo (> 30 anos-maço) podem contribuir para o aumento da mortalidade (CHAOUAT et al., 1999b; LAVIE; HERER; LAVIE, 2007; MIECZKOWSKI; EZZIE, 2014; OWENS, 2013). Marin e colaboradores (2010) estudaram 3 grupos de pacientes: 228 pacientes com SS tratados com CPAP, 213 com SS não tratados e 210 com DPOC sem AOS e demonstraram que pacientes com SS não tratados com CPAP apresentaram maior risco de morte e exacerbações graves da DPOC quando comparados aos pacientes com DPOC sem AOS, e concluíram que em pacientes com SS, a terapia com CPAP associou-se à melhora da sobrevida e diminuição na taxa de hospitalizações. Coorte prospectivo brasileiro (MACHADO et al., 2010) que avaliou o impacto do tratamento da AOS com CPAP na mortalidade de pacientes com DPOC hipoxêmicos, observou melhora na sobrevida com esta terapia em pacientes com SS em uso de oxigenoterapia, quando comparados ao grupo que não utilizou CPAP.

2.4 DPOC e dessaturação noturna de oxigênio

A fisiologia respiratória no sono difere daquela durante a vigília. A respiração, na vigília, é controlada por dois mecanismos ventilatórios: o voluntário, relacionado à atividade cortical; e o involuntário ou metabólico, controlado pelo tronco cerebral. O controle voluntário tem grande influência na ventilação durante a vigília, sendo possível ao indivíduo, de forma consciente, alterar o padrão respiratório. No sono, a respiração é totalmente comandada pelo controle involuntário, o qual responde à acidose, hipoxemia, hipercapnia, sinais mecânicos do pulmão e da caixa torácica (ANDERSEN; ALVARENGA; PIRES, 2014; DOUGLAS, 2005; LORENZI-FILHO, 2005).

Durante o sono, no entanto, além da abolição do controle voluntário, ocorre diminuição do involuntário, com consequente redução da resposta dos centros respiratórios aos estímulos químicos, mecânicos e corticais, redução da quimiossensibilidade periférica, redução da atividade muscular respiratória e dos volumes pulmonares, aumento da resistência da via aérea, além de alteração nas trocas gasosas, que em conjunto determinam a hipoventilação fisiológica presente neste período, representada por diminuição da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) e aumento da pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) (ANDERSEN; ALVARENGA; PIRES, 2014; FELICIANO, 2014; MCNICHOLAS, 2006).

Essas alterações no padrão respiratório, no sono, não causam consequências significativas para indivíduos normais, mas podem ter efeitos deletérios nas trocas gasosas de pacientes com DPOC, resultando em hipoxemia e hipercapnia acentuadas, principalmente no sono REM (*rapid eye movement*) (MCNICHOLAS, 2000; MCNICHOLAS; LEE, 2013), no qual a resposta ventilatória à hipoxemia e hipercapnia é menor em relação ao NREM (*non rapid eye movement*) (DOUGLAS, 2005).

A hipercapnia parece ser maior determinante da resposta ventilatória e despertares durante o sono do que a hipoxemia (HEDEMARK; KRONENBERG, 1982; MCNICHOLAS; VERBRAECKEN; MARIN, 2013; MIECZKOWSKI; EZZIE, 2014). Já foi observado que enquanto o paciente pode alcançar valores de saturação arterial de oxigênio (SaO_2) próximos a 70% sem despertares, pequenas alterações na PaCO_2 levam a um aumento da ventilação minuto e despertar (MIECZKOWSKI; EZZIE, 2014). Fleetham e colaboradores (1982), com o objetivo de avaliar o papel da hipoxemia na interrupção do sono, estudaram 24 pacientes com DPOC respirando ar ambiente e oxigênio suplementar durante o sono. Eles observaram que os despertares se associaram fortemente com a dessaturação de oxigênio nos pacientes respirando ar ambiente. No entanto, nos pacientes em que a hipoxemia noturna foi corrigida com oxigênio, não houve mudança na frequência dos despertares, sugerindo que não apenas a hipoxemia, mas uma associação de hipoxemia e hipercapnia são responsáveis por causar os despertares.

Vários mecanismos podem explicar a hipoxemia noturna na DPOC: hipoventilação alveolar, alterações na relação ventilação/perfusão, redução da capacidade residual funcional, impacto na curva de dissociação da hemoglobina e a

coexistência de apneia obstrutiva do sono (FELICIANO, 2014; KRIEGER, 2005; MCNICHOLAS, 2000; RAMAR, 2008).

Diversos estudos consideram a hipoventilação alveolar o principal mecanismo responsável pela hipoxemia noturna em pacientes com DPOC, pelo menos durante o sono REM (BECKER et al., 1999; HUDGEL et al., 1983; WEITZENBLUM; CHAOUAT, 2004; ZHANG et al., 2013). Isto foi demonstrado por Becker e colaboradores (1999), em um estudo que incluiu nove pacientes com DPOC: na presença de dessaturação noturna, a ventilação minuto diminuiu 21% durante o sono NREM e 39% durante o REM, quando comparada à vigília, principalmente devido à queda no volume corrente, medido por pneumotacógrafo acoplado à máscara nasal.

Os mecanismos de hipoventilação diferem no sono NREM e REM. No NREM, a ventilação alveolar diminui devido à redução na taxa metabólica basal, no *drive* ventilatório e aumento na resistência da via aérea superior. Enquanto no sono REM, a redução no *drive* ventilatório é mais intensa, com diminuição da resposta ventilatória à hipoxemia e hipercapnia (WEITZENBLUM; CHAOUAT, 2004). Além disso, no sono REM, embora a contração diafragmática seja menos afetada, ocorre acentuada hipotonia dos músculos intercostais e acessórios da respiração, reduzindo a contribuição da caixa torácica para a ventilação. Isto afeta principalmente os pacientes que são dependentes da musculatura acessória para manter a ventilação, como aqueles com hiperinsuflação pulmonar, nos quais o diafragma trabalha em desvantagem mecânica (CABRAL, 2008; MCNICHOLAS, 2000; WEITZENBLUM; CHAOUAT, 2004).

O fato de alguns pacientes com DPOC apresentarem uma queda na PaO_2 desproporcional ao aumento da PaCO_2 durante o sono, o que não seria possível explicar somente por hipoventilação alveolar, sugere que alterações na relação ventilação/perfusão (V/Q) contribuam para a DNO. A diminuição da capacidade residual funcional (CRF), resultante da diminuição do tônus da musculatura acessória, aumento da resistência da via aérea, posição supina, deslocamento cefálico do diafragma e diminuição da complacência pulmonar, pode levar ao fechamento das pequenas vias aéreas (atelectasias) em zonas pulmonares dependentes, piorando a relação V/Q e agravando a hipoxemia. A perda do reflexo da tosse durante o sono, facilitando o acúmulo de secreção na via aérea, também pode piorar a relação V/Q e, por conseguinte, as trocas gasosas (MCNICHOLAS,

2000; MCNICHOLAS; VERBRAECKEN; MARIN, 2013; RAMAR, 2008; WEITZENBLUM; CHAOUAT, 2004).

A curva de dissociação da oxihemoglobina também tem o seu papel como mecanismo envolvido na hipoxemia noturna. A hipoventilação alveolar tem um efeito desproporcional nos pacientes hipoxêmicos em vigília diurna, quando comparados aqueles sem hipoxemia, devido a PaO_2 situar-se próximo ou sobre a porção íngreme da curva de dissociação da hemoglobina. Nesta situação, pequena redução da PaO_2 resultará em queda proporcionalmente maior na SaO_2 , levando à DNO acentuada, mesmo naqueles com hipoxemia diurna leve. (CATTERALL et al., 1985; RAMAR, 2008; ZHANG et al., 2013).

A coexistência de DPOC e AOS num mesmo indivíduo ou síndrome de sobreposição (SS) propicia DNO mais grave do que a observada na DPOC isolada, com o mesmo grau de limitação ao fluxo aéreo (WEITZENBLUM et al., 2008). Supostamente, isto acontece, porque nos pacientes com SS os eventos de apneia obstrutiva se instalam em condições de hipoxemia já estabelecida no começo de cada apneia (devido à DPOC), enquanto pacientes com AOS (sem DPOC) tendem a ressaturar aos níveis normais de oxigenação arterial, nos intervalos entre as apneias (MCNICHOLAS, 2000; RAMAR, 2008).

Existem diferentes definições para DNO, sendo as duas primeiras as mais encontradas na literatura:

- Apresentar saturação periférica de oxigênio (SpO_2) < 90% durante o sono por período ≥ 5 minutos, com um nadir de pelo menos 85% (FLETCHER et al., 1987a);
- Permanecer $\geq 30\%$ do TTR com SpO_2 < 90% (LEVI-VALENSI et al., 1992);
- Apresentar SpO_2 média noturna < 90% (VOS; FOLGERING; VAN HERWAARDEN, 1995);
- Apresentar SpO_2 < 90% por período > 5 minutos, com nadir de pelo menos 85%; ou permanecer > 30% do TTS com SpO_2 < 90% (International Classification of Sleep Disorders - ICSD-2) (CASEY; CANTILLO; BROWN, 2007);
- Apresentar $SpO_2 \leq 88\%$ (adultos) durante o sono por período ≥ 5 minutos, sem a presença de hipoventilação (ICSD-3) (AASM, 2014)

A DNO parece ser um distúrbio comum em portadores de DPOC, embora sua prevalência não esteja bem estabelecida, pois esta sofre influência da definição utilizada, da presença ou ausência de hipoxemia diurna e comorbidades (RAMAR, 2008). Pode ocorrer apesar de adequada oxigenação na vigília, mas é mais

pronunciada se houver hipoxemia diurna (DOUGLAS et al., 1979; MULLOY; MCNICHOLAS, 1996; WYNNE et al., 1979), e geralmente é maior em relação à encontrada durante o exercício máximo (MULLOY; MCNICHOLAS, 1996). Owens (2013) reuniu resultados de vários estudos (CHAOUAT et al., 1997; FLETCHER et al., 1987a; LEWIS et al., 2009) que exploraram a prevalência da DNO em portadores de DPOC sem AOS, com SaO_2 entre 90 e 95% em vigília, e observou que 27 a 70% dos pacientes, nestes estudos, apresentaram hipoxemia noturna acentuada, principalmente durante o sono REM.

Alguns dos parâmetros citados na literatura como preditores de DNO são: valores baixos de PaO_2 e elevados de PaCO_2 em vigília (BRADLEY et al., 1990; CORDA et al., 2011; FLETCHER et al., 1987a); SaO_2 em vigília (HEIJDRÁ et al., 1995; LITTLE et al., 1999; THOMAS; VINOD KUMAR; GITANJALI, 2002; ZANCHET; VIEGAS, 2006) gravidade da limitação ao fluxo aéreo (VEF_1) (DE ANGELIS et al., 2001; HEIJDRÁ et al., 1995); e redução da resposta ventilatória à hipercapnia (VOS; FOLGERING; VAN HERWAARDEN, 1995). Possivelmente outros fatores contribuem para a DNO, tais como a presença de disfunção muscular esquelética e o fenótipo *blue bloater* (WEITZENBLUM; CHAOUAT, 2004).

Muitos pacientes com DPOC apresentam sono de má qualidade, com queixa frequente de insônia (dificuldade para iniciar ou manter o sono) ou sono fragmentado, o que provavelmente contribui para o surgimento de fadiga crônica e sonolência diurna (BRESLIN et al., 1998; CORMICK et al., 1986). A prevalência de insônia, uso de hipnóticos e sonolência diurna é maior nos pacientes com DPOC, quando comparados à população geral (KLINK; QUAN, 1987).

Embora a causa não esteja totalmente estabelecida, o comprometimento do sono na DPOC tem origem multifatorial, incluindo tosse persistente e dispneia noturnas, sibilância, uso de medicações (por exemplo, teofilina), e o próprio efeito do envelhecimento (MCNICHOLAS; VERBRAECKEN; MARIN, 2013; RAMAR, 2008; WEITZENBLUM; CHAOUAT, 2004). A hipoxemia poderia ser um determinante de uma pior qualidade do sono, embora isso não esteja esclarecido, pois não há consenso na literatura se a oxigenoterapia melhora a qualidade do sono em pacientes com DPOC grave, hipoxemia diurna e com importante dessaturação noturna (RAMAR, 2008; WEITZENBLUM; CHAOUAT, 2004). Em pacientes com DPOC, com hipoxemia diurna leve, e sem AOS, alguns estudos (LEWIS et al. 2009; ZANCHET; VIEGAS, 2006) não evidenciaram influência da dessaturação noturna na

qualidade do sono. Krachman e colaboradores (2011), estudando 25 pacientes com enfisema grave (VEF_1 de 28% do predito; DP = 8), capacidade pulmonar total de 125% (DP = 14), PaO_2 de 63 mmHg (DP = 8,0) e sem AOS, observaram que a limitação ao fluxo aéreo e a hiperinsuflação pulmonar, mas não a oxigenação noturna, correlacionaram-se com a qualidade do sono.

Evidência objetiva de uma pior qualidade do sono, em pacientes com DPOC, tem sido demonstrada na polissonografia (PSG) pelo aumento na latência ao sono, redução da eficiência e do TTS, aumento da vigília após início do sono, aumento do estágio N1, diminuição dos estágios N3 e REM, além de frequentes despertares (FELICIANO, 2014; MCSHARRY et al., 2012; PARISH, 2009; VALIPOUR et al., 2011). Parece haver diferença na qualidade do sono de acordo com a gravidade da DPOC, sendo o comprometimento do sono menor em pacientes com limitação leve ao fluxo aéreo e na ausência de AOS (SANDERS et al., 2003), e maior conforme a doença se torna mais grave (CORMICK et al.; 1986; MCSHARRY et al., 2012).

A PSG é essencialmente indicada em portadores de DPOC se houver suspeita clínica de AOS; policitemia na presença de PaO_2 em vigília > 60 mmHg; hipertensão pulmonar desproporcional ao grau de limitação ao fluxo aéreo; cefaleia matinal nos pacientes em uso de oxigênio suplementar (CABRAL, 2008; CELLI; MACNEE; ATS/ERS TASK FORCE, 2004; MCNICHOLAS, 2000; RAMAR, 2008).

Na presença de hipoxemia, o organismo dispõe de mecanismos compensatórios na tentativa de manter adequada oxigenação tecidual. Fisiologicamente, ocorre aumento do *drive* ventilatório para aumentar a PaO_2 e diminuir a $PaCO_2$; dilatação do leito vascular periférico para maior oxigenação tecidual, com consequente aumento da frequência e débito cardíacos; vasoconstrição pulmonar para melhorar a relação V/Q; elevação dos níveis de eritropoietina e consequente eritrocitose, aumentando a capacidade de transporte de oxigênio e a viscosidade sanguínea. Sem tratamento, a hipoxemia progride para hipóxia tecidual, podendo resultar em policitemia, hipertensão pulmonar (HP) e falência do ventrículo direito (CORRADO; RENDA; BERTINI, 2010; GODOY; TANNI, 2014).

Possivelmente dois fatores contribuem para o desenvolvimento da HP em pacientes com DPOC: a gravidade do comprometimento pulmonar e da hipoxemia noturna (TORALDO et al., 2012). O remodelamento vascular pulmonar na DPOC é o principal responsável pelo aumento na pressão da artéria pulmonar e provavelmente

resulta da combinação dos efeitos da hipóxia alveolar, inflamação e perda do leito capilar pulmonar no enfisema grave (CHAOUAT; NAEIJE; WEITZENBLUM, 2008).

Caracteristicamente, a HP na DPOC parece ser relativamente comum na doença moderada a grave; geralmente é leve; progride lentamente; pode aumentar transitoriamente durante as exacerbações; uma minoria de pacientes evolui para insuficiência cardíaca direita e edema periférico (*cor pulmonale*); a oxigenoterapia geralmente estabiliza e ocasionalmente reverte a HP; e caso a HP seja grave, outros diagnósticos associados devem ser afastados, entre eles a AOS, a síndrome da hipoventilação-obesidade e o tromboembolismo pulmonar crônico (KENT; MITCHELL; MCNICHOLAS, 2011).

Alguns estudos sugerem que a DNO na DPOC pode contribuir para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, aumento das hospitalizações, arritmias cardíacas durante o sono (MCKENZIE; BUTLER; GANDEVIA, 2009; MCNICHOLAS, 2009; MINAI et al., 2007; TORALDO et al., 2011; ZHANG et al., 2013), menor sobrevida (FLETCHER et al., 1992a), além de morte noturna durante as exacerbações (MCNICHOLAS; FITZGERALD, 1984). No entanto, até o momento, é controverso se a DNO isolada (sem hipoxemia diurna) na DPOC poderia levar à HP importante. É provável que, de forma semelhante ao que ocorre na AOS, a DNO possa gradativamente levar à HP ao longo do tempo, especialmente nos pacientes com enfisema pulmonar (OWENS, 2013).

Estudos que avaliaram a hemodinâmica pulmonar em pacientes com hipoxemia noturna apresentaram resultados conflitantes. Fletcher e colaboradores (1989) avaliaram pacientes com DPOC e PaO_2 diurna > 60 mmHg, sem AOS, com e sem DNO e observaram aumento da pressão média da artéria pulmonar nos dessaturadores. Assim como, Levi-valensi e colaboradores (1992), estudando pacientes com DPOC e PaO_2 entre 60 e 70 mmHg, também encontraram que a pressão média da artéria pulmonar era significativamente maior nos dessaturadores. Por outro lado, estudos subsequentes (CHAOUAT et al., 1997; CHAOUAT et al., 2001) em pacientes com DPOC e PaO_2 entre 56 e 69 mmHg, não demonstraram que a DNO isolada pudesse levar à hipertensão pulmonar.

Estudos da década de 80, Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTTG, 1980) e Medical Research Council trial (MRCWP, 1981), demonstraram aumento da sobrevida com o uso de oxigenoterapia em pacientes com DPOC e insuficiência respiratória crônica. Em pacientes com hipoxemia diurna moderada, e naqueles com

dessaturação noturna ou ao exercício, a oxigenoterapia parece não interferir na mortalidade (KENT; MITCHELL; MCNICHOLAS, 2011).

Dois estudos (FLETCHER et al., 1992a; FLETCHER et al., 1992b) avaliaram pacientes com DPOC e PaO_2 diurna > 60 mmHg e não encontraram melhora na sobrevida dos pacientes dessaturadores submetidos à oxigenoterapia, apesar da redução na pressão da artéria pulmonar. Estudo randomizado posterior (CHAOUAT et al., 1999a) não evidenciou melhora na hemodinâmica pulmonar, nem na sobrevida dos pacientes com DPOC, PaO_2 diurna entre 56 e 69 mmHg e DNO submetidos à oxigenoterapia noturna, em comparação ao grupo controle (sem oxigênio), após dois anos de seguimento.

Portanto, até o momento, não está bem estabelecido na literatura se pacientes com DPOC e hipoxemia noturna isolada sejam mais propensos à hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* ou menor sobrevida. Como também não está claro se a suplementação de oxigênio tem efeito na mortalidade desse grupo de pacientes (STOLLER et al., 2010).

3 JUSTIFICATIVA

A justificativa para a realização deste estudo está baseada na observação de pacientes com DPOC que apresentam evolução pouco favorável da doença, mesmo sem a presença de limitação grave ao fluxo aéreo, sugerindo a presença de comorbidades, entre elas a AOS.

Embora os efeitos a longo prazo da dessaturação noturna isolada sobre a qualidade do sono, hemodinâmica pulmonar e sobrevida de pacientes com DPOC não estejam bem estabelecidos na literatura (RAMAR, 2008; WEITZENBLUM; CHAOUAT, 2004), estudos prévios (MARIN et al., 2010), que exploraram os aspectos relacionados à sobreposição de DPOC e AOS, demonstraram pior prognóstico nesse grupo de pacientes. Neste contexto, o objetivo deste estudo é avaliar o comprometimento clínico dos pacientes com DPOC diante da presença de AOS e DNO.

A identificação de manifestações clínicas que possam diferenciar pacientes portadores de DPOC com AOS e DNO daqueles sem estes distúrbios respiratórios, pode contribuir com o diagnóstico precoce e a proposição de uma abordagem terapêutica específica capaz de melhorar a qualidade de vida e a sobrevida destes pacientes, além de incentivar novos estudos sobre o tema.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Identificar e avaliar a relação da presença de AOS e DNO no agravamento clínico de pacientes com diagnóstico de DPOC, não oxigênio-dependentes.

4.2 Objetivos específicos

- a) Caracterizar a amostra de pacientes com DPOC, segundo as variáveis sociodemográficas e clínicas;
- b) Classificar a amostra em graus e categorias de risco da DPOC, segundo os critérios GOLD (GOLD, 2011);
- c) Estimar a frequência de AOS e DNO na amostra e nos graus (GOLD 1234) e categorias (GOLD ABCD) da DPOC;
- d) Avaliar a relação entre os grupos de estudo e as seguintes variáveis:
 - Demográficas, antropométricas e de tabagismo;
 - Relato de ronco e sonolência diurna; número de exacerbações e internações decorrentes nos últimos 12 meses; grau de dispneia, avaliado pela escala de dispneia do mMRC (Anexo C); impacto da DPOC no estado de saúde do indivíduo, avaliado pelo CAT (Anexo D); e sonolência diurna, avaliada pela escala de sonolência de Epworth (ESE) (Anexo E);
 - Espirométricas, obtidas após o uso de broncodilatador: CVF, VEF₁, e relação VEF₁/CVF; gasometria arterial em vigília diurna e repouso: PaO₂, PaCO₂ e SaO₂; e hemograma: hemoglobina (HB) e hematócrito (HT);
 - Pressóricas: pressão arterial sistêmica durante a vigília e o sono, avaliada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, realizado com pacientes portadores de DPOC em seguimento ambulatorial na Cidade de Ribeirão Preto.

5.2 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), Processo HCRP nº 14276/2011 (Anexo A). Todos os pacientes que aceitaram participar voluntariamente, após devidamente esclarecidos sobre a natureza do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

5.3 Seleção de pacientes

5.3.1 Local de seleção de pacientes

Os participantes do estudo foram selecionados de três serviços de saúde: ambulatórios de pneumologia da Secretaria Municipal da Saúde da Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto (Unidade Básica Distrital de Saúde Central - "Dr João Baptista Quartin" e do Núcleo de Gestão Assistencial – NGA-59); laboratório de função pulmonar do Centro de Pneumologia do HCFMRP-USP; e consultório médico particular de pneumologia.

