MARÍLIA MONTENEGRO CABRAL

**Apnéia obstrutiva do sono em pacientes
portadores da doença pulmonar obstrutiva
crônica: impacto do padrão clínico-funcional**

Tese apresentada ao Departamento de
Cardio-Pneumologia da Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de doutor em Ciências

Área de concentração: Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho

São Paulo

2005

MARÍLIA MONTENEGRO CABRAL

**Apnéia obstrutiva do sono em pacientes
portadores da doença pulmonar obstrutiva
crônica: impacto do padrão clínico-funcional**

Tese apresentada ao Departamento de
Cardio-Pneumologia da Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de doutor em Ciências

Área de concentração: Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cabral, Marília Montenegro

Apnéia obstrutiva do sono em pacientes portadores da doença pulmonar obstrutiva crônica : impacto do padrão clínico-funcional / Marília Montenegro Cabral. -- São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.
Área de concentração: Pneumologia.
Orientador: Geraldo Lorenzi-Filho.

Descritores: 1.APNÉIA DO SONO TIPO OBSTRUTIVA/etiologia 2.DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA/complicações 3.PREVALÊNCIA 4.IDOSO 5.ANTROPOMETRIA/métodos 6.QUESTIONÁRIOS

USP/FM/SBD-026/05

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Marcelo e Marta**,
responsáveis por minha formação
pessoal e grandes incentivadores
de minha vida profissional.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho**, meu orientador e amigo, pelos inúmeros ensinamentos sobre Medicina do Sono que me tornaram especialista na área. Além dos ensinamentos, através de uma maneira simples e objetiva, dos passos para a realização de uma pesquisa científica.

À **Dra. Simone Prezotti**, colega de residência médica e grande amiga. Pela enorme ajuda durante todo o período da tese e principalmente pelo grande incentivo nos momentos finais. Sua ajuda foi indispensável para o término desta tese.

Ao **Prof. Dr. Alberto Cukier**, pelo apoio e incentivo durante todo o período de minha formação como pneumologista, da residência médica à pós-graduação.

Ao **Prof. Dr. Mário Terra Filho**, coordenador da pós-graduação em Pneumologia, pelos ensinamentos sobre metodologias de apresentação de aulas, indispensáveis para o exercício médico acadêmico.

Ao **Prof. Dr. Francisco Vargas**, titular da Disciplina de Pneumologia, pelo gerenciamento adequado da mesma permitindo uma residência médica e pós-graduação em Pneumologia de excelência.

À **Profa. Dra Cecília Lorenzi**, pelos ensinamentos de estatística e ajuda fundamental na análise dos dados.

À **Profa. Dra. Rosana Alves**, pelos ensinamentos sobre Medicina do Sono.

Ao **Dr. Pedro Genta**, colega de residência médica e amigo, pelo auxílio na coleta e interpretação dos dados.

À Fisioterapeuta **Adelaide Figueiredo**, pelo auxílio na seleção dos pacientes e dedicação ao Laboratório de Sono do InCor, indispensável para a realização dos exames polissonográficos.

Aos técnicos do Laboratório de Sono do InCor, **Fábio e Ana**, pela execução dos exames polissonográficos.

Às técnicas do Laboratório de Função Pulmonar, **Zuleide, Kátia, Fabiana e Omaizete**, pela execução dos exames de função pulmonar.

Ao meu marido, **Murilo**, pela paciência e incentivo durante todo o período da tese.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO.....	01
2 OBJETIVOS.....	10
2.1 Primários.....	11
2.2 Secundários.....	11
3 MÉTODOS.....	12
3.1 Desenho do estudo.....	13
3.2 Seleção de pacientes.....	13
3.2.1 Fase 1.....	13
3.2.1.1 Critérios de inclusão.....	13
3.2.1.2 Avaliação da fase 1.....	14
3.2.1.2.1 Dados antropométricos.....	14
3.2.1.2.2 Sonolência diurna.....	15
3.2.1.2.3 Ronco.....	15
3.2.1.2.4 Questionário Clínico de Berlin.....	15
3.2.1.2.5 Prova de função pulmonar.....	16
3.2.2 Fase 2.....	16
3.2.2.1 Critérios de exclusão.....	17
3.2.2.2 Avaliação da fase 2.....	17
3.2.2.2.1 Prova de função pulmonar completa.....	17
3.2.2.2.2 Troca gasosa.....	18
3.2.2.2.3 Caracterização do tipo clínico-funcional.....	18
3.2.2.2.4 Polissonografia.....	18
3.3 Análise estatística.....	20
4 RESULTADOS.....	21
5 DISCUSSÃO.....	33
6. CONCLUSÕES.....	41
7 ANEXOS.....	43
8 REFERÊNCIAS.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