5.3.2 Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico clínico e espirométrico de DPOC, de acordo com os critérios do documento GOLD (2011), independentemente do estágio espirométrico (GOLD 1234) e da categoria de risco (GOLD ABCD);
- Em estabilidade clínica da doença respiratória por pelo menos 4 semanas, antes da participação no estudo;

- De 40 a 75 anos, de ambos os sexos, tabagistas ou ex-tabagistas, com carga tabágica de pelo menos 20 anos-maço e índice de massa corpórea (IMC) $< 40 \text{ Kg/m}^2$;
- Não dependentes de oxigênio suplementar, com PaO_2 em vigília diurna e repouso $> 60 \text{ mmHg}$;
- Sem histórico ou diagnóstico médico de asma brônquica, outras doenças respiratórias crônicas (doença intersticial pulmonar, fibrose cística, bronquiectasias, sequelas de tuberculose) e enfermidades extrapulmonares (cifoescoliose ou doença neuromuscular);
- Sem diagnóstico polissonográfico prévio de AOS.

Os pacientes foram selecionados utilizando-se a $\text{SpO}_2 > 90\%$, visto que no momento da seleção não foi realizada gasometria e sim oximetria de pulso (Nonin Onyx 9500, Nonin Medical Inc., Plymouth, Minnesota, USA). Se a gasometria arterial, no dia agendado para a coleta de dados, evidenciasse $\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$, o paciente não era incluído no estudo.

5.3.3 Critérios de exclusão

- Tempo total do sono (TTS) menor do que 2 horas no exame polissonográfico;
- Não realização da polissonografia por qualquer motivo.

Estar em período de exacerbação no dia da coleta de dados não foi usado como critério de exclusão, pois neste caso, a participação no estudo era reagendada para data oportuna.

5.4 Local da realização da pesquisa (coleta de dados)

Esta pesquisa foi centralizada no HCFMRP-USP, e toda a coleta de dados foi realizada nesta instituição.

5.5 Amostra

O estudo foi realizado com uma amostra de conveniência, selecionando-se todos os pacientes com DPOC, de acordo com os critérios de inclusão, que compareceram as consultas pneumológicas agendadas nas unidades de saúde e

consultório, ou enquanto realizavam espirometria no laboratório de função pulmonar do Centro de Pneumologia do HCFMRP-USP, no período de maio de 2012 a dezembro de 2014. Dessa forma, não foi realizado cálculo amostral.

Para a composição dos grupos de estudo, utilizou-se as seguintes definições de AOS e DNO:

- Segundo a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono da Academia Americana de Medicina do Sono (ICSD-3) (AASM, 2014), a **apneia obstrutiva do sono** foi definida como: a presença de índice de apneia e hipopneia (IAH) ≥ 5 eventos respiratórios predominantemente obstrutivos (apneia obstrutiva e mista, hipopneia, ou despertar relacionado ao esforço respiratório) por hora de sono em pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2 ou fibrilação atrial; ou IAH ≥ 15 ;
- A **dessaturação noturna de oxigênio** foi definida como a presença de $SpO_2 < 90\%$, medida por oxímetro de pulso, por pelo menos 30% do TTR, em pacientes com DPOC e PaO_2 diurna ≥ 60 mmHg (LEVI-VALENSI et al., 1992);
- O termo **T90** foi utilizado para denominar a porcentagem do TTR com $SpO_2 < 90\%$ (TORALDO; DE NUCCIO; NICOLARDI, 2010). Pacientes com $T90 < 30\%$ foram considerados não dessaturadores e aqueles com $T90 \geq 30\%$, dessaturadores.

Cabe aqui a seguinte observação: os eventos respiratórios incluídos no IAH, neste estudo, foram as apneias obstrutivas e mistas, e as hipopneias. Não foram incluídas as apneias centrais, assim como não foram registrados os despertares relacionados ao esforço respiratório.

5.5.1 Grupos de estudo

De acordo com a presença de AOS e DNO, os grupos de estudo foram caracterizados por:

- DPOC sem distúrbios respiratórios, denominado **grupo DPOC pura**: IAH < 5 ou entre 5 e 14,9 sem comorbidade (HAS, DM ou FA); $T90 < 30\%$. Representado nas tabelas por: AOS (-) e DNO (-);
- DPOC com AOS, sem DNO, denominado **grupo síndrome de sobreposição (SS)**: IAH ≥ 5 com comorbidade (HAS, DM ou FA) ou IAH ≥ 15 ; $T90 < 30\%$. Representado por: AOS (+) e DNO (-);

- DPOC com DNO, sem AOS, denominado **grupo dessaturador (D)**: $IAH < 5$ ou entre 5 e 14,9 sem comorbidade (HAS, DM ou FA); $T90 \geq 30\%$. Representado por: AOS (-) e DNO (+);
- DPOC com AOS e DNO, denominado **grupo misto**: $IAH \geq 5$ com comorbidade (HAS, DM ou FA) ou $IAH \geq 15$; $T90 \geq 30\%$. Representado por AOS (+) e DNO (+).

5.6 Protocolo para coleta de dados

Para a coleta de dados, os pacientes permaneceram internados no HCRP por um dia. As atividades como recepção do paciente no Centro de Pneumologia, avaliação clínica, acompanhamento do exame de espirometria e nos outros locais estipulados para coleta de dados dentro do HCFMRP-USP, internação e alta hospitalar foram realizadas pela pesquisadora. Apenas o acompanhamento do paciente até o Centro de Cardiologia para a retirada da MAPA, anteriormente à alta hospitalar, foi efetuado pela enfermagem da Unidade de Pesquisa Clínica (UPC).

Devido à baixa escolaridade e dificuldade de leitura identificadas na maioria dos pacientes incluídos neste estudo, o método adotado para a aplicação do TCLE e dos questionários, para todos os pacientes, foi a leitura dos textos e registro das respostas pela pesquisadora.

No dia da internação, o paciente foi recebido no Centro de Pneumologia e após assinar o TCLE, foi submetido à coleta de dados na seguinte sequência: avaliação clínica que incluía anamnese, aplicação dos questionários, exame físico e verificação da circunferência do pescoço. A seguir, o paciente foi encaminhado ao laboratório de função pulmonar para mensuração do peso e estatura, coleta de sangue arterial (gasometria arterial, hemograma) e realização da espirometria. Após o término da espirometria, o paciente foi conduzido até o Centro de Cardiologia para a colocação da MAPA. Em seguida, permaneceu internado na UPC para aguardar a realização da PSG de noite inteira. Após a retirada da MAPA, no dia seguinte, o paciente recebeu alta hospitalar.

O fluxograma de coleta de dados está representado na figura 3.

Figura 3 – Fluxograma de coleta de dados

5.6.1 Instrumentos e procedimentos para coleta de dados

Os instrumentos utilizados para coleta de dados, neste estudo, foram o formulário de avaliação clínica geral (Apêndice B) e formulário de questionários (Apêndice C), ambos elaborados pela pesquisadora, baseados em roteiros clínicos padrões e questionários validados. E os procedimentos foram a gasometria arterial, hemograma, espirometria, MAPA e polissonografia, cujos resultados foram obtidos dos laudos dos respectivos exames e transferidos para o banco de dados, sem anotação dos mesmos em formulários específicos.

5.6.1.1 Formulário de avaliação Clínica Geral

O formulário de avaliação clínica geral (Apêndice B) foi utilizado para a coleta de dados referentes à identificação pessoal, variáveis sociodemográficas e clínicas:

- a) Idade e sexo;
- b) Escolaridade, em anos de estudo;
- c) Renda familiar, em salários-mínimos;
- d) Condição ocupacional: aposentados, em vida laborativa, outros;
- e) Mensuração do peso corporal e estatura, necessários para a realização da espirometria e para obtenção do índice de massa corpórea (IMC);
 - O peso (kg) foi obtido por balança digital antropométrica (Modelo W-200/5; Santa Bárbara D'Oeste, Brasil), com capacidade máxima de 200 Kg e divisões de 50 gramas, com os pacientes sem sapatos (ou com meias) e vestindo roupas leves;
 - A altura (cm) foi mensurada com o paciente sem sapatos, com régua antropométrica até 2 metros, acoplada à balança, citada acima, com divisão de 0,5 centímetro. O paciente permaneceu o mais ereto possível, com os pés e pernas paralelos, e com a cabeça reta abaixo da haste da régua antropométrica, em posição que a margem orbital inferior estivesse alinhada com o meato auditivo externo (SBPT, 2002);
- f) O IMC foi calculado pelo peso (kg) dividido pela altura (metros) elevada ao quadrado (kg/m^2). A classificação do peso pelo IMC foi estratificada em: baixo peso ($\text{IMC} < 18,5$), peso normal (IMC entre 18,5 e 24,9), sobrepeso ($\text{IMC} \geq$

- 25), pré-obesidade (IMC entre 25 e 29,9), obesidade (IMC $\geq$ 30) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000);
- g) Mensuração da circunferência do pescoço com fita métrica, obtida abaixo do pomo-de-adão (proeminência laríngea), ao nível da borda superior da membrana cricotireoidea, com o paciente em posição ortostática (KATZ et al., 1990). Considerou-se circunferência do pescoço $\geq$ 37 cm para homens e $\geq$ 34 cm para mulheres como valores sugestivos de sobrepeso ou obesidade (BEN-NOUN; SOHAR; LAOR, 2001);
- h) Hábito tabágico: tabagismo atual ou ex-tabagismo, e cálculo da carga tabágica;
- Foi definido como tabagista atual todo paciente que, no momento da coleta de dados, mantinha o hábito de fumar diariamente, pelo menos um cigarro por dia, por período não inferior a 6 meses; e ex-tabagista aquele que, tendo sido fumante, se manteve livre de cigarros nos últimos 6 meses anteriores à participação no estudo (HALTY et al., 2002);
 - A carga tabágica, expressa em anos-maço, onde um ano-maço significa um maço fumado por dia por um ano (PRIGNOT, 1987), foi calculada multiplicando-se o número de maços consumidos por dia pelo número de anos de tabagismo.
- i) Doenças associadas (comorbidades). Foram consideradas apenas aquelas com diagnóstico médico prévio ou em tratamento específico: hipertensão arterial sistêmica (HAS), infarto agudo do miocárdio (IAM), fibrilação atrial (FA), diabetes mellitus tipo II (DM), depressão, doença neoplásica;
- j) Tratamento medicamentoso para a DPOC;
- k) Presença de sintomas como ronco e sonolência diurna, relatados pelo próprio paciente;
- l) Número de exacerbações e internações decorrentes nos últimos 12 meses. A frequência das exacerbações e internações foram obtidas pelo relato do próprio paciente e, quando possível, confirmada através de anotações em prontuários.
- A exacerbação foi definida como uma piora aguda dos sintomas respiratórios, além das variações do dia-a-dia, necessitando de mudança no tratamento de manutenção (BURGE; WEDZICHA, 2003; CELLI; BARNES, 2007; GOLD, 2015; RODRIGUEZ-ROISIN, 2000). O

exacerbador frequente foi definido como o paciente que apresentou ≥ 2 exacerbações por ano (GOLD, 2015; HURST et al., 2010).

5.6.1.2 Formulário de questionários

O formulário de questionários (Apêndice C) foi utilizado para coleta de dados referentes à escala de dispneia do mMRC (Anexo C), teste de avaliação da DPOC (CAT) (Anexo D) e escala de sonolência de Epworth (Anexo E).

5.6.1.2.1 Escala de Dispneia do *Medical Research Council* Modificada (mMRC)

Segundo Stenton (2008), Fletcher e colaboradores, na década de 40, ao avaliarem a dispneia em mineiros de carvão da Unidade de Pneumoconiose do Conselho de Pesquisas Médicas do País de Gales, criaram um questionário que foi publicado pela primeira vez em 1952 (FLETCHER, 1952) e em seguida desenvolvido como Escala de Dispneia do MRC (FLETCHER et al., 1959). Esta escala é composta de perguntas que abrangem desde o grau 1, no qual o paciente tem dispneia para exercícios intensos, até o grau 5 em que o paciente não sai de casa devido à falta de ar. A pontuação da escala é o número que corresponde ao item escolhido pelo paciente (de 1 a 5), o qual expressa o nível de atividade que desencadeia dispneia (STENTON, 2008).

Posteriormente, a Sociedade Americana do Tórax publicou uma revisão (FERRIS, 1978), modificando a escala de dispneia de 1 a 5 pontos, originalmente proposta, em uma escala de 0 a 4 pontos, denominando-a escala de dispneia do MRC modificada (CAMARGO; PEREIRA, 2010; HAN et al., 2013). Similarmente à escala original, a escala modificada é composta de 5 pontos (de 0 a 4) e o 0 na mMRC corresponde ao 1 na MRC, o 1 na mMRC seria o 2 na MRC e assim por diante (GRUFFYDD-JONES, 2012).

A escala de dispneia do MRC pode ser autoadministrada ou aplicada por um observador/pesquisador (STENTON, 2008). Sua versão original em língua inglesa é validada (BESTALL et al., 1999) e demonstrou ser reprodutível e válida para o uso em pacientes com DPOC no Brasil (Anexo B) (KOVELIS et al., 2008).

Neste estudo, foi adotada a versão modificada da escala (mMRC) (Anexo C), a qual é amplamente usada em pacientes com DPOC, é unidimensional, de fácil compreensão, rápido preenchimento, mede o grau de dispneia para atividades específicas do dia-a-dia (CAMARGO; PEREIRA, 2010; RIES, 2006) e correlaciona-se com a qualidade de vida relacionada à saúde (HAJIRO et al., 1999) e sobrevida (NISHIMURA et al., 2002).

5.6.1.2.2 Teste de Avaliação da DPOC - *COPD Assessment Test* (CAT)

O CAT (Anexo D) avalia de forma simples e rápida o quanto os sintomas da DPOC afetam a qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes (SILVA et al., 2013). Fornece uma medida confiável e ampla do estado de saúde global, tanto para avaliação, como para o acompanhamento dos pacientes com DPOC, ajudando a otimizar o tratamento e o manejo da doença (JONES et al., 2009).

Foi desenvolvido e validado, em 2009, por Paul W. Jones (JONES et al., 2009) para pacientes com doença estável e em exacerbação de todas as gravidades espirométricas (definidas pelo VEF_1). Já foi validado para diferentes idiomas, inclusive em português para uso no Brasil (Anexo D) (SILVA et al., 2013) e foi inserido no documento GOLD em 2011.

É um questionário multidimensional (PINTO et al., 2014), autoaplicável e composto de oito itens que englobam as seguintes queixas: tosse, catarro, aperto no peito, falta de ar, subir aclives/escadas, limitação nas atividades domiciliares, confiança para sair de casa, sono e energia. Cada item tem uma pontuação que varia de zero a cinco, e o paciente escolhe apenas uma opção de resposta. Ao final do teste, a somatória da pontuação dos oito itens varia de 0 a 40. Quanto maior o escore, pior o estado de saúde relacionado à DPOC. Uma pontuação total entre 0 e 10 sugere um impacto leve; entre 11 e 20, médio; entre 21 e 30, alto; e entre 31 e 40, muito alto (JONES et al., 2009; JONES; TABBERER; CHEN, 2011; SILVA et al., 2013). Pontuação total ≥ 10 confere ao paciente maior sintomatologia e comprometimento do estado de saúde (JONES; TABBERER; CHEN, 2011).

O CAT caracteriza-se por apresentar concordância entre medidas repetidas na fase estável da doença (JONES et al., 2009; LANGHAMMER; JONES, 2013; TSILIGIANNI et al., 2012); é sensível à mudança no estado de saúde associada à exacerbação (AGUSTI et al., 2012; JONES et al., 2009; JONES et al., 2011; JONES,

2013; MACKAY et al., 2012); responde à reabilitação pulmonar (DODD et al., 2011; JONES et al., 2012; JONES, 2013); sofre pouca influência das comorbidades (JONES et al., 2011; JONES, 2013; MACKAY et al., 2012), exceto na presença de três ou mais doenças associadas (JONES et al., 2011); e não é influenciado pela idade ou sexo (JONES et al., 2009; JONES et al., 2011; MACKAY et al., 2012).

5.6.1.2.3 Escala de Sonolência de Epworth (ESE)

A ESE (Anexo E) é um instrumento amplamente usado para avaliar subjetivamente a sonolência diurna. Desenvolvida no Hospital Epworth, em Melbourne na Austrália, e publicada em 1991 por John W. Murray (JOHNS, 1991), a ESE Já foi traduzida e validada para diversos idiomas, inclusive para a língua portuguesa do Brasil (BERTOLAZI et al., 2009) (Anexo E). Tem sido empregada nas doenças que levam à sonolência excessiva, assim como em várias outras patologias, incluindo a DPOC (STEVELING et al., 2014).

É um questionário simples, unidimensional, autoaplicável e de rápido preenchimento que aborda a probabilidade de cochilar ou mesmo adormecer em oito diferentes situações do cotidiano, algumas delas capazes de provocar sono. Para cada um dos 8 itens do questionário, o paciente seleciona a resposta que melhor representa a chance de cochilar/adormecer em uma escala de 4 pontos (de 0 a 3), sendo que o zero corresponde a “nenhuma chance de cochilar”, o 1 a “pequena chance de cochilar”, o 2 a “moderada chance de cochilar” e o 3 a “grande chance de cochilar”. A somatória das respostas fornece uma pontuação global que varia de zero a 24. Considera-se como ponto de corte uma pontuação maior que 10 para caracterizar sonolência diurna excessiva (SDE), ou seja, distinguir entre SDE e sonolência diurna normal (JOHNS, 1991; JOHNS, 2000).

Apresenta pouca variabilidade quando reaplicada dentro de um período de poucos meses em indivíduos saudáveis (JOHNS, 1992). Mas evidencia diminuição da sonolência diurna (diminuição da pontuação global) quando reaplicada em pacientes com AOS após tratamento com CPAP, possibilitando o seu uso para avaliar a eficácia do tratamento.(JOHNS, 1992; HARDINGE; PITSON; STRADLING, 1995; LECLERC et al., 2014; MARSHALL et al., 2006).

5.6.1.3 Gasometria arterial e hemograma

A gasometria arterial foi coletada antes da realização da espirometria, com o paciente em posição sentada, após repouso de pelo menos 15 minutos e respirando ar ambiente. Após antissepsia da pele com álcool 70% de uso hospitalar (Quality), a amostra de sangue foi coletada da artéria radial sem uso de anestesia local, com seringa padronizada para este procedimento (Monovette® 2 ml LH). Em seguida, a amostra foi transportada em caixa térmica com gelo reciclável até o Laboratório Central de Patologia Clínica para análise imediata no analisador de gases sanguíneos (ABL 800 Flex; Radiometer, Copenhagen, Denmark). O restante do sangue foi utilizado para determinação do hemograma em aparelho hematológico (Cell-Dyn Ruby; Abbott, USA). As variáveis gasométricas estudadas foram a PaO_2 , a PaCO_2 , expressas em mmHg e a SaO_2 , expressa em porcentagem.

5.6.1.4 Espirometria

A espirometria foi realizada no laboratório de função pulmonar do Centro de Pneumologia, por duas técnicas devidamente capacitadas, sempre na presença da pesquisadora principal. Foi utilizado um pneumotacógrafo acoplado a um computador com programa específico para análise da função pulmonar (*Koko – PFT Windows System*, versão 4.14.9), calibrado diariamente com seringa de 3 litros, antes da realização dos exames espirométricos.

Todos os exames obedeceram as recomendações para obtenção de espirometria de boa qualidade, e preencher os critérios de aceitação e reprodutibilidade preconizados nas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar de 2002, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT, 2002).

A espirometria foi realizada com o paciente sentado e com cabeça em posição neutra (paciente olhando para a frente), pés apoiados no chão, usando clipe nasal. O sistema utilizado foi o fechado, portanto durante toda a manobra de inspiração e expiração o paciente permaneceu com a ventilação pelas narinas obstruída pelo clipe nasal e com os lábios cerrados ao redor do bocal conectado ao espirômetro, permitindo apenas a ventilação bucal. Os pacientes foram orientados a inspirar profundamente até encher os pulmões por completo (inspiração máxima) e depois soprar o mais rápido e forte possível, de forma explosiva e continuar

soprando até esvaziar os pulmões por completo (expiração forçada). As manobras foram repetidas, no máximo por oito vezes, para a obtenção de três curvas aceitáveis e reproduzíveis. Foram realizadas manobras antes e após o uso de broncodilatador. Os testes pós-broncodilatador foram obtidos 15 a 20 minutos após o uso de 400 mcg de salbutamol spray.

As medicações para tratamento de manutenção da DPOC não foram suspensas para espirometria, pois não havia um objetivo específico de se avaliar resposta ao broncodilatador.

As variáveis estudadas foram: CVF, VEF₁ e VEF₁/CVF. O VEF₁ e a CVF foram expressos em litros e porcentagem do valor normal previsto e a relação VEF₁/CVF, em valor absoluto. Os cálculos dos valores previstos derivaram das equações de referência validadas para a população brasileira adulta (DUARTE; PEREIRA; RODRIGUES, 2007).

De acordo com o GOLD (2011), o paciente foi considerado portador de DPOC quando, além do diagnóstico clínico da doença, a relação VEF₁/CVF em valor absoluto era menor que 0,70. Os pacientes foram classificados em graus GOLD 1234 (Figura 1) e em categorias GOLD ABCD (Figura 2), utilizando-se o CAT para alocação dos pacientes em mais ou menos sintomáticos.

5.6.1.5 Monitorização ambulatorial da pressão arterial

A MAPA foi realizada em todos os pacientes no mesmo dia da PSG de noite inteira. O equipamento utilizado foi o Spacelabs (Healthcare, modelo 90207, Snoqualmie, USA).

O protocolo de instalação, retirada, diário de atividades, formulação do relatório (laudo), valores de normalidade das pressões sistólica e diastólica e descenso noturno da MAPA seguiram o protocolo do Centro de Cardiologia do HCRP, baseado nas recomendações da V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (SBC; SBH; SBN, 2011). O procedimento de instalação e retirada do aparelho foi realizado por duas técnicas treinadas em MAPA e os exames foram laudados pelos médicos da cardiologia, sob supervisão do coordenador do programa.

As orientações aos pacientes antes de vir para internação, no dia da pesquisa, foram: tomar banho pela manhã, pois após a colocação da MAPA não

seria permitido fazê-lo, sob risco de danos ao equipamento; trazer cinto de calça para fixação do monitor na cintura.

Antes da colocação do aparelho, a profissional que instalou a MAPA fez as seguintes recomendações ao paciente:

- Como desinsuflar o aparelho manualmente se houvesse intercorrências, tais como garroteamento do membro, por exemplo;
- Durante as aferições, manter o membro imóvel e relaxado ao longo do corpo, não falar e não caminhar;
- Caso houvesse necessidade de reajuste do manguito ao longo do dia, chamar a enfermagem;
- Não se deitar sobre o braço com o manguito;
- Fazer anotações no diário da MAPA, fornecido ao paciente, referentes aos horários das atividades, sintomas, uso de medicações, horário do sono e despertar (inclusive se dormisse durante o dia), ou pedir que a enfermagem o fizesse.

O horário de colocação do aparelho foi no final da manhã ou início da tarde, em todos os pacientes, considerando-se o tempo zero como o momento da colocação do monitor. Durante o provável período de vigília, o aparelho foi programado para aferir as pressões a cada 15 minutos e a cada 30 no período das 23 às 6 horas da manhã seguinte, com a finalidade de se obter, ao final de 24 horas, pelo menos 16 medidas válidas no período da vigília e 8 durante o sono.

No momento da retirada da MAPA, após a avaliação do número de leituras válidas durante a vigília e sono, o paciente foi informado sobre a necessidade de repetir ou não o exame. Os registros foram considerados válidos para interpretação quando apresentaram pelo menos 80% das medidas realizadas com sucesso, salvo em algumas situações em que, por problemas técnicos do aparelho ou por falta de colaboração do paciente, um número de registros pressóricos abaixo do preconizado foi considerado aceitável, desde que não houvesse perdas de medidas em horários relevantes ou duas horas consecutivas sem valores registrados.

A pressão arterial matinal, de cada paciente, foi obtida utilizando-se a primeira medida da pressão arterial, aferida pela MAPA, após o término da PSG, momento no qual o paciente já estava acordado.

De acordo com as recomendações da V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (SBC; SBH; SBN, 2011), foram adotados os seguintes valores para a pressão arterial:

- Foram consideradas como valores anormais (hipertensão ambulatorial) as médias de pressão arterial: nas 24 horas $\geq 130/80$, vigília $\geq 135/85$ e sono $\geq 120/70$ mmHg;
- Em relação ao comportamento da pressão arterial entre a vigília e o sono ou descenso noturno, foram considerados os seguintes valores: (1) descenso presente ($\geq 10\%$ e $\leq 20\%$), (2) descenso ausente ou ascensão da pressão arterial (≤ 0), (3) descenso atenuado (> 0 e $< 10\%$) e (4) descenso acentuado ($> 20\%$).

5.6.1.6 Polissonografia

Todos os pacientes foram submetidos a uma PSG de noite inteira, realizada com o sistema computadorizado Alice 3[®] (Infant and Adult Computerized Polysomnographic System; Healthdyne Technologies, Marietta, Georgia, USA), no laboratório do sono do Centro de Pneumologia do HCFMRP-USP, com a finalidade de obter dados referentes ao comportamento do sono e da respiração.

No dia do exame, o paciente permaneceu internado na Unidade de Pesquisa Clínica do HCFMRP e foi orientado a lavar os cabelos pela manhã, antes de ir para o hospital, evitando-se o uso de cremes para adequada fixação dos eletrodos, fazer a barba, e não ingerir bebidas alcoólicas. Após internação, as orientações foram não dormir durante o dia e evitar cafeína no período da tarde e da noite; fazer as refeições noturnas como de costume. As medicações de manutenção para DPOC e para outras doenças associadas foram mantidas.

A monitorização polissonográfica foi realizada pelo mesmo técnico treinado e capacitado para esta função, o qual, antes de preparar o paciente, explicou detalhadamente como o exame seria realizado. Nas regiões de aplicação dos eletrodos, procedia-se à limpeza do local com gaze umedecida com álcool 70% para obter melhor fixação dos mesmos. Os eletrodos foram preenchidos com pasta condutora (Elefix[®]) e fixados, no couro cabeludo, com gaze e colódio elástico puro e secagem da cola com ar comprimido. Na pele, a fixação dos eletrodos foi feita com micropore.

A monitorização polissonográfica foi realizada de acordo com as recomendações do manual de técnica polissonográfica de Carskadon e Rechtschaffen (1994) e o estagiamento seguiu as recomendações do manual de estagiamento do sono e eventos associados da Academia Americana de Medicina do Sono (IBER et al., 2007).

A PSG foi realizada no horário das 22:00 às 6:00 e teve monitorização completa do sono, da respiração e da frequência cardíaca:

- O sono foi monitorado pelas derivações eletroencefalográficas centrais e occipitais, seguindo o sistema internacional 10-20 de monitorização do eletroencefalograma (JASPER, 1958); pelos movimentos oculares e tônus submentoniano;
- A respiração foi monitorada pelo registro dos movimentos torácico e abdominal; do fluxo aéreo oronasal; do ronco; e pelo registro contínuo da saturação de oxigênio;
- O ritmo e a frequência cardíaca foram monitorados por meio de eletrodos de superfície aderidos à parede anterior do tórax;
- O movimento periódico dos membros foi monitorado pela eletromiografia tibial.

O polissonógrafo Alice 3[®], perfaz o registro do sono na velocidade de 1 cm/s, com sensibilidade de 75µV/cm. Os parâmetros foram registrados continuamente, visualizados em monitor acoplado e gravados em mídia eletrônica para análise posterior. O sono foi estagiado por “épocas” de 30 segundos que equivalem a 30 cm do registro. Para a obtenção das variáveis polissonográficas, de interesse neste estudo, foram utilizados 14 canais de registro e os eletrodos foram assim distribuídos:

- Eletroencefalograma: 4 canais para registro da atividade elétrica cerebral, por meio de 2 pares de eletrodos dispostos na região central e occipital, todos referenciados à protuberância mastoidea contralateral: C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1;
- Eletromiografia do mento: 1 canal para registro do tônus muscular do mento; por meio de 2 eletrodos em região submentoniana;
- Eletro-oculograma: 2 canais para registro dos movimentos oculares, por meio de 1 eletrodo disposto em região orbitária superior direita e outro eletrodo em região orbitária inferior esquerda;

- Cintas elásticas (torácica e abdominal) dotadas de sistema piezoelétrico de sensibilidade: 2 canais para registro dos movimentos respiratórios do tórax e abdome. Uma cinta foi colocada na região subaxilar e a outra a três centímetros acima da linha umbilical, confortavelmente posicionadas para fazer o registro do esforço respiratório;
- Microfone laríngeo: 1 canal para registro do ronco, por meio de um sensor de superfície;
- Fluxo aéreo oronasal: 1 canal para registro do fluxo aéreo oronasal, por meio de um termistor, posicionado para captar as variações de temperatura do ar fluindo através das narinas e boca;
- Eletrocardiograma: 1 canal para registro da atividade elétrica cardíaca, por meio de 3 eletrodos distribuídos na superfície do tórax: no primeiro espaço intercostal na linha hemiclavicular esquerda e direita, e o terceiro eletrodo no quinto espaço intercostal na linha axilar anterior esquerda;
- Oximetria de pulso: 1 canal para registro da saturação periférica de oxigênio, por meio de um oxímetro (Healthdyne Technologies Oximeter; Marietta, Georgia, USA) colocado no segundo dedo da mão direita, salvo alguma exceção;
- Eletromiografia tibial: 1 canal para registro das contrações musculares nos membros inferiores, por meio de 2 eletrodos na face antero-lateral de cada perna, posicionados sobre o músculo tibial anterior.

As **variáveis polissonográficas** estudadas foram:

- Tempo total de registro polissonográfico (TTR): tempo decorrido do apagar até acender luzes (término do exame), em minutos;
- Tempo total do sono (TTS): somatória do tempo total dos estágios do sono (estágios N1 a N3 do sono NREM e estágio REM), excluídos os períodos de vigília após o início do sono, em minutos;
- Latência ao sono: tempo decorrido do apagar luzes até o primeiro período de sono, em minutos;
- Latência ao sono REM: tempo decorrido do início do sono até a primeira época de sono REM, em minutos;
- Eficiência do sono: $(TTS/TTR) \times 100$, em porcentagem;

- Índice de mudança de estágios: número de mudanças de estágios por hora de sono (número de mudanças de estágios do sono x 60/TTS);
- Índice de despertares: número de despertares por hora de sono (número de despertares durante o sono x 60/TTS);
- Tempo do ronco: tempo total de ronco durante o TTS, em minutos;
- Índice de movimentos periódicos de membros (MPMS): número de MPMS por hora de sono (número de MPMS no sono x 60/TTS);
- Porcentagem do TTS de cada estágio: tempo de cada estágio do sono em minutos/TTS x 100;
- Índice de apneia e hipopneia (IAH): somatória das apneias (obstrutivas, centrais e mistas) e hipopneias x 60/TTS;
- Saturação arterial de oxigênio: média da saturação registrada durante o sono (SpO_2 média sono), durante o sono REM (SpO_2 média REM) e o NREM (SpO_2 média NREM), em porcentagem;
- Saturação arterial de oxigênio durante apneia (SpO_2 média apneia): média da saturação registrada durante as apneias, em porcentagem;

As apneias e hipopneias foram assim definidas:

- 1) **Apneia:** queda na amplitude do fluxo oronasal (registro do termistor) maior ou igual a 90% da linha de base, por pelo menos 10 segundos;
 - Apneia obstrutiva: apneia associada a esforço inspiratório durante todo o período do evento;
 - Apneia central: apneia sem esforço inspiratório durante todo o período do evento;
 - Apneia mista: apneia sem esforço inspiratório no início do evento e com esforço inspiratório no final do evento (apneia central seguida por apneia obstrutiva).
- 2) **Hipopneia:** redução de no mínimo 50% da amplitude de fluxo oronasal basal, com dessaturação de no mínimo 3% ou despertar.

5.7 Banco de dados

Os dados coletados neste estudo foram armazenados nos aplicativos Microsoft Word® e em planilhas eletrônicas do Microsoft Excel® 2010 (SAI-Versão Windows 7) para posterior confecção de tabelas e gráficos para análise estatística.

5.8 Análise estatística

Primeiramente realizou-se uma análise exploratória dos dados para sintetizar uma série de valores de mesma natureza, permitindo uma visão global da variação desses valores, possibilitando organizá-los e descrevê-los por meio de tabelas e gráficos. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e porcentagem, enquanto as contínuas foram expressas em média e desvio padrão. As comparações entre os 3 grupos independentes de DPOC e as médias das variáveis contínuas foram feitas pela análise de variância (ANOVA) e pós-teste de Tukey, para comparações múltiplas. Para verificar as associações entre as variáveis categóricas foi aplicado o teste exato de Fisher. O software utilizado para análise foi o SAS ® 9.3 e o nível de significância adotado foi de 5%.

6 RESULTADOS

Do total de 63 pacientes incluídos, 4 foram excluídos. Os motivos para exclusão foram: 3 pacientes apresentaram TTS menor do que 2 horas; e 1 não realizou a polissonografia por intolerância ao método.

A amostra, então constituída por 59 pacientes, foi dividida em quatro grupos de estudo: grupo DPOC pura ($n = 29$), grupo SS ($n = 14$), grupo D ($n = 13$), grupo misto ($n=3$). O grupo misto, representado por apenas três pacientes, foi excluído da análise estatística.

Portanto, a análise final dos dados foi realizada com uma amostra de 56 pacientes: 42 deles em seguimento nas unidades municipais de saúde, 5 no laboratório de função pulmonar do HCFMRP-USP e 9 em consultório médico de pneumologia; 53 coletaram todos os dados na mesma data, durante internação programada de 24 horas e três coletaram os dados em dias diferentes, mas no período máximo de um mês.

O fluxograma de obtenção da amostra está representado na figura 4.

Figura 4 – Fluxograma de obtenção da amostra

Os dados gerais da amostra de 56 pacientes estão descritos nas tabelas de 1 a 8. As comparações entre os três grupos de estudo e as variáveis estudadas estão representadas nas tabelas de 9 a 12.

Os dados sociodemográficos, antropométricos e de tabagismo estão representados na **tabela 1**.

A média da idade foi de 63,7 anos (DP = 7,3), com discreto predomínio do sexo masculino (54%). A escolaridade geral foi baixa, com 70% dos pacientes

inseridos na categoria igual ou menor a 8 anos de estudo, 21% tinham entre 9 e 11, e apenas 9% tinham mais de 11 anos de estudo. A renda familiar foi baixa e 73% dos pacientes recebiam um valor menor ou igual a 4 salários-mínimos por mês. Aproximadamente metade dos pacientes continuavam em vida laborativa (46%), seguidos de 45% de aposentados, e os outros 9% foram representados por pacientes sem vínculo empregatício (mulheres do lar e pensionistas). O IMC médio foi de 25,2 Kg/m² (DP = 4,3), e a média da circunferência do pescoço foi de 38,4 cm (DP = 3,2). A condição tabágica foi representada por maior número de ex-tabagistas (54%), e a média da carga tabágica foi de 50,0 anos-maço (DP = 20,7).

Tabela 1 - Dados sociodemográficos, antropométricos e de tabagismo da amostra. Ribeirão Preto – SP, 2015

Variáveis	Total n = 56
Sociodemográficas	
Idade, anos	63,7 (7,3)
Sexo masculino, n (%)	30 (54)
Escolaridade em anos, n (%)	
≤ 8,	39 (70)
9 a 11	12 (21)
> 11	5 (9)
Renda familiar em salários-mínimos, n (%)	
≤ 4	41 (73)
> 4	15 (27)
Condição ocupacional, n (%)	
Aposentados	25 (45)
Em vida laborativa	26 (46)
Outros	5 (9)
Antropométricas	
IMC, Kg/m ²	25,2 (4,3)
Circunferência do pescoço, cm	38,4 (3,2)
Tabagismo	
Tabagista atual, n (%)	26 (46)
Carga tabágica, anos-maço	50,0 (20,7)

Dados expressos em média (desvio padrão), salvo indicação contrária; IMC: índice de massa corpórea

Os dados referentes as principais comorbidades presentes na amostra e ao tratamento medicamentoso para DPOC estão representados na **tabela 2**.

Dentre as DCV, a mais frequente na amostra foi a HAS, acometendo 54% dos pacientes, todos em tratamento anti-hipertensivo; 4% tinham história prévia de IAM; 2% estavam em tratamento para FA. Diabetes Mellitus esteve presente em 11% dos

pacientes, depressão em 5%, e 4% foram tratados para neoplasia maligna de próstata.

A maioria dos pacientes (86%) estava em tratamento para a DPOC, enquanto 14% não faziam uso de qualquer tratamento farmacológico para a doença. Entre os medicamentos de uso inalatório, administrados isoladamente ou em combinação, o beta-adrenérgico de longa ação foi o mais utilizado (84%) e mais da metade dos pacientes (55%) recorriam ao beta-adrenérgico de curta ação para alívio sintomático. O uso de corticoides inalados foi frequente (61%) e o de anticolinérgico de longa ação foi menos expressivo (34%). Poucos pacientes estavam em uso de anticolinérgico de curta ação (2%) e teofilina (2%).

Tabela 2 - Dados da amostra referentes as comorbidades e tratamento medicamentoso para a DPOC. Ribeirão Preto – SP, 2015

Variáveis	Total n = 56 n (%)
Comorbidades	
Hipertensão arterial	30 (54)
Infarto agudo do miocárdio	2 (4)
Fibrilação atrial	1 (2)
Diabetes mellitus	6 (11)
Depressão	3 (5)
Neoplasia prostática	2 (4)
Medicações para DPOC	
Nenhuma	8 (14)
Beta-adrenérgico de curta ação	31 (55)
Beta-adrenérgico de longa ação	47 (84)
Anticolinérgico de curta ação	1 (2)
Anticolinérgico de longa ação	19 (34)
Corticoide inalado	34 (61)
Teofilina	1 (2)

Os dados da amostra referentes ao relato de sintomas, número de exacerbações e hospitalizações, escala de dispneia (mMRC), teste de avaliação da DPOC (CAT), escala de sonolência de Epworth (ESE), espirometria, gasometria arterial e hemograma estão representados na **tabela 3**.

O relato de ronco esteve presente em 71% dos pacientes e o de sonolência diurna em 18%; 20% apresentaram exacerbações frequentes (≥ 2 exacerbações no

último ano), enquanto 80% deles tiveram uma ou nenhuma exacerbação nos últimos 12 meses. As hospitalizações foram infrequentes no último ano (4%).

A avaliação da dispneia mostrou que 89% dos pacientes correspondiam aos graus 1 e 2 da escala de dispneia do mMRC, enquanto apenas 6% aos graus 3 e 4. O impacto da DPOC no estado de saúde (avaliado pelo CAT) foi predominantemente médio na amostra (63%), e 77% dos pacientes apresentaram pontuação total do CAT > 10. A presença de sonolência excessiva diurna (ESE > 10) foi observada em 12% dos pacientes.

Os dados espirométricos mostraram que 64% dos pacientes possuíam $VEF_1 \geq 50\%$ do previsto, média do VEF_1 de 56,4% (DP = 19,8), média do VEF_1/CVF de 0,5 (DP = 0,1). A gasometria arterial (em ar ambiente, vigília diurna e repouso) evidenciou médias da PaO_2 , $PaCO_2$ e SaO_2 de 78,3 mmHg (DP = 8,0), 38,3 mmHg (DP = 3,4) e 95,5% (DP = 1,4), respectivamente. Quanto ao hemograma, este foi caracterizado por médias da HB e HT de 14,6 g/dl (DP = 1,2) e 42,9% (DP = 3,7), respectivamente.

Tabela 3 - Dados da amostra referentes ao relato de sintomas, número de exacerbações e hospitalizações, escala de dispneia (mMRC), teste de avaliação da DPOC (CAT), escala de sonolência de Epworth (ESE), espirometria, gasometria arterial e hemograma. Ribeirão Preto – SP, 2015

Variáveis	Total n = 56
Relato de ronco, n (%)	40 (71)
Relato de sonolência diurna, n (%)	10 (18)
Nº de exacerbações (último ano), n (%)	
0	26 (46)
1	19 (34)
≥ 2	11 (20)
Nº de hospitalizações (último ano), n (%)	
0	54 (96)
≥ 1	2 (4)
mMRC, pontuação, n (%)	
0	3 (5)
1	23 (41)
2	27 (48)
3	2 (4)
4	1 (2)
CAT, pontuação, n (%)	
0 – 10 (impacto baixo)	13 (23)
11 – 20 (impacto médio)	35 (63)
21 – 30 (impacto alto)	8 (14)
31 – 40 (impacto muito alto)	0
ESE, pontuação, n (%)	
≤ 10	49 (88)
> 10	7 (12)
Função pulmonar	
VEF ₁ ≥ 50%, n (%)	36 (64)
VEF ₁ < 50%, n (%)	20 (36)
VEF ₁ , % do previsto	56,4 (19,8)
VEF ₁ /CVF	0,5 (0,1)
Gasometria arterial, vigília diurna	
PaO ₂ , mmHg	78,3 (8,0)
PaCO ₂ , mmHg	38,3 (3,4)
SaO ₂ , %	95,5 (1,4)
Hemograma	
Hemoglobina, g/dl	14,6 (1,2)
Hematócrito, %	42,9 (3,7)

Dados expressos em média (desvio padrão), salvo indicação contrária; mMRC: escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; CAT: *COPD Assessment Test*, teste de avaliação da DPOC; ESE: escala de sonolência de Epworth; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; PaO₂: pressão parcial arterial de oxigênio; PaCO₂: pressão parcial arterial de dióxido de carbono; SaO₂: saturação arterial de oxigênio

Os dados da amostra referentes à polissonografia de noite inteira estão representados na **tabela 4**.

Observou-se à polissonografia, com dados expressos em média e desvio padrão, os seguintes resultados:

- 1) TTS de 350,5 minutos (DP = 72,0), equivalente a pouco menos de 6 horas de sono; latência ao sono de 36,8 minutos (DP = 29,5); latência ao sono REM de 105,7 minutos (DP = 63,4), eficiência do sono de 76,4% (DP = 13,9); índice de mudança de estágios de 19,5 (DP = 5,9); índice de despertares de 24,0 (DP = 12,4); ronco de 17,1 minutos (DP = 28,1); índice de MPMS de 0,2 (DP = 0,6);
- 2) Estágios do sono: N1 de 20,5% (DP = 10,2); N2 de 43,7% (DP = 9,5); N3 de 18,8% (DP = 9,5) e REM de 17,0% (DP = 8,3). Dois pacientes apresentaram privação do sono REM;
- 3) Eventos respiratórios por hora de sono: IAH total de 4,7 (DP = 6,4); IAH no sono NREM de 3,7 (DP = 6,2) e IAH no sono REM de 10,7 (DP = 19,9);
- 4) Saturação da hemoglobina: porcentagem do TTR com $\text{SpO}_2 < 90\%$ de 20,4% (DP = 26,3); porcentagem do TTS com $\text{SpO}_2 < 90\%$ de 24,0% (DP = 30,3); porcentagem do sono NREM com $\text{SpO}_2 < 90\%$ de 22,1% (DP = 30,3); porcentagem do sono REM com $\text{SpO}_2 < 90\%$ de 34,4% (DP = 34,4); SpO_2 média no sono de 91,5% (DP = 2,1); SpO_2 média no sono REM de 90,6% (DP = 2,8).

Tabela 4 - Dados da amostra referentes à polissonografia de noite inteira. Ribeirão Preto – SP, 2015

Variáveis	Total n = 56 Média (DP)
TTS, min	350,5 (72,0)
Latência ao sono, min	36,8 (29,5)
Latência ao sono REM, min	105,7 (63,4)
Eficiência do sono, %	76,4 (13,9)
Mudança de estágio, n/h	19,5 (5,9)
Despertares, n/h	24,0 (12,4)
Ronco, min	17,1 (28,1)
MPMS, n/h	0,2 (0,6)
Estágios do sono	
N1, % TTS	20,5 (10,2)
N2, % TTS	43,7 (9,5)
N3, % TTS	18,8 (9,5)
REM, % TTS	17,0 (8,3)
Eventos respiratórios	
IAH total, n/h	4,7 (6,4)
IAH NREM, n/h	3,7 (6,2)
IAH REM, n/h	10,7 (19,9)
Saturação da HB	
TTR com SpO ₂ < 90%, %	20,4 (26,3)
TTS com SpO ₂ < 90%, %	24,0 (30,3)
NREM SpO ₂ < 90%, %	22,1 (30,3)
REM SpO ₂ < 90%, %	34,4 (34,4)
SpO ₂ média no sono, %	91,5 (2,1)
SpO ₂ média no REM, %	90,6 (2,8)

DP: desvio padrão; TTS: tempo total do sono; REM: *rapid eye movement*, movimento rápido dos olhos; MPMS: movimentos periódicos de membros; N1, N2, N3: estágios 1, 2 e 3 do sono NREM; NREM: *non rapid eye movement*, sono de movimento não rápido dos olhos; IAH: índice de apneia-hipopneia; HB: hemoglobina; TTR: tempo total de registro polissonográfico; SpO₂: saturação periférica de oxigênio

A estratificação da amostra de acordo com o IAH, T90 e grupos de estudo está representada na **tabela 5**.

Em relação ao IAH, 66% dos pacientes apresentaram IAH < 5; 30% entre 5 e 14,9; e 4% apresentaram 15 ou mais eventos/h (Gráfico 1). Entre os 19 pacientes com IAH ≥ 5, 14 preencheram os critérios diagnósticos para AOS adotada neste estudo (IAH ≥ 5 em pacientes com HAS, DM ou FA; ou IAH ≥ 15). Dos 5 pacientes que apresentaram IAH entre 5 e 14,9, mas não preencheram os critérios para AOS, 1 deles foi inserido no grupo D e 4 no grupo DPOC pura. Considerando-se os 14 portadores de AOS, 12 (86%) tinham apneia leve (IAH entre 5 e 14,9), e 2 (14%) tinham apneia moderada a grave (IAH ≥ 15 eventos/h) (AASM, 1999).

Quanto ao T90, 63% dos pacientes apresentaram T90 < 15%; 14% entre 15 e 29,9; 3% entre 30 e 44,9; e 20% apresentaram T90 ≥ 45% (Gráfico 2). Dentre os 13 dessaturadores, 11 (85%) apresentaram SpO₂ < 90% por pelo menos 45% do TTR, o que representa uma dessaturação de oxigênio prolongada.

Na amostra de 56 pacientes, 29 (52%) não apresentaram distúrbios respiratórios (DPOC pura); 14 (25%) tinham AOS, sem DNO (grupo SS); e 13 (23%) tinham DNO, sem AOS (grupo D) (Gráfico 3). Portanto, a frequência de AOS e DNO na amostra foi de 25% e 23%, respectivamente.

Tabela 5 - Distribuição da amostra estratificada pelo índice de apneia-hipopneia (IAH), porcentagem do tempo total de registro polissonográfico com SpO₂ < 90% (T90) e grupos de estudo. Ribeirão Preto – SP, 2015

Variáveis	Total n = 56 n (%)
IAH, eventos/h	
< 5	37 (66)
5 à 14,9	17 (30)
15 à 29,9	1 (2)
≥ 30	1 (2)
T90, %	
Não dessaturadores (T90 < 30%)	
< 15	35 (63)
15 à 29,9	8 (14)
Dessaturadores (T90 ≥ 30%)	
30 à 44,9	2 (3)
≥ 45	11 (20)
Grupos de estudo	
Grupo DPOC pura: AOS (-) e DNO (-)	29 (52)
Grupo SS: AOS (+) e DNO (-)	14 (25)
Grupo D: AOS (-) e DNO (+)	13 (23)

IAH: índice de apneia-hipopneia por hora de sono; T90: porcentagem do tempo total de registro polissonográfico com SpO₂ < 90%; SS: síndrome de sobreposição; D: dessaturador; AOS: apneia obstrutiva do sono; DNO: dessaturação noturna de oxigênio; (+): presença; (-): ausência

Gráfico 1 – Distribuição da amostra estratificada pelo IAH

Gráfico 2 – Distribuição da amostra estratificada pelo T90

Gráfico 3 – Distribuição da amostra estratificada pelos grupos de estudo

A classificação da amostra em graus GOLD 1234 e categorias GOLD ABCD está descrita na **tabela 6**.

Houve uma distribuição heterogênea dos pacientes nos graus e categorias GOLD: 12% dos pacientes pertenciam ao GOLD 1; 52% ao GOLD 2, 29% ao GOLD 3, e 7% ao GOLD 4; enquanto 16% pertenciam à categoria A, 36% à B, 7% à C e 41% à D. Estes valores expressam predomínio de pacientes pertencentes ao GOLD 2 e 3 (81%) e as categorias B e D (77%).

Em relação ao risco de exacerbações (Tabela 6), 52% dos pacientes foram classificados como de baixo risco (GOLD A e B) e 48% de alto risco (GOLD C e D). As categorias de baixo risco (A e B), com 29 pacientes, são compostas predominantemente pelo GOLD 2 (76%), enquanto as de alto risco (C e D), com 27 pacientes, são representadas principalmente pelo GOLD 3 (59%).

Tabela 6 - Classificação da amostra em graus GOLD 1234 e categorias GOLD ABCD. Ribeirão Preto – SP, 2015

	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	Total n (%)
GOLD A	4	5	0	0	9 (16)
GOLD B	3	17	0	0	20 (36)
GOLD C	0	1	3	0	4 (7)
GOLD D	0	6	13	4	23 (41)
Total, n (%)	7 (12)	29 (52)	16 (29)	4 (7)	56 (100)

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

Tabela baseada em: BOLAND, M. R. et al. Are GOLD ABCD groups better associated with health status and costs than GOLD 1234 grades? A cross-sectional study. **Primary Care Respiratory Journal**, Waterbeck, v. 23, n. 1, p. 30-7, 2014

A frequência de AOS e DNO, estratificada em graus GOLD 1234, está representada na **tabela 7**.

A frequência de AOS nos graus GOLD 1234 foi: 14%, 24%, 25%, 50% e a de DNO foi: 29%, 24%, 19%, 25%, respectivamente, sem evidência de associação entre o grau GOLD e a presença de AOS ($p = 0,34$) ou de DNO ($p = 0,88$) (Gráfico 4).

Tabela 7 - Frequência de AOS e DNO estratificada em graus GOLD 1234. Ribeirão Preto – SP, 2015

Variáveis	Total n = 56	GOLD 1 n = 7	GOLD 2 n = 29	GOLD 3 n = 16	GOLD 4 n = 4	p valor
Distúrbio respiratório						
AOS (+) DNO (-)	14 (25)	1 (14)	7 (24)	4 (25)	2 (50)	0,34
AOS (-) DNO (+)	13 (23)	2 (29)	7 (24)	3 (19)	1 (25)	0,88

Dados expressos em n (%); GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; AOS: apneia obstrutiva do sono; DNO: dessaturação noturna de oxigênio; (+): presença; (-): ausência. O p valor refere-se ao teste exato de Fisher

Gráfico 4 - Frequência da AOS e DNO estratificada em graus GOLD 1234

A frequência de AOS e DNO, estratificada em categorias GOLD ABCD está representada na **tabela 8**.

A frequência de AOS nas categorias ABCD foi: 44%, 15%, 25%, 26% e a de DNO foi: 11%, 20%, 25%, 30%, respectivamente, sem evidência de associação entre a categoria GOLD e a presença de AOS ($p = 0,31$) ou de DNO ($p = 0,35$). (Gráfico 5).

Tabela 8 - Frequência da AOS e DNO estratificada em categorias GOLD ABCD. Ribeirão Preto – SP, 2015

Variáveis	Total n = 56	GOLD A n = 9	GOLD B n = 20	GOLD C n = 4	GOLD D n = 23	p valor
Distúrbio respiratório						
AOS (+) DNO (-)	14 (25)	4 (44)	3 (15)	1 (25)	6 (26)	0,31
AOS (-) DNO (+)	13 (23)	1 (11)	4 (20)	1 (25)	7 (30)	0,35

Dados expressos em n (%); GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; AOS: apneia obstrutiva do sono; DNO: dessaturação noturna de oxigênio; (+): presença; (-): ausência. O p valor refere-se ao teste exato de Fisher

Gráfico 5 – Frequência da AOS e DNO estratificada em categorias GOLD ABCD

A comparação entre os grupos de estudo e as variáveis demográficas, antropométricas e de tabagismo está representada na **tabela 9**.

As variáveis que mostraram evidência de diferença entre os grupos foram: o sexo ($p < 0,01$), o IMC ($p < 0,01$) e a circunferência do pescoço ($p = 0,03$). O grupo SS foi representado predominantemente por homens (86%), e o grupo D por mulheres (69%), enquanto o grupo DPOC pura apresentou distribuição semelhante entre os sexos, com 48% do sexo masculino e 52% do feminino. O IMC foi maior nos dessaturadores. A circunferência do pescoço foi maior no grupo SS comparada ao grupo DPOC pura, mas semelhante nos grupos SS e D.

Nenhuma diferença foi observada entre os grupos de estudo em relação à idade ($p = 0,16$), tabagismo atual ($p = 0,25$) e carga tabágica ($p = 0,24$).

Tabela 9 - Comparação entre os grupos de estudo e as variáveis demográficas, antropométricas e de tabagismo. Ribeirão Preto – SP, 2015

Variáveis	Total n = 56	AOS (-) DNO (-) n = 29	AOS (+) DNO (-) n = 14	AOS (-) DNO (+) n = 13	p valor
Idade, anos	63,7 (7,3)	61,9 (8,6)	65,9 (5,6)	65,4 (4,9)	0,16
Sexo masculino, n (%)	30 (54)	14 (48)	12 (86)	4 (31)	< 0,01
IMC, Kg/m ²	25,2 (4,3)	23,9 (3,8) ^a	24,7 (4,6) ^a	28,6 (3,5) ^b	< 0,01
Circunf. pescoço, cm	38,4 (3,2)	37,4 (2,7) ^a	40,0 (2,9) ^b	38,9 (3,9) ^{ab}	0,03
Tabagista atual, n (%)	26 (46)	16 (55)	4 (29)	6 (46)	0,25
Carga tabágica, anos-maço	50 (20,7)	47,6 (18,2)	58,1 (27,9)	46,5 (15,4)	0,24

Dados expressos em média (desvio padrão), salvo indicação contrária; AOS: apneia obstrutiva do sono; DNO: dessaturação noturna de oxigênio; (+): presença; (-): ausência; IMC: índice de massa corpórea. O p valor refere-se à ANOVA para as variáveis contínuas e ao teste exato de Fisher para as variáveis categóricas, utilizados respectivamente na comparação e na associação de cada variável entre os grupos de estudo. Letras diferentes representam diferença entre as médias das variáveis contínuas: pós-teste de Tukey

A comparação entre os grupos de estudo e o relato de ronco e sonolência diurna, número de exacerbações e hospitalizações, escala de dispneia (mMRC), teste de avaliação da DPOC (CAT) e escala de sonolência de Epworth (ESE) está representada na **tabela 10**.

Diferença estatística entre os grupos foi observada no relato de sonolência diurna ($p = 0,03$), o qual esteve presente em 38% dos dessaturadores, em 17% dos pacientes com DPOC pura e ausente no grupo SS.

Os grupos de estudo não diferiram em relação ao relato de ronco ($p = 0,51$), número de exacerbações ($p = 0,19$) e hospitalizações ($p = 0,47$), pontuação dos questionários mMRC ($p = 0,8$), CAT ($p = 0,49$) e ESE ($p = 0,21$).

Observa-se ainda que nenhum paciente do grupo SS apresentou relato de sonolência diurna ou pontuação da ESE > 10.

Tabela 10 - Comparação entre os grupos de estudo e o relato de sintomas, número de exacerbações e hospitalizações, escala de dispneia (mMRC), teste de avaliação da DPOC (CAT) e escala de sonolência de Epworth (ESE). Ribeirão Preto – SP, 2015

Variáveis	Total n = 56	AOS (-) DNO (-) n = 29	AOS (+) DNO (-) n = 14	AOS (-) DNO (+) n = 13	p valor
Relato de ronco	40 (71)	22 (76)	9 (64)	9 (69)	0,51
Relato de sonolência diurna	10 (18)	5 (17)	0	5 (38)	0,03
Nº de exacerbações, último ano					
≤ 1	45 (80)	25 (86)	12 (86)	8 (62)	0,19
≥ 2	11 (20)	4 (14)	2 (14)	5 (38)	
Nº de hospitalizações, último ano					
0	54 (96)	28 (97)	14 (100)	12 (92)	0,47
≥ 1	2 (4)	1 (3)	0	1 (8)	
mMRC, pontuação					
≤ 1	26 (46)	14 (48)	8 (57)	4 (31)	0,38
≥ 2	30 (54)	15 (52)	6 (43)	9 (69)	
CAT, pontuação					
< 10	13 (23)	6 (21)	5 (36)	2 (15)	0,49
≥ 10	43 (77)	23 (79)	9 (64)	11 (85)	
ESE, pontuação					
≤ 10	49 (88)	25 (86)	14 (100)	10 (77)	0,21
>10	7 (12)	4 (14)	0	3 (23)	

Dados expressos em n (%); AOS: apneia obstrutiva do sono; DNO: dessaturação noturna de oxigênio; (+): presença; (-): ausência; mMRC: escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; CAT: *COPD Assessment Test* (teste de avaliação da DPOC); ESE: Escala de sonolência de Epworth. O p valor refere-se ao teste exato de Fisher, utilizado na comparação das variáveis categóricas entre os grupos de estudo

A comparação entre os grupos de estudo e as variáveis espirométricas, gasometria arterial e hemograma está representada na **tabela 11**.

Os grupos de estudo diferiram em relação à SaO₂ em vigília diurna (p=0,04), a qual foi menor nos dessaturadores.

Nenhuma diferença foi observada entre os grupos em relação à CVF em litros (p = 0,10), CVF em % do previsto (p = 0,57), VEF₁ em litros (p = 0,48), VEF₁ em % do previsto (p = 0,76), VEF₁/CVF (p = 0,78), PaO₂ (p = 0,08), PaCO₂ (p = 0,88), HB (p = 0,63) e HT (p = 0,69).

Tabela 11 - Comparação entre os grupos de estudo e as variáveis espirométricas, gasometria arterial e hemograma. Ribeirão Preto – SP, 2015

Variáveis	Total n = 56	AOS (-) DNO (-) n = 29	AOS (+) DNO (-) n = 14	AOS (-) DNO (+) n = 13	p valor
Função pulmonar					
CVF, litros	3,4 (1,0)	3,4 (0,9)	3,7 (1,0)	2,9 (1,0)	0,10
CVF, % do previsto	94,2 (17,1)	96,5 (13,7)	92,7 (20,1)	90,7 (20,7)	0,57
VEF ₁ , litros	1,6 (0,7)	1,6 (0,6)	1,7 (0,8)	1,4 (0,7)	0,48
VEF ₁ , % do previsto	56,4 (19,8)	58,3 (17,6)	53,9 (21,7)	54,9 (23,4)	0,76
VEF ₁ /CVF, relação	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)	0,5 (0,2)	0,5 (0,1)	0,78
Gasometria arterial, vigília diurna					
PaO ₂ , mmHg	78,3 (8,0)	79,0 (8,7)	80,7 (7,2)	74,1 (5,8)	0,08
PaCO ₂ , mmHg	38,3 (3,4)	38,5 (3,9)	38,0 (2,2)	38,4 (3,3)	0,88
SaO ₂ , %	95,5 (1,4)	95,8 (1,5) ^a	95,8 (1,1) ^a	94,7 (1,3) ^b	0,04
Hemograma					
Hemoglobina, g/dl	14,6 (1,2)	14,7 (1,3)	14,5 (0,9)	14,4 (1,2)	0,63
Hematócrito, %	42,9 (3,7)	43,2 (4,0)	43,0 (3,2)	42,1 (3,7)	0,69

Dados expressos em média (desvio padrão); AOS: apneia obstrutiva do sono; DNO: dessaturação noturna de oxigênio; (+): presença; (-): ausência; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PaO₂: pressão parcial arterial de oxigênio; PaCO₂: pressão parcial arterial de dióxido de carbono; SaO₂: saturação arterial de oxigênio. O p valor refere-se à ANOVA para as variáveis contínuas, utilizada na comparação de cada variável entre os grupos de estudo. Letras diferentes representam diferença entre as médias das variáveis contínuas: pós-teste de Tukey

A comparação entre os grupos de estudo e as variáveis pressóricas (MAPA) está representada na **tabela 12**.

Todos os exames (MAPA) considerados válidos para interpretação, tiveram duração superior a 23 horas: 50 apresentaram mais de 80% de medidas válidas; 3, entre 70 e 80%; 1, apresentou 68% de sucesso; e 2 exames foram interrompidos durante a madrugada por garroteamento do membro pelo manguito e portanto, considerados insatisfatórios para interpretação (dados perdidos). Os dados apresentados na tabela 12 são, portanto, referentes a 54 pacientes.

O comportamento da pressão arterial entre os períodos de vigília e sono ou descenso noturno, mostrou evidência de diferença entre os grupos: o descenso diastólico foi menor no grupo SS (p = 0,04).

Observa-se também que em todos os grupos, os valores do descenso no sono sistólico e diastólico foram, em média, atenuados (> 0 e < 10%).

Não houve diferença estatística entre os grupos em relação as seguintes variáveis pressóricas: nas 24 horas: PAS ($p = 0,22$), PAD ($p = 0,06$); na vigília: PAS ($p = 0,23$), PAD ($p = 0,08$); no sono: PAS ($p = 0,25$), PAD ($p = 0,06$); matinal: PAS ($p = 0,76$), PAD ($p = 0,45$); descenso sistólico ($p = 0,22$).

Tabela 12 - Comparação entre os grupos de estudo e as variáveis pressóricas (MAPA). Ribeirão Preto – SP, 2015

Variáveis	Total n = 54	AOS (-) DNO (-) n = 27	AOS (+) DNO (-) n = 14	AOS (-) DNO (+) n = 13	p valor
Média da PA, mmHg					
Nas 24 h					
PAS	130 (15,5)	130,2 (14,7)	134,4 (16,1)	124,0 (15,9)	0,22
PAD	76,9 (9,5)	77,0 (9,2)	80,9 (9,1)	72,3 (9,4)	0,06
Na vigília					
PAS	131 (15,6)	132,1 (14,6)	135,4 (16,4)	125,3 (16,2)	0,23
PAD	78,3 (9,8)	78,8 (9,6)	81,9 (9,4)	73,6 (9,3)	0,08
No sono					
PAS	126,9 (17,1)	126,9 (17,0)	132,2 (17,3)	121,2 (16,5)	0,25
PAD	73,9 (10,2)	73,5 (9,7)	78,9 (9,7)	69,5 (10,3)	0,06
Matinal					
PAS	137,2 (20,8)	134,1 (18,2)	145,6 (24,5)	134,8 (20,9)	0,76
PAD	83,4 (13,8)	81,4 (12,4)	91,1 (11,9)	79,2 (16,1)	0,45
Descenso noturno					
Sistólico, %	3,3 (6,3)	3,9 (6,6)	2,3 (7,0)	3,3 (5,1)	0,22
Diastólico, %	5,5 (7,1)	6,5 (7,0) ^a	3,5 (7,3) ^b	5,6 (7,0) ^a	0,04

Dados expressos em média (desvio padrão); AOS: apneia obstrutiva do sono; DNO: dessaturação noturna de oxigênio; (+): presença; (-): ausência; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. O p valor refere-se à ANOVA para as variáveis contínuas, utilizada na comparação de cada variável entre os grupos de estudo. Letras diferentes representam diferença entre as médias das variáveis contínuas: pós-teste de Tukey

7 DISCUSSÃO

▪ Características gerais da amostra

A amostra foi caracterizada por pacientes com mais de 60 anos (63,7 anos; DP = 7,3), discreto predomínio do sexo masculino (54%), baixa escolaridade e baixa renda familiar, com elevada proporção em vida laborativa (46%), peso normal ou sobrepeso (IMC de 25,2 Kg/m²; DP = 4,3) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000), circunferência do pescoço sugestiva de sobrepeso ou obesidade (38,4 cm; DP = 3,2) (BEN-NOUN; SOHAR; LAOR, 2001), ex-tabagistas (54%), com carga tabágica expressiva (50 anos-maço; DP = 20,7).

As principais comorbidades presentes na amostra foram a HAS (54%), IAM (4%), FA (2%), DM (11%), depressão (5%) e neoplasia prostática (4%), consistente com outros estudos (CRISAFULLI et al., 2008; SCHNELL et al., 2012) que encontraram prevalência elevada de HAS em pacientes com DPOC. Revisão recente da literatura (SMITH; WROBEL, 2014) mostrou que, em portadores de DPOC, a prevalência de HAS varia de 35,2 a 55%, de DM de 10 a 25% e a de depressão de 8 a 80%, e que a depressão e a ansiedade são mais prevalentes na DPOC que na população geral. Em pacientes com SS, a frequência de HAS e DM pode ser ainda maior do que a encontrada em pacientes com DPOC isolada (STEVELING et al., 2014).

Uma parcela considerável dos pacientes estava em tratamento medicamentoso para a DPOC (86%), o que pode ser explicado por estarem em seguimento com especialista. A não utilização de qualquer medicação para DPOC no restante dos pacientes (14%), relaciona-se à ausência ou presença de discreta sintomatologia, permitindo ao paciente optar pelo não tratamento.

O relato de ronco foi elevado (71%) e o de sonolência diurna, menos expressivo, mas presente em 18% dos pacientes. A presença de sonolência diurna entre portadores de DPOC não é um achado incomum, visto que estudos prévios (KLINK; QUAN, 1987) já demonstraram que esta é mais frequente na DPOC em comparação à população geral.

A maioria dos pacientes ocupou as categorias com menor número de exacerbações e hospitalizações, menor pontuação da ESE e maior pontuação dos questionários mMRC e CAT, sugerindo que a sintomatologia diurna, na amostra, foi leve a moderada (Tabelas 3 e 10). O VEF₁ (56,4% do previsto; DP = 19,8), PaO₂ (78,3 mmHg; DP = 8,0), PaCO₂ (38,3 mmHg; DP = 3,4), SaO₂ (95,5%; DP = 1,4) e

HT (42,9%; DP = 3,7) evidenciaram que a limitação ao fluxo aéreo foi moderada, sem hipoxemia significativa, hipercapnia ou policitemia.

▪ **Características polissonográficas da amostra, gravidade da AOS e da DNO**

A polissonografia evidenciou, considerando-se os valores esperados para adultos saudáveis (MARTINEZ, 1999), TTS próximo ao esperado, latência ao sono elevada, eficiência do sono reduzida, índice de mudança de estágios e despertares elevados, e aumento do sono superficial (estágio N1), além de dois pacientes terem apresentado privação do sono REM. Estes resultados estão de acordo com outros autores, que exploraram o padrão do sono em portadores de DPOC (FLEETHAM et al., 1982; KRACHMAN et al., 2011; MCSHARRY et al., 2012; VALIPOUR et al., 2011).

Em relação ao critério de gravidade (AASM, 1999), considerando-se apenas o IAH, a AOS foi predominantemente leve: 12 dos 14 pacientes com apneia (88%) apresentaram IAH entre 5 e 14,9; e apenas 2 (12%) apresentaram IAH ≥ 15 eventos por hora.

A presença de AOS leve na maioria dos pacientes neste estudo, possivelmente relaciona-se à técnica utilizada para mensurar os eventos respiratórios e por não terem sido computados os despertares relacionados ao esforço respiratório. A utilização do termistor, menos sensível que a cânula de pressão em detectar variações sutis da respiração, pode subestimar o número de hipopneias e conseqüentemente o IAH (BALLESTER et al., 1998; NORMAN et al., 1997; HEINZER et al., 2015).

Quanto à gravidade da DNO, não foi possível avaliar a SpO₂ mínima não relacionada à apneia e hipopneia. Entretanto, entre os 13 dessaturadores, 11 (85%) permaneceram pelo menos 45% do TTR com SpO₂ menor que 90%, caracterizando uma dessaturação prolongada. Semelhante ao encontrado em estudo prévio (CABRAL, 2005), que ao avaliar pacientes com DPOC não oxigênio-dependentes, observou que 44% dos dessaturadores apresentaram SpO₂ inferior a 90% por pelo menos 50% do TTR.

A DNO prolongada observada neste estudo é um achado notável, visto que além da maioria dos pacientes não apresentar hipoxemia diurna significativa, todos

estavam em estabilidade clínica da doença, e 86% deles faziam uso de tratamento medicamentoso para a DPOC. Tem sido documentado na literatura que com o tratamento atualmente proposto para a DPOC, várias medicações contribuem para a melhora nas trocas gasosas, tais como: salbutamol (MAN et al., 1996), salmeterol (RYAN et al., 2010), teofilina (MULLOY; MCNICHOLAS, 1993), ipratrópio (MARTIN et al., 1999), tiotrópio (MCNICHOLAS et al., 2004) e corticoide oral (SPOSATO et al., 2007). Embora não existam dados definitivos, acredita-se que os corticoides inalatórios tenham efeito semelhante ao oral (OWENS, 2013). Estudo recente (REZAEETALAB; REZAEETALAB; DEHESTANI, 2013) avaliou 60 pacientes com SS e demonstrou que após o uso de corticoide inalatório por três meses (fluticasona) houve diminuição do IAH e aumento na SaO₂ noturna. Por outro lado, o formoterol (SPOSATO; FRANCO, 2008) parece não ter influência nas trocas gasosas de pacientes com DPOC estável.

No entanto, embora prolongada, a DNO não foi profunda no nosso estudo, pois entre os dessaturadores, a SpO₂ média no sono foi de 88,6 (DP = 0,8) e a SpO₂ média no sono REM foi de 86,8 (DP = 1,3) (Apêndice D). De acordo com o encontrado em estudos anteriores (CHAOUAT et al., 1997; LEVI-VALENSI et al., 1992; VOS; FOLGERING; VAN HERWAARDEN, 1995), nos quais a SpO₂ média no sono entre os dessaturadores variou de 88 a 89%.

▪ **Frequência de AOS e DNO na amostra**

A frequência de AOS (25%), em pacientes com DPOC, observada no presente estudo, corrobora estudos anteriores que evidenciaram frequência de 11 a 39% de sobreposição entre DPOC e AOS (CABRAL, 2005; CHAOUAT et al., 1995; LÓPEZ-ACEVEDO et al., 2009; SANDERS et al., 2003; SHIINA et al., 2012).

Chaouat e colaboradores (1995) desenvolveram um estudo prospectivo, com o objetivo de avaliar a frequência de SS em 265 pacientes (92% do sexo masculino) com diagnóstico polissonográfico de AOS (IAH > 20) e encontraram a presença de DPOC (VEF₁/CVF ≤ 60%) em 30 dos 265 pacientes com AOS, ou seja, uma frequência de SS de 11%.

Em 2003, um grande estudo epidemiológico (SANDERS et al., 2003) analisou resultados de polissonografia domiciliar (utilizando o termistor para registro do fluxo oronasal) e espirometria de 5954 participantes do Sleep Heart Health Study e

encontrou um total de 1132 participantes com doença obstrutiva das vias aéreas ($VEF_1/CVF < 0,70$), predominantemente leve (VEF_1/CVF de 63.81%, DP = 6.56). A prevalência de DPOC foi de 19%, e a de AOS não foi maior nos pacientes com DPOC quando comparados com aqueles sem DPOC. Entre os pacientes com DPOC, a prevalência de AOS com $IAH > 10$ e $IAH > 15$ foi de 22% e 14%, respectivamente; e entre os pacientes sem DPOC, a prevalência da AOS com $IAH > 10$ e $IAH > 15$ foi de 29% e 19%, respectivamente. Uma limitação deste estudo foi a baixa prevalência de pacientes com DPOC grave (apenas 3,8% dos participantes tinham $VEF_1/CVF < 60\%$), impossibilitando a extrapolação destes resultados para pacientes com limitação moderada a grave ao fluxo aéreo.

Cabral (2005) encontrou a presença de AOS em 28% de 50 pacientes com DPOC ($VEF_1/CVF < 0,70$), limitação moderada à grave ao fluxo aéreo, sem indicação de oxigênio suplementar, adotando como critério diagnóstico para AOS a presença de $IAH \geq 15$ eventos/hora, e utilizando a cânula de pressão para mensuração dos eventos respiratórios.

Um estudo retrospectivo (LÓPEZ-ACEVEDO et al., 2009) que incluiu 73 pacientes submetidos à polissonografia e testes de função pulmonar, encontrou entre os pacientes estudados: 19% de saudáveis, 10% com apenas DPOC ($VEF_1/CVF < 0,75$), 31% com apenas AOS ($IAH > 5$ associado a sintomas diurnos ou $IAH > 15$) e 39% com sobreposição de AOS e DPOC (SS).

Shiina e colaboradores (2012) estudaram 524 pacientes do sexo masculino, com AOS ($IAH \geq 5$) e encontram 12% de SS, definida pela presença de $IAH \geq 5$ eventos/h em pacientes com $VEF_1/CVF \leq 0,70$ e $CVF > 80\%$.

Diante dos resultados acima descritos, parece claro que a prevalência de sobreposição entre AOS e DPOC (SS) difere consideravelmente entre os estudos e pode alcançar valores elevados em alguns deles. Porém, baseadas em estudos anteriores (SANDERS et al., 2003), as revisões atuais da literatura (MCNICHOLAS; VERBRAECKEN; MARIN, 2013; MIECZKOWSKI; EZZIE, 2014; WEITZENBLUM et al., 2008), enfatizam que a prevalência de AOS na DPOC não é maior do que a encontrada na população geral.

A elevada frequência de AOS (25%), observada nesta amostra, pode ser explicada pela definição de AOS adotada ($IAH \geq 5$ eventos/h em pacientes com HAS, DM ou FA) e também pela população estudada ser composta predominantemente por pacientes acima de 60 anos. De acordo com dados prévios

da literatura, a prevalência de AOS aumenta com a idade (BIXLER et al., 1998; DURÁN et al., 2001; PEPPARD et al., 2013; YOUNG et al., 1993; YOUNG et al., 2002), embora sua gravidade diminua. Peppard e colaboradores (2013) encontraram uma prevalência de AOS moderada a grave ($IAH \geq 15$) em 10% e 17% dos homens entre 30 e 49 anos e entre 50 e 70 anos, respectivamente; e em 3% e 9% das mulheres entre 30 e 49 anos e entre 50 e 70 anos, respectivamente.

A frequência de DNO (23%), em pacientes com DPOC, observada no presente estudo, é comparável a outros estudos que, ao avaliarem pacientes com DPOC sem ou com hipoxemia diurna leve e sem AOS, encontraram 19,4 a 52% de dessaturadores (FLETCHER et al., 1987a; LEVI-VALENSI et al., 1992; LEWIS et al., 2009; SCOTT et al., 2011; ZANCHET; VIEGAS, 2006).

Fletcher e colaboradores (1987a), estudaram 135 pacientes com DPOC e PaO_2 diurna ≥ 60 mmHg, sem AOS ($IAH < 5$), utilizando como definição de DNO a presença de $SpO_2 < 90\%$ durante o sono por pelo menos 5 minutos com um nadir de no mínimo 85%, e encontraram 27% de dessaturadores.

Levi-Valensi e colaboradores (1992) investigaram a relação entre as variáveis do sono e a hemodinâmica pulmonar diurna em 40 pacientes com DPOC e PaO_2 diurna entre 60 e 70 mmHg, utilizando a mesma definição de DNO adotada neste estudo, e encontraram uma frequência de DNO de 45%.

Lewis e colaboradores (2009), estudando 50 pacientes com DPOC sem a presença de AOS, encontraram dessaturação noturna isolada em aproximadamente 50% dos pacientes com $SaO_2 < 95\%$ em vigília diurna e repouso, mas em apenas 4,8% daqueles com $SaO_2 \geq 95\%$.

Scott e colaboradores (2011) ao avaliarem 103 pacientes com DPOC, sem AOS, encontraram 19,4% de dessaturadores, sendo que 43% ($n = 44$) dos pacientes da amostra tinham SpO_2 diurna $\geq 95\%$ e 28% ($n = 29$) tinham SpO_2 diurna $\leq 92\%$.

Zanchet e Viegas (2006), utilizando definição para DNO semelhante à adotada neste estudo (permanecer mais que 30% do TTS com $SpO_2 < 90\%$), avaliaram 25 pacientes com DPOC ($VEF_1/CVF < 0,70$), sem AOS ($IAH < 5$), com hipoxemia diurna leve ($PaO_2 > 60$ mmHg e $SaO_2 > 90\%$), e observaram a presença de DNO em 13 pacientes (52%).

Portanto, esses dados demonstram que pacientes com DPOC frequentemente apresentam DNO, mesmo aqueles sem hipoxemia acentuada enquanto acordados e sem AOS.

▪ Classificação da amostra em graus e categorias GOLD

A distribuição dos graus e categorias GOLD foi heterogênea na amostra, com predomínio de GOLD 2 (52%) e 3 (29%) e GOLD B (36%) e D (41%).

A baixa proporção de pacientes no GOLD 1 (12%) e GOLD 4 (7%), encontrada em nosso estudo, pode ser explicada por dois fatores: (1) os pacientes foram selecionados de serviços secundários e terciários, portanto, muitos pacientes do GOLD 1, possivelmente não diagnosticados ou pouco sintomáticos, não tiveram acesso a estes serviços, permanecendo em atendimento básico de saúde com generalistas; (2) pacientes do GOLD 4 (7%) representam um menor número na população de pacientes com DPOC (BUIST et al., 2007; MENEZES et al., 2005; MIRAVITLLES et al., 2009) e muitos já estavam em uso de oxigenoterapia domiciliar, não tendo sido, portanto, incluídos neste estudo, de acordo com os critérios previamente estabelecidos.

Desde a publicação da nova avaliação da DPOC proposta pelo GOLD (2011), quatro estudos, COPDGene (HAN et al., 2013), Copenhagen (LANGE et al., 2012), Cocomics (SORIANO et al., 2013) e ECLIPSE (AGUSTI et al., 2013b), utilizaram coortes existentes para explorar as características das categorias ABCD. Agusti e colaboradores (2013a), compararam os resultados destes estudos e concluíram que: (1) a prevalência de cada categoria depende da população estudada, sendo a C a menos prevalente; (2) quando os pacientes são selecionados da população geral, a categoria mais prevalente é a A, e quando selecionados de serviços secundários e terciários, são A e D; (3) a alocação do paciente nas categorias difere significativamente de acordo com o instrumento utilizado para avaliar os sintomas. No presente estudo, a categoria C (7%) foi a menos frequente, de acordo com o exposto acima. Quanto à categoria A, dois fatores podem explicar sua baixa frequência (16%) nesta amostra. Primeiro, o número de pacientes do grau GOLD 1 foi pequeno e segundo, o instrumento utilizado para classificar os pacientes em categorias foi o CAT, portanto alguns pacientes classificados como B, seriam classificados como A se tivessem sido alocados utilizando-se a escala de dispneia do mMRC.

Distribuição em graus e categorias GOLD, semelhante à encontrada neste estudo, foi observada por outros autores (GIACOMELLI et al., 2014) que ao avaliarem o tratamento de manutenção para DPOC em 50 pacientes hospitalizados,

encontraram predomínio de pacientes no GOLD 2 (34%) e 3 (52%) e no GOLD B (20%) e D (66%). Vale ressaltar que, diferentemente do presente estudo, Giacomelli e colaboradores utilizaram a escala de dispneia do mMRC para alocação dos pacientes nas diferentes categorias.

▪ **Frequência de AOS e DNO nos graus e categorias GOLD**

No presente estudo, não evidenciamos associação entre os graus e categorias da DPOC e a frequência de AOS e de DNO. Estes dados sugerem que tanto a presença de AOS, quanto a de DNO na DPOC independe do grau ou categoria da doença em que o paciente se encontra.

Embora dados de prevalência de AOS nos graus e categorias da DPOC sejam escassos na literatura, estudos prévios (KINNEY et al., 2014; LÓPEZ-ACEVEDO et al., 2009; SANDERS et al., 2003; SHARMA et al., 2011; STEVELING et al., 2014) também não evidenciaram relação entre variáveis funcionais (VEF_1) e AOS (IAH). Kinney e colaboradores (2014) observaram que a AOS se relacionou com a bronquite crônica, mas não com os graus GOLD (de 2 a 4) ou com o enfisema. Eles encontraram maior prevalência de AOS nos pacientes com bronquite crônica em relação aos controles.

Também não encontramos maior frequência de DNO nos estágios mais graves da DPOC, em concordância com estudos recentes, que não evidenciaram associação entre DNO e função pulmonar (VEF_1) (LEWIS et al., 2009). Mas em contraste com estudos anteriores que demonstraram que pacientes com VEF_1 reduzido (< 49% do previsto) são mais propensos a apresentar DNO (DE ANGELIS et al., 2001), e que verificaram correlação positiva entre SpO_2 noturna e VEF_1 (HEIJDRÁ et al., 1995). Esses resultados conflitantes mostram que possivelmente outros fatores, além da função pulmonar, são contribuintes para a DNO, tais como variáveis gasométricas diurnas (BRADLEY et al., 1990; CORDA et al., 2011; FLETCHER et al., 1987a; LITTLE et al., 1999; THOMAS; VINOD KUMAR; GITANJALI, 2002; ZANCHET; VIEGAS, 2006), redução da resposta ventilatória à hipercapnia (VOS; FOLGERING; VAN HERWAARDEN, 1995), bem como a disfunção muscular esquelética e o fenótipo *blue bloater* (WEITZENBLUM; CHAOUAT, 2004).

Até o momento, não foram encontrados estudos que exploraram a prevalência de AOS e DNO nas categorias de risco da DPOC, impossibilitando a comparação dos nossos resultados com dados da literatura.

▪ **Comparação entre os grupos de estudo e as variáveis demográficas, antropométricas e de tabagismo**

Os grupos estudados foram semelhantes quanto à idade, tabagismo atual e carga tabágica, mas diferiram em relação ao sexo e características antropométricas (IMC e circunferência do pescoço).

O grupo SS mostrou significativo predomínio do sexo masculino (86%), em conformidade com outros autores (STEVELING et al., 2014) que encontraram 88% de homens nos portadores de SS. Dados da literatura mostram que a prevalência de AOS é maior no sexo masculino (PEPPARD et al., 2013; YOUNG et al., 1993), assim como a de DPOC (BUIST et al., 2007; MENEZES et al., 2005; MIRAVITLLES et al., 2009), não sendo surpreendente que pacientes com SS sejam predominantemente do sexo masculino.

Quanto ao predomínio de pacientes do sexo feminino (69%) entre os dessaturadores, observado nesta amostra, outros estudos encontraram resultados conflitantes no passado: um deles (BLOCK et al., 1979) sugeriu que pudesse haver diferença na ventilação durante o sono entre o sexo masculino e feminino, pois não encontrou dessaturação noturna entre as mulheres; enquanto o outro (DOUGLAS et al., 1982) não confirmou esse resultado, pois não observou diferença na ventilação ou oxigenação noturna entre os sexos, em qualquer estágio do sono. Estudos mais recentes que avaliaram a presença de hipoxemia noturna na DPOC, sem a presença de AOS, não encontraram predomínio do sexo feminino entre os dessaturadores (CORDA et al., 2011; LEWIS et al., 2009; ZANCHET; VIEGAS, 2006). Vale ressaltar que, no geral, tanto os estudos que abordaram DNO na DPOC (CORDA et al., 2011; ZANCHET; VIEGAS, 2006), quanto aqueles que avaliaram pacientes com SS (CABRAL, 2005; CHAOUAT et al., 1995; SHIINA et al., 2012), foram conduzidos com elevada proporção de pacientes do sexo masculino, ao contrário do presente estudo, no qual a proporção de homens e mulheres não foi consideravelmente diferente, 54% e 46%, respectivamente.

Diversos estudos apontam a obesidade e o ganho de peso, representados por alguns marcadores como o IMC e a circunferência do pescoço, como importantes fatores de risco para a AOS (PEPPARD et al., 2000; TISHLER et al., 2003; YOUNG; PEPPARD; TAHERI, 2005). No entanto, nesta amostra, o IMC foi maior nos dessaturadores e não no grupo SS, diferente do esperado, mas semelhante ao estudo de Scott e colaboradores (2011) que encontrou significativa correlação entre o IMC e a dessaturação noturna (porcentagem do tempo gasto com $SpO_2 < 90\%$ durante o sono). E ao contrário de estudos anteriores que não observaram diferença no IMC entre portadores de DPOC com e sem DNO, e sem AOS (CORDA et al., 2011; LEWIS et al., 2009; ZANCHET; VIEGAS, 2006).

O achado de IMC maior no grupo D pode estar relacionado ao predomínio de pacientes do sexo feminino e/ou do fenótipo *blue bloater* neste grupo, os quais geralmente possuem IMC maior. No entanto, não avaliamos os fenótipos clássicos da DPOC neste estudo, não sendo possível afirmar que o grupo dessaturador possua maior proporção de pacientes do polo bronquítico.

Circunferência do pescoço acima de 43 cm nos homens e acima de 38 cm nas mulheres está associada a risco aumentado de AOS (EPSTEIN et al., 2009; IOACHIMESCU; COLLOP, 2012). Kushida, Efron e Guillemineault (1997) observaram que circunferência do pescoço ≥ 40 cm associou-se a 61% de sensibilidade e 93% de especificidade para AOS. Cabral (2005) encontrou que grande circunferência do pescoço ($\geq 42,5$ cm em homens e $\geq 37,5$ cm em mulheres) e o fenótipo *blue bloater* apresentaram correlação positiva para AOS, no portador de DPOC. No presente estudo, o grupo SS apresentou circunferência do pescoço (40 cm; DP = 2,9) maior do que o grupo DPOC pura e semelhante ao grupo D. Consistente com esse resultado, Lacedonia e colaboradores (2013), investigaram fatores que poderiam justificar baixos níveis de PaO_2 diurna em pacientes com SS, comparando três grupos de pacientes (com AOS, com DPOC e com SS), e encontraram maior circunferência do pescoço em pacientes com SS e naqueles com AOS. Corda e colaboradores (2011) avaliaram 21 pacientes com DPOC sem AOS, com PaO_2 diurna > 60 mmHg e não encontraram diferença na circunferência do pescoço entre os grupos com e sem DNO, semelhante ao encontrado neste estudo, em que a circunferência do pescoço nos dessaturadores foi semelhante aos grupos sem DNO (grupo DPOC pura e grupo SS).

Embora o tabagismo ativo seja citado como fator de risco para AOS por alguns autores (YOUNG; PEPPARD; GOTTLIEB, 2002; WETTER et al., 1994), no presente estudo, os grupos não apresentaram diferença estatística em relação ao tabagismo atual ou carga tabágica, diferentemente do encontrado na literatura. Steveling e colaboradores (2014), estudando 177 portadores de DPOC, também não evidenciaram diferença em relação ao tabagismo atual entre o grupo DPOC (IAH $\leq$ 10) e o grupo com SS (IAH $>$ 10), mas observaram que a carga tabágica foi preditora de AOS. Corda e colaboradores (2011) demonstraram que a carga tabágica foi semelhante entre grupos de DPOC com e sem DNO, e sem AOS, mas o grupo dessaturador mostrou maior proporção de fumantes ativos.

▪ **Comparação entre os grupos de estudo e o relato de ronco, sonolência diurna, exacerbações e hospitalizações e questionários (mMRC, CAT e ESE)**

As variáveis relacionadas à sintomatologia não diferiram os grupos de estudo, com exceção do relato de sonolência diurna, que foi maior no grupo dessaturador.

Embora o ronco e a sonolência diurna sejam manifestações clínicas comumente encontradas em portadores de AOS (BITTENCOURT; PALOMBINI, 2014), no presente estudo, diferentemente do esperado, o relato de sonolência diurna foi maior no grupo dessaturador e não no grupo SS. Além disso, nenhum paciente do grupo SS apresentou relato de sonolência diurna. Este resultado é semelhante ao encontrado em estudo prévio (VOS; FOLGERING; VAN HERWAARDEN, 1995), no qual o grupo dessaturador apresentou maior relato de sonolência diurna do que o grupo sem dessaturação noturna. E também semelhante ao estudo de Mermigkis e colaboradores (2007) que avaliaram 45 pacientes com DPOC para determinar o efeito da AOS na qualidade de vida de pacientes com SS, e observaram que o grupo com SS era representado por pacientes com ronco habitual, mas sem relato de sonolência diurna excessiva ou pontuação elevada ($>$ 10) da ESE.

No presente trabalho, a pontuação da escala de sonolência de Epworth não diferenciou os grupos de estudo, consistente com dados da literatura. Steveling e colaboradores (2014) avaliaram possíveis preditores de SS, comparando grupos de DPOC com e sem AOS (IAH $>$ 10 e $\leq$ 10, respectivamente), e encontraram pobre

correlação entre a ESE e o IAH, sugerindo que a ESE por si só não é capaz de identificar pacientes com DPOC e AOS associada. Lewis e colaboradores (2009) não observaram diferença no escore da ESE ao comparar grupos de DPOC com e sem hipoxemia noturna. Ainda em relação aos dados referentes à ESE, no presente estudo, é importante ressaltar que nenhum paciente do grupo SS apresentou pontuação maior que 10, o que caracterizaria sonolência diurna excessiva.

Quanto as exacerbações e hospitalizações por ano, há dados na literatura (MARIN et al., 2010) que demonstraram maior risco de hospitalizações por exacerbação da DPOC em pacientes com SS, em relação aqueles com apenas DPOC. Diferente do observado em nosso estudo, no qual o grupo SS não mostrou maior número de exacerbações ou hospitalizações que os outros grupos. Adicionalmente, no estudo de Steveling e colaboradores (2014), o grupo com SS apresentou menor frequência de exacerbações do que o grupo DPOC.

Alguns autores mencionam a possibilidade da dessaturação noturna contribuir para o aumento das exacerbações na DPOC (TORALDO et al., 2011; MCNICHOLAS, 2009). No entanto, no presente estudo, não evidenciamos diferença estatística entre os grupos em relação ao número de exacerbações, semelhante ao observado por Casanova e colaboradores (2006). Eles realizaram oximetria de pulso por 24 horas em 88 pacientes com DPOC estável e PaO_2 diurna entre 60 e 70 mmHg e encontraram 38% de dessaturadores, dos quais 50% eram dessaturadores noturnos e 22% diurnos (durante atividades da vida diária) e observaram que os dessaturadores apresentaram função pulmonar, grau de dispneia (mMRC), qualidade de vida relacionada à saúde (avaliada pelo questionário respiratório de Saint George) e número de exacerbações semelhantes aos não dessaturadores.

O grau de dispneia (mMRC) foi semelhante entre os grupos de estudo, de acordo com o observado por outros autores (CASANOVA et al., 2006; CORDA et al., 2011), que não verificaram diferença no grau de dispneia entre os grupos de DPOC com e sem DNO. Mas discordante dos resultados de estudo recente (VENKATESWARAN; TEE, 2014), que com o objetivo de determinar a prevalência de SS e preditores de AOS ($\text{IAH} \geq 5$ eventos/h) em 22 pacientes com DPOC, encontrou maior grau de dispneia (mMRC) no grupo com SS comparado ao grupo DPOC.

O impacto no estado de saúde, avaliado pelo CAT, no presente trabalho, foi semelhante nos três grupos estudados. Este resultado é comparável ao estudo de

STEVELING e colaboradores (2014), no qual o CAT não diferenciou o grupo com DPOC daquele com SS. Quanto ao CAT e DNO, não foram encontrados estudos que avaliaram o teste de avaliação da DPOC (CAT) entre grupos de DPOC, com e sem DNO, para comparação com os resultados observados no presente estudo.

- **Comparação entre os grupos de estudo e a espirometria, gasometria arterial e hemograma**

Os grupos de estudo não foram diferentes em relação as variáveis espirométricas, de acordo com estudos prévios (CASANOVA et al., 2006; LEWIS et al., 2009; SCOTT et al., 2011), nos quais a função pulmonar não foi capaz de diferenciar os grupos com e sem DNO. No entanto, Corda e colaboradores (2011), estudando 21 pacientes com DPOC, PaO_2 diurna > 60 mmHg e sem apneia, demonstrou que o grupo dessaturador apresentou menores valores de PaO_2 e maiores de PaCO_2 em vigília, diminuição do calibre das vias aéreas superiores e redução da capacidade inspiratória diurna, sugerindo que anormalidades da via aérea superior (levando ao aumento da resistência da via aérea) ou hiperinsuflação pulmonar dinâmica (relacionada à fraqueza da musculatura inspiratória) podem contribuir para o agravamento nas trocas gasosas e na hipoventilação que ocorrem nos pacientes com DPOC que dessaturam no sono. Em relação aos estudos que avaliaram grupos de DPOC, com e sem AOS (MARIN et al., 2010; STEVELING et al., 2014), estes também não encontraram diferença nos parâmetros funcionais (VEF_1) entre os grupos com SS e o grupo com apenas DPOC, semelhante ao observado no presente estudo. Além disso, Steveling e colaboradores (2014) encontraram maiores valores de VEF_1 no grupo com SS.

O grupo D apresentou menor valor de SaO_2 diurna em relação aos outros grupos de estudo. Este resultado é comparável ao de vários outros estudos (CORDA et al., 2011; HEIJDRRA et al., 1995; LITTLE et al., 1999; THOMAS; VINOD KUMAR; GITANJALI, 2002; SCOTT et al., 2011; ZANCHET; VIEGAS, 2006) que observaram correlação entre SaO_2 diurna e a DNO. Scott e colaboradores (2011) observaram que o IMC, PaO_2 e SpO_2 diurnas, antes e após o teste de caminhada de seis minutos, mostraram significativa correlação com a porcentagem do tempo gasto com $\text{SpO}_2 < 90\%$, em pacientes com DPOC, e sem AOS. Zanchet e Viegas (2006) observaram que a única variável capaz de predizer a dessaturação noturna, em

pacientes com DPOC e hipoxemia diurna leve, foi a SaO_2 diurna. Portanto, como enfatizado por Scott e colaboradores (2011), estes achados reforçam o conhecimento atual de que pacientes com menores valores de SaO_2 diurna são mais propensos a dessaturar durante o sono.

As outras variáveis gasométricas, PaO_2 e PaCO_2 , avaliadas neste estudo, não apresentaram evidência de diferença entre os grupos, semelhante ao encontrado em outro estudo (LEVI-VALENSI et al., 1992), no qual variáveis funcionais e gasométricas não diferenciaram o grupo dessaturador do não dessaturador. Mas em contraste com vários outros estudos (BRADLEY et al., 1990; CHAOUAT et al., 1997; CORDA et al., 2011; FLETCHER et al., 1987a; VOS; FOLGERING; VAN HERWAARDEN, 1995; MULLOY; MCNICHOLAS, 1996) que demonstraram que valores baixos de PaO_2 e elevados de PaCO_2 em vigília são preditores de DNO. Adicionalmente, não houve diferença entre os grupos em relação ao hematócrito, nem mesmo foi observada policitemia no grupo dessaturador. Segundo alguns autores (RAMAR, 2008; WEITZENBLUM; CHAOUAT, 2004), a presença de hipoxemia noturna isolada parece não ser suficiente para provocar o aparecimento de policitemia.

▪ **Comparação entre os grupos de estudo e as variáveis pressóricas (MAPA)**

De acordo com dados da literatura (LORENZI-FILHO et al., 2010; SBC; SBH; SBN, 2011; TOGEIRO; PICARELLI; OLIVEIRA, 2008), pacientes com AOS, hipertensos ou normotensos, frequentemente apresentam atenuação ou ausência de descenso vigília-sono. No presente estudo, no entanto, não apenas no grupo SS, mas em todos os grupos de estudo os valores do descenso no sono sistólico e diastólico foram, em média, atenuados (> 0 e $< 10\%$). A presença de descenso atenuado na DPOC já foi observado em estudo prévio. Aidar e colaboradores (2009) compararam os parâmetros pressóricos entre dois grupos de pacientes sem antecedentes hipertensivos: grupo DPOC com DNO não causada por apneia e grupo controle. Eles observaram que o grupo DPOC apresentou níveis de pressão arterial (sistólica e diastólica) significativamente maiores do que o grupo controle, e com descenso noturno atenuado.

O descenso diastólico, por sua vez, foi menor no grupo SS, diferenciando-o dos grupos D e DPOC pura. No entanto, não encontramos dados da literatura que avaliassem o comportamento da pressão arterial, pela MAPA, em pacientes com DPOC e distúrbios respiratórios relacionados ao sono, que nos permitisse comparar com os resultados observados no presente estudo.

De acordo com os valores de pressão arterial adotados pela V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (SBC; SBH; SBN, 2011), observamos valores anormais (hipertensão ambulatorial) em: (1) grupo DPOC pura: PAS nas 24 h, PAS e PAD no sono; (2) grupo SS: apresentou valores anormais em todos os períodos, com exceção da PAD em vigília; (3) grupo dessaturador: PAS no sono.

O presente estudo apresenta algumas limitações:

- Por ser um estudo transversal não é possível inferir causalidade;
- A amostra foi selecionada por conveniência, não sendo possível afirmar que a mesma seja representativa da população (PAGANO; GAUVREAU, 2010);
- O tamanho amostral, a presença de apneia predominantemente leve e a exclusão do grupo misto podem ter colaborado com a não evidência de alguns efeitos deletérios da presença de AOS e DNO em pacientes com DPOC;
- O número de eventos respiratórios e consequentemente o IAH podem ter sido subestimados pelo não registro dos despertares relacionados ao esforço respiratório e pela não utilização da cânula de pressão. Alguns estudos (BALLESTER et al., 1998; NORMAN et al., 1997) demonstraram que a cânula nasal melhora a detecção de eventos respiratórios em pacientes com distúrbio respiratório do sono em comparação ao termistor;
- Não houve registro da SpO2 mínima não relacionada à apneia/hipopneia, impossibilitando a avaliação da gravidade da DNO não associada aos eventos respiratórios.

Apesar das limitações, o estudo foi conduzido com uma amostra de pacientes com DPOC criteriosamente selecionados, não incluindo aqueles com história de asma brônquica, portanto a chance de sobreposição entre asma e DPOC é remota. E embora o tamanho amostral tenha sido pequeno, foram estudados pacientes de todos os graus e categorias da DPOC e de ambos os sexos.

8 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo permitem concluir que, em portadores de DPOC estável, com limitação moderada ao fluxo aéreo e PaO_2 diurna > 60 mmHg:

- 1) A frequência de AOS e de DNO foi elevada na amostra e não sofreu influência do grau ou categoria GOLD;
- 2) Houve associação entre a presença de AOS e o sexo masculino, maior circunferência do pescoço e menor descenso noturno diastólico da pressão arterial. Enquanto a presença de DNO associou-se ao sexo feminino, maior IMC, maior relato de sonolência diurna e menor SaO_2 diurna. Estas características podem contribuir para diferenciar clinicamente os grupos SS e D do grupo DPOC pura. Por outro lado, os pacientes com SS não apresentaram relato de sonolência diurna ou pontuação da ESE > 10 , nem tão pouco evidenciaram maior IMC, o que não significa que portadores de DPOC com IMC normal e sem sonolência diurna excessiva não estejam em risco de apresentar AOS;
- 3) A DNO foi maior determinante para o relato de sonolência diurna do que a presença de AOS predominantemente leve;
- 4) Uma proporção considerável de pacientes com DPOC, sem AOS, são propensos à hipoxemia noturna prolongada, apesar do tratamento medicamentoso, da ausência de hipoxemia diurna significativa e da estabilidade clínica da doença;
- 5) A presença de AOS leve e de DNO prolongada, mas não grave, não interferiu nas manifestações clínicas de forma expressiva, sugerindo que provavelmente a magnitude destes distúrbios não tenha sido suficiente para influenciar muitas das variáveis estudadas, ou que estas realmente não sofram influência dos distúrbios respiratórios abordados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUSTI, A. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. **Respiratory Research**, London, v. 11, n. 122, p. 1-14, 2010.

AGUSTI, A. et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 42, n. 3, p. 636-46, 2013b.

AGUSTI, A. et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 42, n. 5, p. 1391-401, 2013a.

AGUSTI, A. et al. Is the CAT questionnaire sensitive to changes in health status in patients with severe COPD exacerbations? **COPD**, London, v. 9, n. 5, p. 492-8, 2012.

AGUSTI, A. G. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v.21, n. 2, p. 347-60, 2003.

AGUSTI, A. G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. **Proceedings of the American Thoracic Society**, New York, v. 2, n. 4, p 367-70, 2005.

AGUSTI, A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). **Proceedings of the American Thoracic Society**, New York, v. 4, n. 7, p. 522-5, 2007.

AIDAR, N. A. et al. ABPM in COPD patients with sleep desaturation. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 9, n. 3, p. 275-82, 2009.

ALMAGRO, P. et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. **Chest**, Northbrook, v. 142, n. 5, p. 1126-33, 2012.

ALMAGRO, P. et al. Mortality after hospitalization for COPD. **Chest**, Northobrook, v.121, n. 5, p. 1441-8, 2002.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (AASM). **International classification of sleep disorders**. 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2014.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (AASM). Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. **Sleep**, Winchester, v. 22, n. 5, p. 667-89, 1999.

ANDERSEN, M. L.; ALVARENGA, T. A.; PIRES, G. N. Fisiologia do sono: regulação das atividades corporais. In: PAIVA, T.; ANDERSEN, M. L.; TUFIK, S. (Coords.). **O sono e a medicina do sono**. Barueri: Minha Editora, 2014. p. 64-75.

ANTHONISEN, N. R. et al. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 166, n. 3, p. 333-9, 2002.

ANTHONISEN, N. R. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 142, n. 4, p. 233-9, 2005.

ANUNCIATO, I. F. et al. Big endotelina-1 e óxido nítrico em pacientes idosos hipertensos com e sem síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 101, n. 4, p. 344-51, 2013.

ANZUETO, A.; LEIMER, I.; KESTEN, S. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, Auckland, v. 4, p. 245-51, 2009.

BALKISSOON, R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: a concise review. **The Medical clinics of North America**, Philadelphia, v. 95, n. 6, p. 1125-41, 2011.

BALLESTER, E. et al. Nasal prongs in the detection of sleep-related disordered breathing in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 11, n. 4, p. 880-3, 1998.

BARBERÀ, J. A. et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 10, n. 6, p. 1285-91, 1997.

BARBU, C.; IORDACHE, M.; MAN, M. G. Inflammation in COPD: pathogenesis, local and systemic effects. **Romanian Journal of Morphology and Embryology**, Bucuresti, v. 52, n. 1, p. 21-7, 2011.

BARNES, P. J.; CELLI, B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 33, n. 5, p. 1165-85, 2009.

BECKER, H. F. et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 159, n. 1, p. 112-8, 1999.

BEDNAREK, M. et al. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. **Respiration**, Basel, v. 72, n. 2, p. 142-9, 2005.

BEN-NOUN, L.; SOHAR, E.; LAOR, A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. **Obesity Research**, Silver Spring, v. 9, n. 8, p. 470-7, 2001.

BEN-DOV, I. Z. et al. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring unique aspects of blood pressure during sleep. **Hypertension**, Hagerstown, v. 49, n. 6, p. 1235-41, 2007.

BERRY, C. E.; WISE, R. A. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. **COPD**, London, v. 7, n. 5, p. 375-82, 2010.

BERTOLAZI, A. N. et al. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Brasília, v. 35, n. 9, p. 877-83, Set. 2009. Errata em: **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v.35, n. 9, p. 883, 2009.

BESTALL, J. C. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, London, v. 54, n. 7, p. 581-6, 1999.

BITTENCOURT, L. R. A.; PALOMBINI, L. O. Apneia obstrutiva do sono e síndrome da resistência aumentada das vias aéreas superiores. In: PEREIRA, C. A. C.; HOLANDA, M. A. (Eds.). **Medicina respiratória**. São Paulo: Atheneu, 2014. v. 2, cap. 170, seção 13, p. 1513-8.

BIXLER, E. O. et al. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 157, n.1, p. 144-8, 1998.

BLOCK, A. J. et al. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 300, n. 10, p. 513-7, 1979.

BOLAND, M. R. et al. Are GOLD ABCD groups better associated with health status and costs than GOLD 1234 grades? A cross-sectional study. **Primary Care Respiratory Journal**, Waterbeck, v. 23, n. 1, p. 30-7, 2014.

BRADLEY, T. D. et al. Daytime hypercapnia in the development of nocturnal hypoxemia in COPD. **Chest**, Northbrook, v. 97, n. 2, p. 308-12, 1990.

BRADLEY, T. D. et al. Role of Daytime Hypoxemia in the Pathogenesis of Right Heart Failure in the Obstructive Sleep Apnea Syndrome. **The American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 131, n. 6, p. 835-9, 1985.

BRESLIN, E. et al. Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. **Chest**, Northbrook, v. 114, n. 4, p. 958-64, 1998.

BRULOTTE, C. A.; LANG, E. S. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department. **Emergency Medicine Clinics of North America**, Philadelphia, v. 30, n. 2, p. 223-47, 2012.

BUIST, A. S. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. **Lancet**, London, v. 370, n. 9589, p. 741-50, 2007.

BURGE, S.; WEDZICHA, J. A. COPD exacerbations: definitions and classifications. **The European Respiratory Journal**, London, v. 21, p. 46S-53, 2003. Supplement 41.

CABRAL, M. M. **Apneia do sono em pacientes portadores da doença pulmonar obstrutiva crônica: impacto do padrão clínico-funcional**. 2005. 54 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

CABRAL, M. M. Doença pulmonar obstrutiva crônica e distúrbio respiratório do sono. **Pneumologia Paulista**, São Paulo, v. 21, n. 3, p. 29-33, 2008.

CAMARGO, L. A. C. R.; PEREIRA, C. A. C. Dispneia em DPOC: Além da escala *modified Medical Research Council*. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 36, n. 5, p. 571-8, 2010.

CARSKADON, M. A.; RECHTSCHAFFEN, A. Monitoring and staging human sleep. In: KRYGER, M.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. **Principles and Practice of Sleep Medicine**. 2 ed. USA: W. B. Saunders Company, 1994. cap. 89, p. 943-960.

CASANOVA, C. et al. Twenty-four-hour ambulatory oximetry monitoring in COPD patients with moderate hypoxemia. **Respiratory Care**, Dallas, v. 51, n. 12, p. 1416-23, 2006.

CASEY, K. R.; CANTILLO, K. O.; BROWN, L. K. Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. **Chest**, Northbrook, v. 131, n. 6, p. 1936-48, 2007.

CATTERALL, J. R. et al. Mechanism of transient nocturnal hypoxemia in hypoxic chronic bronchitis and emphysema. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 59, n. 6, p. 1698-703, 1985.

CELLI, B. R. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 178, n. 4, p. 332-8, 2008.

CELLI, B. R. Roger S. Mitchell lecture. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes and their clinical relevance. **Proceedings of the American Thoracic Society**, New York, v. 3, n. 6, p. 461-5, 2006.

CELLI, B. R.; BARNES, P. J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 29, n. 6, p. 1224-38, 2007.

CELLI, B. R.; MACNEE, W.; ATS/ERS TASK FORCE. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 23, n. 6, p. 932-46, 2004. Errata em: **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 27, n. 1, p. 242, 2006.

CHAOUAT, A. et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 14, n. 5, p. 1002-8, 1999a.

CHAOUAT, A. et al. Prognostic value of lung function and pulmonary haemodynamics in OSA patients treated with CPAP. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 13, n. 5, p. 1091-6, 1999b.

CHAOUAT, A. et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 151, n. 1, p. 82-6, 1995.

CHAOUAT, A. et al. Outcome of COPD patients with mild daytime hypoxaemia with or without sleep-related oxygen desaturation. **The European Respiratory Journal**, Sheffield v. 17, n. 5, p. 848-55, 2001.

CHAOUAT, A. et al. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 10, n. 8, p. 1730-5, 1997.

CHAOUAT, A. et al. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. **Chest**, Northbrook, v. 109, n. 2, p. 380-6, 1996.

CHAOUAT, A.; NAEIJE, R.; WEITZENBLUM, E. Pulmonary hypertension in COPD. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 32, n. 5, p. 1371-85, 2008.

CHAPMAN, K. R. et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v.27, n. 1, p. 188-207, 2006.

CHENNA, P. R.; MANNINO, D. M. Outcomes of severe COPD exacerbations requiring hospitalization. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 31, n. 3, p. 286-94, 2010.

CHOUDHURY, G.; RABINOVICH, R.; MACNEE, W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. **Clinics in Chest Medicine**, Philadelphia, v. 35, n. 1, p. 101-30, 2014.

CORDA, L. et al. Predictors of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, Amsterdam, v. 179, n. 2-3, p. 192-7, 2011.

CORMICK, W. et al. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. **Thorax**, London, v. 41, n. 11, p. 846-54, 1986.

CORNWELL, W. D. et al. Pathogenesis of inflammation and repair in advanced COPD. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 31, n. 3, p. 257-66, 2010.

CORRADO, A.; RENDA, T.; BERTINI, S. Long-term oxygen therapy in COPD: evidences and open questions of current indications. **Monaldi Archives for Chest Disease**, Pavia, v. 73, n. 1, p. 34-43, 2010.

CRINER, G. J. et al. Prevention of Acute Exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. **Chest**, Northbrook, v. 147, n. 4, p. 894-942, 2015.

CRISAFULLI, E. et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. **Thorax**, London, v. 63, n. 6, p. 487-92, 2008.

DE ANGELIS, G. et al. Predictive indexes of nocturnal desaturation in COPD patients not treated with long term oxygentherapy. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Rome, v. 5, n. 5-6, p. 173-9, 2001.

DECRAMER, M.; JANSSENS, W.; MIRAVITLLES, M. Chronic obstructive pulmonary disease. **Lancet**, London, v. 379, n. 9823, p. 1341-51, 2012.

DIVO, M. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 186, n. 2, p. 155-61, 2012.

DODD, J. W. et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. **Thorax**, London, v. 66, n. 5, p. 425-9, 2011.

DONALDSON, G. C. et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, London, v. 57, n. 10, p. 847-52, 2002.

DOUGLAS, N. J. et al. Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. **Lancet**, London, v. 1, n. 8106, p. 1-4, 1979.

DOUGLAS, N. J. et al. Respiration during sleep in normal man. **Thorax**, London, v. 37, n. 11, p. 840-4, 1982.

DOUGLAS, N. J. Respiratory physiology: control of ventilation. In: KRYGER, M. H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. (Eds.). **Principles and practice of sleep medicine**. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. cap. 18, p. 224-31.

DRAGER, L. F. et al. Complicações cardiovasculares da síndrome da apneia obstrutiva do sono. **Pneumologia Paulista**, São Paulo, v. 21, n. 3, p. 15-20, 2008.

DUARTE, A. A. O; PEREIRA, C. A. C.; RODRIGUES, S. C. S. Validação de novos valores previstos brasileiros para a espirometria forçada na raça branca e comparação com os valores previstos obtidos por outras equações de referência **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 33, n. 5, p. 527-35, 2007.

DURÁN, J. et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v.163, n. 3, pt. 1, p. 685-9, 2001.

EPSTEIN, L. J. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, Westchester, v. 5, n. 3, p. 263-79, 2009.

FABBRI, L. M. et al. Complex chronic comorbidities of COPD. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 31, n. 1, p. 204-12, 2008.

FELICIANO, A. O sono nos doentes com patologia respiratória. In: PAIVA, T.; ANDERSEN, M. L.; TUFIK, S. (Coords.). **O sono e a medicina do sono**. Barueri: Minha Editora, 2014. p. 433-40.

FERRIS, B. G. Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). **The American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 118, n. 6, pt. 2, p. 1-120, 1978.

FLEETHAM, J. et al. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. **The American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 126, n. 3, p. 429-33, 1982.

FLENLEY, D. C. Sleep in chronic obstructive lung disease. **Clinics in Chest Medicine**, Philadelphia, v. 6, n. 4, p. 651-61, 1985.

FLETCHER, C. M. et al. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. **British Medical Journal**, London, v. 2, n. 5147, p. 257-66, 1959.

FLETCHER, C. M. The clinical diagnosis of pulmonary emphysema; an experimental study. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, London, v. 45, n. 9, p. 577-84, 1952.

FLETCHER, E. C. Chronic lung disease in the sleep apnea syndrome. **Lung**, New York, v. 168, p. 751-61, 1990. Supplement.

FLETCHER, E. C. et al. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mmHg. **The American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 145, n. 5, p. 1070-6, 1992b.

FLETCHER, E. C. et al. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mm Hg. **Chest**. Northbrook, v. 92, n. 4, p. 604-8, 1987a.

FLETCHER, E. C. et al. Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. **The American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 135, n. 3, p. 525-33, 1987b.

FLETCHER, E. C. et al. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. **Chest**, Northbrook. V. 95, n. 4, p. 757-64, 1989.

FLETCHER, E. C. et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. **Chest**, Northbrook, v. 101, n. 3, p. 649–55, 1992a.

FONG, S. Y.; HO, C. K.; WING, Y. K. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. **Journal of Psychosomatic Research**, Oxford, v. 58, n. 1, p. 55-60, 2005.

GARVEY, J. F. et al. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. **Journal of Thoracic Disease**, Hong Kong, v. 7, n. 5, p. 920-9, 2015.

GENTA, P. R.; LORENZI-FILHO, G. Distúrbios respiratórios do sono: tratamento clínico. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 21, n. 3, p. 55-8, 2008.

GIACOMELLI, I. L. et al. Hospitalized patients with COPD: analysis of prior treatment. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 40, n. 3, p. 229-37, 2014.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD). **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease**. 2006. Disponível em: <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDReport2006_0122.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2015.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD). **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011)**. 2011. Disponível em: <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf>. Acesso em: 1 fev. 2015.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD). 2013. **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Update 2013)**. 2013. Disponível em: <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf>. Acesso em: 1 fev. 2015.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD). **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Update 2015)**. 2015. Disponível em: <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf>. Acesso em: 01 fev. 2015.

GODOY, I.; TANNI, S. E. Oxigenoterapia domiciliar prolongada. In: PEREIRA, C. A. C.; HOLANDA, M. A. (Eds.). **Medicina respiratória**. São Paulo: Atheneu, 2014. v. 1, cap. 36, seção 4, p. 327-35.

GRUFFYDD-JONES, K. GOLD guidelines 2011: what are the implications for primary care ? **Primary Care Respiratory Journal**, Egham, v. 21, n. 4, p. 437-41, 2012.

GUILLEMINAULT, C.; STAATS, R. Apneia obstrutiva do sono. In: PAIVA, T.; ANDERSEN, M. L.; TUFIK, S. (Coords.). **O sono e a medicina do sono**. Barueri: Minha Editora, 2014. p. 275-302.

GUIMARÃES, G. M. História clínica e exame físico em SAOS. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 36, p. S10-2, 2010. Suplemento 2.

HADDAD, F.; BITTENCOURT, L. **Recomendações para o diagnóstico e tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono no adulto**. São Paulo: Estação Brasil, 2013.

HAJIRO, T. et al. A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. **Chest**, Northbrook, v. 116, n. 6, p. 1632-7, 1999.

HALBERT, R. J. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 28, n. 3, p. 523-32, 2006.

HALPIN, D. M. et al. Exacerbation frequency and course of COPD. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, Auckland, v. 7, p. 653-61, 2012.

HALTY, L. S. et al. Pesquisa sobre tabagismo entre médicos de Rio Grande, RS: prevalência e perfil do fumante. **Jornal de Pneumologia**, Brasília, v. 28, n. 2, p. 77-83, 2002.

HAN, M. K. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v.182, n. 5, p. 598-604, 2010.

HAN, M. K. et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. **The Lancet Respiratory Medicine Lancet Respir Med**, Kidlington, v. 1, n. 1, p. 43-50, 2013.

HARDINGE, F. M.; PITSON, D. J.; STRADLING, J. R. Use of the Epworth Sleepiness Scale to demonstrate response to treatment with nasal continuous positive airways pressure in patients with obstructive sleep apnoea. **Respiratory Medicine**, London, v. 89, n. 9, p. 617-20, 1995.

HEDEMARK, L. L.; KRONENBERG, R. S. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia during sleep in adults. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 53, n. 2, p. 307-12, 1982.

HEIJDR, Y. F. et al. Nocturnal saturation and respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, London, v. 50, n. 6, p. 610-2, 1995.

HEINZER, R. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 3, n. 4, p. 310-8, 2015.

HOOGENDOORN, M. et al. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, Auckland, v. 5, p. 435-44, 2010.

HUDGEL, D. W. et al. Contribution of hypoventilation to sleep oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 55, n. 3, p. 669-77, 1983.

HURST, J. R. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 363, n. 12, p. 1128-38, 2010.

HVIDSTEN, S. C. et al. Prevalence and predictors of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a Norwegian adult general population. **The Clinical Respiratory Journal**, Oxford, v. 4, n. 1, p. 13-21, 2010.

IBER, C. et al. **The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications**. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

IOACHIMESCU, O. C.; TEODORESCU, M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. **Respirology**, Carlton, v. 19, n. 3, p. 421-31, 2013.

IOACHIMESCU, O. C.; COLLOP, N. A. Sleep-disordered breathing. **Neurologic Clinics**, Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 1095-136, 2012.

JARDIM, J.; OLIVEIRA, J.; NASCIMENTO, O. (Eds.). II Consenso brasileiro de doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC - 2004. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 30, p. S1-42, 2004. Suplemento 5.

JASPER, H. H. The Ten Twenty Electrode System of the International Federation. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, Amsterdam, v.10, p. 371-5, 1958.

JENKINS, C. R. et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 39, n. 1, p. 38-45, 2012.

JOHNS, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, Winchester, v. 14, n. 6, p. 540-5, 1991.

JOHNS, M. W. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. **Sleep**, Winchester, v. 15, n. 4, p. 376-81, 1992.

JOHNS, M. W. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. **Journal of Sleep Research**, Oxford, v. 9, n. 1, p. 5-11, 2000.

JONES, P. W. COPD assessment test --rationale, development, validation and performance. **COPD**, London, v. 10, n. 2, p. 269-71, 2013.

JONES, P. W. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 34, n. 3, p. 648-54, 2009.

JONES, P. W. et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v.38, n. 1, p. 29-35, 2011.

JONES, P. W. et al. Tests of the Responsiveness of the COPD Assessment Test Following Acute Exacerbation and Pulmonary Rehabilitation. **Chest**, Northbrook, v.142, n. 1, p. 134-40, 2012.

JONES, P.W.; TABBERER, M.; CHEN, W. H. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT™) scores. **BMC Pulmonary Medicine**, London, v. 11, n. 42, p. 1-7, 2011.

KATZ, I. et al. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? **The American Review of Respiratory Disease**, New York, v.141, n. 5, pt. 1, p. 1228-31, 1990.

KENT, B. D.; MITCHELL, P. D.; MCNICHOLAS, W. T. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, Auckland, v. 6, p.199-208, 2011.

KESSLER, R. et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. **Chest**, Northbrook, v. 130, n. 1, p. 133-42, 2006.

KINNEY, G. L. et al. Obstructive sleep apnea is independently related to chronic bronchitis but not functional reduction or emphysema in the COPDgene cohort. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 189, p. A5338, 2014.

KLINK, M.; QUAN, S. F. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. **Chest**, Northbrook, v. 91, n. 4. P. 540-6, 1987.

KNORST, M. M. Complicações sistêmicas. In: PEREIRA, C. A. C.; HOLANDA, M. A. (Eds.). **Medicina respiratória**. São Paulo: Atheneu, 2014. v. 1, cap. 86, seção 5, p. 709-15.

KOVELIS, D. et al. Validação do *Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire* e da escala do *Medical Research Council* para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 34, n. 12, p. 1008-18, 2008.

KRACHMAN, S. L. et al. Physiologic correlates of sleep quality in severe emphysema. **COPD**, London, v. 8, n. 3, p. 182-8, 2011.

KRIEGER, A. C. Respiratory disturbance during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 31, n. 2, p. 162-72, 2005.

KUSHIDA, C. A.; EFRON, B.; GUILLEMINAULT, C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 127, n. 8, pt. 1, p. 581-7, 1997.

KUSHIDA, C. A. et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. **Sleep**, v. 28, n. 4, p. 499-521, 2005.

LACEDONIA, D. et al. Daytime PaO₂ in OSAS, COPD and the combination of the two (overlap syndrome). **Respiratory Medicine**, London, v. 107, n. 2, p. 310-6, 2013.

LANGE, P. et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 186, n. 10, p. 975-81, 2012.

LANGHAMMER, A.; JONES, R. Usefulness of the COPD assessment test (CAT) in primary care. **Primary Care Respiratory Journal**, Waterbeck, v. 22, n. 1, p. 8-9, 2013.

LAVIE, P.; HERER, P.; LAVIE, L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study. **Journal of Sleep Research**, Oxford, v. 16, n. 1, p. 128-34, 2007.

LECLERC, G. et al. Do obstructive sleep apnea syndrome patients underestimate their daytime symptoms before continuous positive airway pressure treatment? **Canadian Respiratory Journal**, Oakville, v. 21, n. 4, p. 216-20, 2014.

LEE, R.; MCNICHOLAS, W. T. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, Philadelphia, v. 17, n. 2, p. 79-83, 2011.

LEVI-VALENSI, P. et al. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *The European Respiratory Journal*, Sheffield, v. 5, n. 3, p. 301-7, 1992. Errata em: **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v.5, n. 5, p. 645, 1992.

LEWIS, C. A. et al. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. **Thorax**, London, v. 64, n. 2, p. 133-8, 2009.

LITTLE, S. A. et al. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in patients with COPD. **Respiratory Medicine**, London, v. 93, n. 3, p. 202-7, 1999.

LÓPEZ-ACEVEDO, M. N. et al. Overlap syndrome: an indication for sleep studies? : A pilot study. **Sleep & Breathing**, Heidelberg, v. 13, n. 4, p. 409-13, 2009.

LORENZI-FILHO, G. Controle da ventilação e distúrbios respiratórios do sono. In: CARVALHO, C. R. R. **Fisiologia Respiratória**. São Paulo: Ateneu, 2005. cap. 7, p. 75-86. (Série Fisiopatologia Clínica).

LORENZI-FILHO, G. et al. Consequências cardiovasculares na SAOS. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 36, p. S38-42, 2010. Suplemento 2.

MACHADO, M. C. et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 35, n. 1, p. 132-7, 2010.

MACKAY, A. J. et al. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 185, n. 11, p. 1218-24, 2012.

MAHLER, D.A.; WELLS, C. K. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. **Chest**, Northbrook, v. 93, n. 3, p. 580-6, 1988.

MAN, G. C. et al. Sleep quality and nocturnal respiratory function with oncedaily theophylline (Uniphil) and inhaled salbutamol in patients with COPD. **Chest**, Northbrook, v. 110, n. 3, p. 648-53, 1996.

MARIN, J. M. et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 182, n. 3, p. 325-31, 2010.

MARÍN, J. M.; BOLDOVA, A. EPOC y síndrome de apnea-hipopnea del sueño. **Archivos de Bronconeumología**, Madrid, v. 45, p. 54-8, 2009. Suplemento 4.

MARSHALL, N. S. et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. **Thorax**, London, v. 61, n. 5, p. 430-4, 2006.

MARTIN, R. J. et al. Effect of ipratropium bromide treatment on oxygen saturation and sleep quality in COPD. **Chest**, Northbrook, v. 115, n. 5, p. 1338-45, 1999.

MARTINEZ, D. polissonografia. In: _____. **Práticas da medicina do sono**. São Paulo: Fundo Editorial BYK, 1999. cap. 7, p. 76-105.

MARTINEZ, F. J.; DONOHUE, J. F.; RENNARD, S.I. The future of chronic obstructive pulmonary disease treatment--difficulties of and barriers to drug development. **Lancet**, London, v. 378, n. 9795, p. 1027-37, 2011.

MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. **PLoS Medicine**, San Francisco, v. 3, n. 11, p. e442, 2006.

MATTOS, W. Achados clínicos – sintomas e sinais, achados laboratoriais. In: PEREIRA, C. A. C.; HOLANDA, M. A. (Eds.). **Medicina respiratória**. São Paulo: Atheneu, 2014. v. 1, cap. 83, seção 5, p. 689-94.

MCGARVEY, L. P. et al. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: findings and recommendations. **Respiratory Medicine**, London, v. 106, n. 4, p. 515-21, 2012.

MCKENZIE, D. K.; BUTLER, J. E.; GANDEVIA, S. C. Respiratory muscle function and activation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 107, n. 2, p. 621-9, 2009.

MCNICHOLAS, W. T. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea Overlaps in Pathophysiology, Systemic Inflammation, and Cardiovascular Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 180, n. 8, p. 692-700, 2009.

MCNICHOLAS, W. T. et al. Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 23, n. 6, p. 825-31, 2004.

MCNICHOLAS, W. T. Impact of sleep in COPD. **Chest**, Northbrook, v. 117, p. 48S-53, 2000. Supplement 2.

MCNICHOLAS, W. T. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease. **European Respiratory Monograph**, Wakefield, v. 11, n. 38, p. 325-36, 2006.

MCNICHOLAS, W. T.; FITZGERALD, M. X. Nocturnal deaths among patients with chronic bronchitis and emphysema. **British Medical Journal**, London, v. 289, n. 6449, p. 878, 1984.

MCNICHOLAS, W. T.; VERBRAECKEN, J.; MARIN, J. M. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. **European Respiratory Review**, Sheffield, v. 22, n. 129, p. 365-75, 2013.

MCNICHOLAS, W. T.; LEE, R. Obstructive sleep apnoea and COPD. **European Respiratory Monograph**, Wakefield, v. 59, p. 135-43, 2013.

MCNICHOLAS, W.T. Impact of sleep in COPD. **Chest.**, Northbrook, v. 117, n. 2, p. 48-53, 2000.

MCSHARRY, D. G. et al. Sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. **Respirology**, Carlton, v. 17, n. 7, p. 1119-24, 2012.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY (MRCWP). Report of long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. **Lancet**, London, v. 1, n. 8222, p. 681-6, 1981.

MENEZES, A. M. B.; WEHRMEISTER, F. C. DPOC – epidemiologia no Brasil. In: PEREIRA, C. A. C.; HOLANDA, M. A. (Eds.) **Medicina respiratória**. São Paulo: Atheneu, 2014. v. 1, cap. 81, seção 5, p. 679-84.

MENEZES, A. M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The Platino Study): a prevalence study. **Lancet**. London, v. 366, n. 9500, p. 1875-81, 2005.

MENEZES, A. M. et al. The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. **BMC Medical Research Methodology**, London, v. 4, n. 15, p. 1-7, 2004.

MERMIGKIS, C. et al. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). **International Journal of Clinical Practice**, Oxford, v. 61, n. 2, p. 207-11, 2007.

MIECZKOWSKI, B.; EZZIE, M. E. Update on obstructive sleep apnea and its relation to COPD. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, Auckland, v. 9, p. 349-62, 2014.

MILLER, J. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. **Respiratory Medicine**, London, v. 107, n. 9, p. 1376-84, 2013.

MINAI, O. A. et al. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in pulmonary arterial hypertension. **Chest**, Northbrook, v. 131, n. 1, p. 109-17, 2007.

MIRAVITLLES, M. et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. **Thorax**, London, v. 64, n. 10, p. 863-8, 2009.

MULLOY, E.; MCNICHOLAS, W. T. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. **The American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 148, n. 4, pt. 1, p. 1030-6, 1993.

MULLOY, E.; MCNICHOLAS, W. T. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. **Chest**, Northbrook, v. 109, n. 2, p. 387-94, 1996.

NASCIMENTO, O. A.; JARDIM, J. R. DPOC – Definição, diagnóstico e classificação da gravidade. In: PEREIRA, C. A. C.; HOLANDA, M. A. (Eds.). **Medicina Respiratória**. São Paulo: Atheneu, 2014. v. 1, cap. 80, seção 5, p. 671-78.

NEDER, J. A. et al. Doença pulmonar obstrutiva crônica – diagnóstico e conduta terapêutica no paciente estável. In: FARESIN, S. M. et al. (Coords.). **Pneumologia**. 2. ed. Barueri: Manole, 2014. (Série guias de medicina ambulatorial e hospitalar da EPM-UNIFESP). cap. 19, p. 327-49.

NISHIMURA, K. et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. **Chest**, Northbrook, v. 121, n. 5, p. 1434-40, 2002.

NOCTURNAL OXYGEN THERAPY TRIAL GROUP (NOTTG). Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 93, n. 3, p. 391-8, 1980.

NORMAN, R. G. et al. Detection of respiratory events during NPSG: nasal cannula/pressure sensor versus thermistor. **Sleep**, Winchester, v. 20, n. 12, p. 1175-84, 1997.

O'DONNELL, D. E.; PARKER, C. M. COPD exacerbations - 3: Pathophysiology. **Thorax**, London, v. 61, n. 4, p. 354-61, 2006.

OHKUBO, T. et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality: the Ohasama study. **American Journal of Hypertension**, Oxford, v. 10, n. 11, p. 1201-7, 1997.

OWENS, R. L. Supplemental oxygen needs during sleep. Who benefits? **Respiratory Care**, Dallas, v. 58, n. 1, p. 32-47, 2013.

OWENS, R. L.; MALHOTRA, A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. **Respiratory Care**, Dallas, v. 55, n. 10, p. 1333-44, 2010.

PAGANO, M.; GAUVREAU, K. **Princípios de bioestatística**. 2. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. cap. 22, p. 454-64.

PARISH, J. M. Sleep-related problems in common medical conditions. **Chest**, Northbrook, v. 135, n. 2, p. 563-72, 2009.

PARKER, C. M. et al. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 26, n.3, p. 420-8, 2005.

PAUWELS, R. A.; RABE, K. F. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Lancet**, London, v. 364, n. 9434, p. 613-20, 2004.

PEDROSA, R. P. et al. Avanços Recentes do Impacto da Apneia Obstrutiva do Sono na Hipertensão Arterial Sistêmica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 97, n. 2, p. e40-7, 2011.

PEPPARD, P. E. et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. **Jama**, Chicago, v. 284, n. 23, p. 3015-21, 2000.

PEPPARD, P. E. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. **American Journal of Epidemiology**, Cary, v.177, n. 9, p.1006-14, 2013.

PINTO, L. M. et al. Derivation of normative data for the COPD assessment test (CAT). **Respiratory Research**, London, v. 15, n. 68, p. 1-8, 2014.

PRICE, D. et al. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. **Primary Care Respiratory Journal**, Waterbeck, v. 22, n. 1, p. 92-100, 2013.

PRIGNOT, J. Quantification and chemical markers of tobacco-exposure. **European Journal of Respiratory Diseases**, Copenhagen, v. 70, n. 1, p. 1-7, 1987.

RABE, K. F. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 176, n.6, p. 532-55, 2007.

RAMAR, K. Sleep problems in chronic obstructive pulmonary disease. **Turkish Thoracic Journal**, Istanbul, v.9, n. 3, p. 117-23, 2008.

RENNARD, S. I. Inflammation in COPD: a link to systemic comorbidities. **European Respiratory Review**, Sheffield, v. 16, n. 105, p. 91-7, 2007.

REZAEETALAB, F.; REZAEITALAB, F.; DEHESTANI, V. Inhaled steroids reduce apnea-hypopnea index in overlap syndrome. **Pneumologia**, Bucuresti, v. 62, n. 4, p. 212-4, 2013.

RIES, A. L. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on quality of life: the role of dyspnea. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 119, n. 10, p. S12-20, 2006. Supplement 1.

RODRIGUEZ-ROISIN, R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. **Chest**, Northbrook, v. 117, n. 5, p. 398S-401, 2000. Supplement 2.

RYAN, S. et al. Effects of salmeterol on sleeping oxygen saturation in chronic obstructive pulmonary disease. **Respiration**, Basel, v. 79, n. 6, p. 475-81, 2010.

SAMIA, R. et al. Fenótipos da doença pulmonar obstrutiva crônica. **Pneumologia Paulista**, São Paulo, v. 21, n. 4, p. 25-9, 2008.

SANDERS, M. H. et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 167, n. 1, p. 7-14, 2003.

SAPEY, E.; STOCKEY, R. A. COPD exacerbations 2: aetiology. **Thorax**, London, v. 61, n. 3, p. 250-8, 2006.

SCHNELL, K. et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. **BMC Pulmonary Medicine**, London, v. 12, n. 26, p. 1-9, 2012.

SCOTT, A. S. et al. Oxygen desaturation during a 6 min walk test is a sign of nocturnal hypoxemia. **Canadian Respiratory Journal**, Oakville, v. 18, n. 6, p. 333-7, 2011.

SEEMUNGAL, T. A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 157, n. 5, pt. 1, p. 1418-22, 1998.

SEEMUNGAL, T. A. et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 161, n. 5, p. 1608-13, 2000.

SHARMA, B. et al. Obstructive airway disease and obstructive sleep apnea: effect of pulmonary function. **Lung**, New York, v. 189, n. 1, p. 37-41, 2011.

SHIINA, K. et al. Overlap syndrome: additive effects of COPD on the cardiovascular damages in patients with OSA. **Respiratory Medicine**, London, v. 106, n. 9, p. 1335-41, 2012.

SILVA, G. A. et al. Conceitos básicos sobre síndrome da apneia obstrutiva do sono. **Revista Brasileira de Hipertensão**, São Paulo, v. 16, n. 3, p. 150-7, 2009.

SILVA, G. P. et al. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 39, n. 4, p. 402-8, 2013.

SIN, D. D. et al. Mortality in COPD: Role of comorbidities. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 28, n. 6, p. 1245-57, 2006.

SINDEN, N. J.; STOCKLEY, R. A. Chronic obstructive pulmonary disease: an update of treatment related to frequently associated comorbidities. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, Los Angeles, v. 1, n. 2, p. 43-57, 2010.

SMITH, C. A.; HARRISON, D. J. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. **Lancet**, London, v. 350, n. 9078, p. 630-3, 1997.

SMITH, M. C. WROBEL, J. P. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, Auckland, v. 27, n. 9, p. 871-88, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC); SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO (SBH); SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (SBN). V Diretrizes brasileiras de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA V) e III Diretrizes brasileiras de monitorização residencial da pressão arterial (MRPA III). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 3, p. 1-24, 2011. Suplemento 3.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT): Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. **Jornal de Pneumologia**, Brasília, v. 28, p. S1-82, 2002. Suplemento 3.

SOLER-CATALUÑA, J. J. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, London, v. 60, n. 11, p. 925-31, 2005.

SORIANO, J. B. et al. Distribution and prognostic validity of the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grading classification. **Chest**, Northbrook, v. 143, n. 3, p. 694-702, 2013.

SORIANO, J. B. et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. **Chest**, Northbrook, v. 128, n. 4, p. 2099-107, 2005.

SPENCER, S. et al. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. **The European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 23, n. 5, p. 698-702, 2004.

SPOSATO, B. et al. Oral corticosteroids can improve nocturnal isolated hypoxemia in stable COPD patients with diurnal PaO₂ > 60 mmHg. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Rome, v. 11, n. 6, p. 365-72, 2007.

SPOSATO, B.; FRANCO, C. Short term effect of a single dose of formoterol or tiotropium on the isolated nocturnal hypoxemia in stable COPD patients: a double blind randomized study. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Rome, v. 12, n. 3, p. 203-11, 2008.

STENTON, C. The MRC breathlessness scale. **Occupational medicine**, London, v. 58, n. 3, p. 226-7, 2008.

STEVELING, E. H. et al. Predictors of the overlap syndrome and its association with comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Respiration**, Basel, v. 88, n. 6, p. 451-7, 2014.

STOLLER, J. K.; ABOUSSOUAN, L. S. Alpha1-antitrypsin deficiency. **Lancet**, London, v. 365, n. 9478, p. 2225-36, 2005.

STOLLER, J. K. et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. **Chest**, Northbrook, v. 138, n. 1, p. 179-87, 2010.

STUDART, F. S. Exacerbações. In: PEREIRA, C. A. C.; HOLANDA, M. A. (Eds.). **Medicina respiratória**. São Paulo: Atheneu, 2014. v. 1, cap. 94, seção 5, p. 775-84.

TARANTINO, A. B. et al. Doença pulmonar obstrutiva crônica. In: TARANTINO, A. B. (Org.). **Doenças pulmonares**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. cap. 22, p. 415-56.

THOMAS, V. D.; VINOD KUMAR, S.; GITANJALI, B. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease in a South Indian population. **Journal of Postgraduate Medicine**, Mumbai, v. 48, n. 2, p. 101-4, 2002.

TISHLER, P. V. et al. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. **Jama**, Chicago, v. 289, n. 17, p. 2230-37, 2003.

TOGEIRO, S. M. G. P.; PICARELLI, A. A. P.; OLIVEIRA, C. E. A. In: TARANTINO, A. B. (Org.). **Doenças pulmonares**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. cap. 23, p. 457-67.

TORALDO, D. M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotype desaturator with hypoxic vascular remodelling and pulmonary hypertension obtained by cluster analysis. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, London, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2012.

TORALDO, D. M.; DE NUCCIO, F.; NICOLARDI G. Fixed-pressure nCPAP in patients with obstructive sleep apnea (OSA) syndrome and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a 24-month follow-up study. **Sleep and Breathing**, Heidelberg, v. 14, n. 2, p. 115-23, 2010.

TORALDO, D. M. et al. Use of cluster analysis to describe desaturator phenotypes in COPD: correlations between pulmonary function tests and nocturnal oxygen desaturation. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, Auckland, v. 6, p. 551-61, 2011.

TSE, H. N.; TSENG, C. Z. Update on the pathological processes, molecular biology, and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, Auckland, v. 9, p. 825-36, 2014.

TSILIGIANNI, I. G. et al. Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ). **BMC Pulmonary Medicine**, London, v. 12, n. 20, p. 1-9, 2012.

TSUDA, T. et al. Development of the Japanese version of the COPD Assessment Test. **Respiratory Investigation**, Amsterdam, v. 50, n. 2, p. 34-9, 2012.

TUFIK, S. et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. **Sleep Medicine**, Amsterdam, v. 11, n. 5, p. 441-6, 2010.

VAN DER MOLEN, T.; MIRAVITLLES, M.; KOCKS, J. W. COPD management: role of symptom assessment in routine clinical practice. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, Auckland, v. 2, p. 461-71, 2013.

VALIPOUR, A. et al. Sleep profile and symptoms of sleep disorders in patients with stable mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. **Sleep Medicine**, Amsterdam, v. 12, n. 4, p. 367-72, 2011.

VAROL, Y. et al. Assessing the effectiveness of the COPD Assessment Test (CAT) to evaluate COPD severity and exacerbation rates. **COPD**, London, v. 11, n. 2, p. 221-5, 2014.

VENKATESWARAN, S.; TEE, A. Overlap syndrome between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea in a Southeast Asian teaching hospital. **Singapore Medical Journal**, Singapore, v. 55, n. 9, p. 488-92, 2014.

VESTBO, J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v.187, n. 4, p. 347-65, 2013.

VIEGAS, C. A. A. Epidemiologia dos distúrbios respiratórios do sono. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 36, p. S1-3, 2010. Suplemento 2.

VOS, P. J.; FOLGERING, H. T.; VAN HERWAARDEN, C. L. Predictors for nocturnal hypoxaemia (mean $\text{SaO}_2 < 90\%$) in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD. **European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 8, n. 1, p. 74-7, 1995.

WEDZICHA, J. A. The heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, London, v. 55, n.8, p. 631-2, 2000.

WEDZICHA, J. A.; DONALDSON, G. C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Care**, Philadelphia, v. 48, n. 12, p. 1204-13, 2003. Discussion 1213-5.

WEDZICHA, J. A.; SEEMUNGAL, T. A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. **Lancet**, London, v. 370, n. 9589, p. 786-96, 2007.

WEDZICHA, J. A.; SINGH, R.; MACKAY, A. J. Acute COPD exacerbations. **Clinics in Chest Medicine**, Philadelphia, v. 35, n. 1, p. 157-63, 2014.

WEITZENBLUM, E. et al. Overlap Syndrome Obstructive Sleep Apnea in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Proceedings of the American Thoracic Society**, New York, v. 5, n. 2, p. 237-41, 2008.

WEITZENBLUM, E.; CHAOUAT, A. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. **Sleep Medicine Reviews**, London, v. 8, n. 4, p. 281-94, 2004.

WETTER, D. W. et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 154, n. 19, p. 2219-24, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Chronic obstructive pulmonary disease**. 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/respiratory/copd/en/>>. Acesso em: 16 fev. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284. Disponível em: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html>. Acesso em: 27 ago. 2015.

WOUTERS, E. F. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. **Respiratory Medicine**. London, v. 97, p. S51-59, 2003. Supplement C.

WYNNE, J. W. et al. Disordered breathing and oxygen desaturation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease (COLD). **The American journal of medicine**, New York, v. 66, n. 4, p. 573-9, 1979.

YOUNG, T. et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 328, n. 17, p. 1230-5, 1993.

YOUNG, T. et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 162, n. 8, p. 893-900, 2002.

YOUNG, T.; PEPPARD, P. E.; GOTTLIEB, D. J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 165, n. 9, p. 1217-39, 2002.

YOUNG, T.; PEPPARD, P. E.; TAHERI, S. Excess weight and sleep-disordered breathing. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 99, n. 4, p. 1592-99, 2005.

ZANCHET, R. C.; VIEGAS, C. A. A. Nocturnal desaturation: Predictors and the effect on sleep patterns in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant mild daytime hypoxemia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 32, n. 3, p. 207-12, 2006.

ZHANG, J. et al. Sleep-induced hypoxaemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 74, n. 9, p. 497-502, 2013.

ZWAR, N. A. et al. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. **The Medical Journal of Australia**, Pyrmont, v. 195, n. 4, p. 168-71, 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Eclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HCFMRP-USP)

1. Gostaria de convidar o(a) senhor(a) para participar do estudo **“Interferência da apneia obstrutiva do sono e dessaturação noturna de oxigênio no agravamento clínico de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica”**. Os pacientes com DPOC queixam-se frequentemente de falta de ar, tosse, chiado no peito e produção de catarro, necessitando de uso diário de medicações para controle destes sintomas. Os distúrbios respiratórios do sono, como por exemplo a apneia obstrutiva do sono (AOS), também podem existir no paciente com DPOC e quando as duas doenças existem num mesmo paciente, os sintomas podem ser agravados. O objetivo deste estudo é identificar o quanto os distúrbios respiratórios do sono agravam os sintomas da sua doença pulmonar. A realização desta pesquisa tem como justificativa conhecer melhor os fatores comuns relacionados ao estado de sono, capazes de agravar a evolução dos pacientes com DPOC, visando melhorar a abordagem terapêutica e a qualidade de vida desses pacientes. 2. Se o(a) senhor(a) concordar em participar do estudo, faremos umas perguntas sobre seus sintomas; exame físico completo; aplicaremos 4 escalas/questionários curtos, que lhe tomarão 15 minutos, para avaliar a falta de ar, o ronco e a sonolência diurna; mediremos sua altura e peso, a circunferência do abdômen e do pescoço. 3. Faremos 1 coleta de sangue para avaliação do hemograma completo e dos gases do sangue. Este exame de sangue será colhido com o(a) senhor(a) sentado(a), respirando ar ambiente, e será colhido na artéria, por uma pessoa com muita experiência e que faz esse exame, de rotina, nos pacientes que necessitam dele, aqui no laboratório. Serão realizadas espirometrias (exame do sopro) com o paciente em posição sentada e deitada. Este exame é simples, não dói, e basta a pessoa fazer esforço para soprar o máximo que conseguir. Também faremos 1 polissonografia noturna para monitorizar o sono durante uma noite. Tanto o exame do sopro quanto a monitorização do sono, são exames realizados na pneumologia por técnicos experientes e não causam dor ou desconforto. A monitorização do sono, pode atrapalhar um pouco o seu sono, pois são colados eletrodos (do tipo que se usa num eletrocardiograma) na cabeça e no rosto no pescoço e no peito, para saber como é o seu sono. Esse exame será feito no hospital durante a noite, necessitando que o(a) senhor(a) permaneça no hospital por 24 horas, por conta da monitorização da pressão arterial. Caso o(a) senhor(a) tenha um distúrbio respiratório do sono, lhe daremos as orientações sobre o tratamento.

4. Essa avaliação que faremos exigirá que o(a) senhor(a) compareça ao laboratório duas vezes, em ocasiões diferentes.

- Não existem riscos envolvidos nesse estudo, já que todos os exames são realizados por pessoas com experiência de muitos anos de atividade nos laboratórios do Serviço.

- O(A) senhor(a) contará com a ajuda para quaisquer esclarecimentos por parte da equipe médica que acompanhará todo o estudo.

5. Os benefícios do estudo virão principalmente para outros pacientes, no futuro, porém o(a) senhor(a) pode melhorar a sua condição clínica, uma vez que o seu diagnóstico de distúrbio do sono, caso confirmado, permitirá que se faça o tratamento.

6. O(A) senhor(a) tem garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. **O principal investigador é a Dra Vera Lúcia Toscano Stocco, que pode ser encontrado na Divisão de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, 2º andar. Telefone: 3602-2226, e-mail: vlstocco@usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), localizado no sub-solo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Campus Universitário, bairro Monte Alegre, CEP 14048900, telefone: 36022228, e-mail: cep@hcrp.usp.br.**

O(A) senhor(a) possui as seguintes garantias ao participar do estudo:

7. Garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento;

8. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

9. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

10. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será coberta pelo orçamento da pesquisa. O sujeito de pesquisa tem direito a indenização conforme as leis vigentes no país, em caso de dano decorrente de participação na pesquisa.

11. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Grau de Interferência dos Distúrbios Respiratórios do Sono no Agravamento Clínico dos Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica”**

Eu discuti com a Dra. Vera Lúcia Toscano Stocco sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação não acarreta despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Nome do paciente/representante legal

Assinatura

Data: ____/____/____

Nome da testemunha

Assinatura

Data: ____/____/____

Para casos de pacientes, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Vera Lúcia Toscano Stocco

Nome do responsável pelo estudo

Assinatura

Data: ____/____/____

APÊNDICE B – Formulário de Avaliação Clínica Geral

NOME: _____ DATA: ____/____/____
 DN: ____/____/____ IDADE: _____ SEXO: _____ COR: _____ ESTADOCIVIL: _____
 NATURALIDADE: _____ PROCEDÊNCIA: _____
 PROFISSÕES QUE JÁ EXERCEU DURANTE A VIDA LABORATIVA: _____
 ENDEREÇO _____
 RG _____ CPF _____ CNS _____ HYGIA _____
 REGISTRO HC _____ TELEFONES _____

ESCOLARIDADE EM ANOS: _____

RENDIA FAMILIAR EM SALÁRIOS-MÍNIMOS: _____

CONDIÇÃO OCUPACIONAL ATUAL: APOSENTADOS () EM VIDA LABORATIVA () OUTROS () _____

PESO (KG): _____ ESTATURA (M): _____ IMC (KG/M²): _____ CIRCUNFERÊNCIA DO PESCOÇO (CM): _____

HÁBITO TABÁGICO: TABAGISTA ATUAL () EX-TABAGISTA ()
 IDADE DE INÍCIO DO TABAGISMO: _____ ANOS DE TABAGISMO: _____ Nº CIGARROS /DIA PREVIAMENTE: _____
 Nº DE CIGARROS/DIA ATUALMENTE E HÁ QUANTO TEMPO: _____
 PERÍODOS SEM FUMAR: _____
 PAROU DE FUMAR HÁ?: _____ CARGA TABÁGICA (ANOS-MAÇO) _____

COMORBIDADES: _____

MEDICAÇÕES PARA DPOC: _____

MEDICAÇÕES GERAIS: _____

RONCA ? : SIM () NÃO ()

TEM SONOLÊNCIA DIURNA ? : SIM () NÃO ()

EXACERBAÇÕES:

EXACERBAÇÕES POR DPOC NOS ÚLTIMOS 12 MESES: SIM () NÃO () Nº DE EXACERBAÇÕES: _____
 USOU ANTIBIÓTICO ? SIM () NÃO () QUAL: _____
 USOU CORTICÓIDE ORAL? SIM () NÃO () QUAL: _____

HOSPITALIZAÇÕES POR EXACERBAÇÃO DA DPOC:

HOSPITALIZAÇÕES NOS ÚLTIMOS 12 MESES: SIM () NÃO () Nº DE HOSPITALIZAÇÕES: _____

EXAME FÍSICO GERAL:

DAGNÓSTICOS: _____

Fonte: elaborado pela pesquisadora em 2011

APÊNDICE C – Formulário de Questionários

Nome: _____ Data: ____/____/____

1) Escala de Dispneia do *Medical Research Council* modificada , vide ANEXO C.

0	Sinto falta de ar somente aos esforços intensos
1	Sinto falta de ar quando apresso o passo no plano ou subindo uma ladeira leve
2	Ando mais devagar que pessoas da mesma idade no plano por causa de falta de ar, ou tenho que parar para tomar fôlego quando ando no meu próprio passo, no plano
3	Paro para tomar fôlego após caminhar cerca de 100 metros ou após alguns minutos, no plano
4	Tenho muita falta de ar para sair de casa, ou ao me vestir ou despir

2) Escala de Sonolência de Epworth, vide ANEXO E.

Qual possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?		
Situações		Chance de cochilar de 0 a 3
1. Sentado lendo		
2. Assistindo TV		
3. Sentado, quieto, em lugar público (por exemplo, em teatro, reunião ou palestra)		
4. Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro		
5. Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível		
6. Sentado conversando com alguém		
7. Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool		
8. Em um carro parado no trânsito por alguns minutos		
		Total
0 - nenhuma chance de cochilar	2 - moderada chance de cochilar	
1 - pequena chance de cochilar	3 - alta chance de cochilar	

3) Teste de Avaliação da DPOC: vide ANEXO D.

O seu nome:

Data de hoje:

CAT
COPD Assessment Test

Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™–CAT)

Esse questionário irá ajudá-lo e ao seu profissional da saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) causa no seu bem estar e o no seu dia a dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional da saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descrever presentemente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz ☐ ☒ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Estou muito triste

		PONTUAÇÃO					
Nunca tenho tosse	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Tenho tosse o tempo todo					
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)					
Não sinto nenhuma pressão no peito	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Sinto uma grande pressão no peito					
Não sinto falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada					
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa					
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar					
Durmo profundamente	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar					
Tenho muita energia (disposição)	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Não tenho nenhuma energia (disposição)					
			PONTUAÇÃO TOTAL				

O teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test) e o logotipo CAT é uma marca comercial de grupo de empresas GlaxoSmithKline.
©2009 GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.

APÊNDICE D - Tabela de comparação entre os grupos de estudo e as variáveis polissonográficas. Ribeirão Preto – SP, 2015.

Variáveis	Total n = 56	AOS (-) DNO (-) n = 29	AOS (+) DNO (-) n = 14	AOS (-) DNO (+) n = 13	p valor
TTS, min,	350,5 (72,0)	349,8 (63,7)	347,8 (69,8)	354,9 (97,2)	0,97
Latência ao sono, min	36,8 (29,5)	32,6 (30,4)	37,2 (23,4)	45,8 (34,2)	0,42
Latência ao REM, min	105,7 (63,4)	108,2 (64,2)	108,7 (73,0)	96,6 (56,6)	0,86
Mudança estágio	19,5 (5,9)	20,2 (6,3)	19,8 (5,9)	17,5 (5,2)	0,41
Eficiência sono, %	76,4 (13,9)	76,8 (11,6)	75,2 (15,0)	76,8 (18,3)	0,94
Despertares, n/h	24,0 (12,4)	24,8 (13,9)	27,0 (10,6)	18,9 (10,4)	0,22
Ronco, min	17,1 (28,1)	12,9 (17,1)	27,3 (38,7)	15,3 (35,0)	0,29
MPMS, n/h	0,2 (0,6)	0,3 (0,7)	0,2 (0,6)	0,1 (0,2)	0,63
Estágios do sono					
N1, % TTS	20,5 (10,2)	20,4 (10,7)	22,1 (12,1)	19,0 (7,9)	0,75
N2, % TTS	43,7 (9,5)	43,9 (8,5)	44,2 (8,5)	42,8 (13,1)	0,92
N3, % TTS	18,8 (9,5)	18,9 (7,2)	15,2 (10,4)	22,4 (12,4)	0,16
REM, % TTS	17,0 (8,3)	16,9 (9,0)	18,5 (7,2)	15,9 (8,7)	0,73
Eventos respiratórios					
IAH total, eventos/h	4,7 (6,4)	2,5 (2,2) ^a	11,9 (9,2) ^b	1,6 (2,0) ^a	< 0,01
IAH NREM, eventos/h	3,7 (6,2)	2,3 (2,3) ^a	9,0 (10,5) ^b	1,3 (1,5) ^a	< 0,01
IAH REM, eventos/h	10,7 (19,9)	7,9 (22,6) ^a	23,1 (18,4) ^b	3,0 (4,6) ^a	< 0,01
Saturação da HB					
TTR SpO ₂ < 90%, %	20,4 (26,3)	7,0 (7,9) ^a	7,28 (6,9) ^a	64,6 (16,7) ^b	< 0,01
TTS SpO ₂ < 90%, %	24,0 (30,3)	8,1 (9,9) ^a	10,1 (10,3) ^a	74,5 (18,2) ^b	< 0,01
NREM SpO ₂ < 90%, %	22,1 (30,3)	6,6 (9,8) ^a	7,9 (9,5) ^a	72,1 (20,8) ^b	< 0,01
REM SpO ₂ < 90%, %	34,4 (34,4)	17,7 (20,9) ^a	21,5 (19,3) ^a	88,5 (13,1) ^b	< 0,01
SpO ₂ média sono, %	91,5 (2,1)	92,3 (1,4) ^a	92,6 (1,7) ^a	88,6 (0,8) ^b	< 0,01
SpO ₂ média REM, %	90,6 (2,8)	91,6 (2,1) ^a	91,8 (2,3) ^a	86,8 (1,3) ^b	< 0,01

Dados expressos em média (desvio padrão); AOS: apneia obstrutiva do sono; DNO: dessaturação noturna de oxigênio; (+): presença; (-): ausência; TTS: tempo total do sono; MPMS: movimentos periódicos de membros; Estágios N1, N2 e N3: estágios do sono NREM (*Non Rapid Eye Movement*, sono de movimento não rápido dos olhos); REM: *rapid eye movement* (sono de movimento rápido dos olhos); IAH: índice de apneia-hipopneia; HB: hemoglobina; TTR: tempo total de registro polissonográfico; SpO₂: saturação periférica de oxigênio (oximetria de pulso). O p valor refere-se à ANOVA para as variáveis contínuas, utilizada na comparação de cada variável entre os grupos de estudo. Letras diferentes representam diferença entre as médias das variáveis contínuas: pós-teste de Tukey

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 19 de agosto de 2015.

Ofício nº 2963/2015
CEP/MGV

PROCESSO HCRP Nº. 14276/2011

Prezadas Pesquisadoras,

O Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 413ª Reunião Ordinária, realizada em 17/08/2015, tomou ciência do relatório final e da tese de doutorado, bem como aprova a mudança do título da pesquisa para **“INTERFERÊNCIA DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E DESSATURAÇÃO NOTURNA DE OXIGÊNIO NO AGRAVAMENTO CLÍNICO DE PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA”**.

Atenciosamente,

DR^a MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimas Senhoras
VERA LUCIA TOSCANO STOCCO
PROF^a DR^a GERUZA ALVES DA SILVA (Orientadora)
Departamento de Clínica Médica

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e
Registro Plataforma Brasil / CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

ANEXO B – Versão em português da escala de dispneia do *Medical Research Council*

-
1. Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos
 2. Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve
 3. Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar
 4. Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos
 5. Senta tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou quando está se vestindo
-

Fonte: KOVELIS, D. et al. Validação do *Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire* e da escala do *Medical Research Council* para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 34, n. 12, p. 1008-18, 2008.

ANEXO C - Escala de Dispneia do *Medical Research Council* Modificada

Questionário do MRC modificado para avaliar a gravidade da dispneia	
Assinale no quadro que se aplica a você (apenas um quadro)	
mMRC grau 0 – Sinto falta de ar somente aos esforços intensos	☐
mMRC grau 1 – Sinto falta de ar quando apresso o passo no plano ou subindo uma ladeira leve	☐
mMRC grau 2 – Ando mais devagar que pessoas da mesma idade no plano por causa de falta de ar, ou tenho que parar para tomar fôlego quando ando no meu próprio passo, no plano	☐
mMRC grau 3 - Paro para tomar fôlego após caminhar cerca de 100 metros ou após alguns minutos, no plano	☐
mMRC grau 4 - Tenho muita falta de ar para sair de casa, ou ao me vestir ou despir	☐

Fonte: GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD). **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011)**. 2011. Disponível em: <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf>. Acesso em: 01 fev. 2015.

ANEXO D - Versão em português do Teste de Avaliação da DPOC

Questionário para avaliação da DPOC CAT (<i>COPD Assessment Test</i>)									
O seu nome:					Data de hoje:				
Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)?									
Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test TM -CAT).									
Esse questionário irá ajuda-lo/a e ao seu profissional da saúde a medir o impacto que a DPOC causa no seu bem estar e no seu dia-a-dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional da saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo de benefício do tratamento.									
Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descrever presentemente.									
Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.									
Por exemplo: estou muito feliz	X				Estou muito triste				Pontuação
Nunca tenho tosse	0	1	2	3	4	5	Tenho tosse o tempo todo		
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	0	1	2	3	4	5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)		
Não sinto nenhuma pressão no peito	0	1	2	3	4	5	Sinto uma grande pressão no peito		
Não sinto falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	0	1	2	3	4	5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada		
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	0	1	2	3	4	5	Sinto-me muito limitado nas minhas actividades em casa		
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	0	1	2	3	4	5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar		
Durmo profundamente	0	1	2	3	4	5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar		
Tenho muita energia (disposição)	0	1	2	3	4	5	Não tenho nenhuma energia (disposição)		
								Pontuação total	

Fonte: SILVA, G. P. et al. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 39, n. 4, p. 402-8, 2013. Disponível em: <catetonline.org/english/index_Brazil.htm>. Acesso em 22 de fev. 2015.

ANEXO E – Versão em português da Escala de Sonolência de Epworth

Nome:

Data:

Idade (anos):

Sexo:

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações?

Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão:

0 = nunca cochilaria

1 = pequena probabilidade de cochilar

2 = média probabilidade de cochilar

3 = grande probabilidade de cochilar

Situação	Probabilidade de cochilar			
Sentado lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em lugar público (por exemplo, em teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível	0	1	2	3
Sentado conversando com alguém	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

Obrigado por sua cooperação

Fonte: BERTOLAZI, A. N. et al . Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. J Bras Pneumol, Brasília, v. 35, n. 9, p. 877-83, 2009. Errata em: **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v.35, n. 9, p. 883, 2009.