AOS	apnéia obstrutiva do sono
CPT	capacidade pulmonar total
CVF	capacidade vital forçada
DLco	difusão do monóxido de carbono
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
EEG	eletroencefalograma
ESE	escala de sonolência de Epworth
HAS	hipertensão arterial sistêmica
Hb	hemoglobina
HCO ₃ :	bicarbonato de sódio
Ht	hematócrito
IAH	índice de apnéia-hipopnéia
IC	intervalo de confiança
IMC	índice de massa corpórea
NREM	sono de não rápidos movimentos dos olhos
OR	odds ratio
PaCO ₂	pressão parcial de gás carbônico
PaO ₂	pressão parcial de oxigênio
REM	sono de movimentos rápidos dos olhos
SaO ₂	saturação da oxiemoglobina
TTS	tempo total de sono
VEF ₁	volume expiratório forçado no primeiro segundo
VR	volume residual

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados demográficos, escala de sonolência de Epworth, questionário clínico de Berlin, VEF ₁ /CVF e VEF ₁ dos 92 pacientes selecionados do ambulatório de DPOC e da amostra de 50 pacientes que foi submetida a polissonografia.....	23
Tabela 2	Dados demográficos da amostra de 50 portadores da DPOC, apresentados em relação ao total de pacientes e aos tipos clínico-funcionais da DPOC.....	24
Tabela 3	Dados de função pulmonar e gasometria arterial da amostra de 50 portadores da DPOC, apresentados em relação ao total de pacientes e aos tipos clínico-funcionais.....	25
Tabela 4	Dados polissonográficos da amostra de 50 portadores da DPOC, apresentados em relação ao total de pacientes e aos tipos clínico-funcionais.....	26
Tabela 5	Ronco, circunferência do pescoço, tipos da DPOC (tipo A, B e misto), idade, sexo, IMC, ESE, Ht, HAS, e PaCO ₂ como variáveis de risco (OR) para presença da AOS calculadas pela regressão logística univariada. Circunferência do pescoço foi definida como grande $\geq 42,5$ cm em homens e $\geq 37,5$ cm em mulheres.....	29
Tabela 6	Ronco, circunferência de pescoço, DPOC tipo B e sexo masculino como variáveis de risco (OR) para AOS calculadas pela análise de regressão logística multivariada. A circunferência do pescoço foi definida como grande $\geq 42,5$ cm em homens e $\geq 37,5$ cm em mulheres.....	30
Tabela 7	Pacientes divididos de acordo com a presença e ausência da AOS.....	31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Prevalência da AOS na população de DPOC.....	27
Gráfico 2	Distribuição dos 50 pacientes em relação ao índice de apnéia e hipopnéia / hora de sono (IAH) obtido através da polissonografia.....	27
Gráfico 3	Distribuição da AOS entre os tipos clínico-funcionais da DPOC.....	28
Gráfico 4	Distribuição da população estudada em relação à presença e à ausência de dessaturação noturna. A dessaturação noturna foi dividida em relação ao percentual de tempo com SaO_2 inferior a 90% (30% e 50% do registro polissonográfico de noite inteira).....	32

RESUMO

Cabral MM. *Apnéia obstrutiva do sono em pacientes portadores da doença pulmonar obstrutiva crônica: impacto do padrão clínico-funcional* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 54p

A Apnéia Obstrutiva do Sono (AOS) e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) são condições clínicas comuns, particularmente na população de idosos, e portanto é de se esperar que um grande número de pacientes com DPOC apresente AOS. Os pacientes portadores da DPOC podem ser divididos em dois tipos clínicos, A e B. O segundo apresenta características clínicas sugestivas da AOS. A prevalência da AOS entre os portadores da DPOC permanece controversa e existem poucos estudos sistemáticos correlacionando a presença da AOS com o tipo clínico da DPOC. Os objetivos primários do nosso estudo foram: (1) determinar a prevalência da AOS em uma população de DPOC e (2) determinar os preditores de risco desta população para AOS. Identificamos 120 pacientes regularmente matriculados no ambulatório de DPOC da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que preenchessem os critérios para o diagnóstico da DPOC segundo definição da *American Thoracic Society*. Excluímos os pacientes em programa de oxigenoterapia domiciliar (28 pacientes). Realizamos polissonografia nos 50 primeiros pacientes. Todos foram estudados pelos seguintes métodos: mensuração de dados antropométricos e circunferência do pescoço, escala de sonolência de Epworth, avaliação sobre o ronco, questionário de Berlin, gasometria arterial em ar ambiente e vigília e prova de função pulmonar completa com mensuração da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLco). Os pacientes foram classificados em tipo A (DLco < 50% do valor normal previsto e dispnéia como sintoma predominante), B (DLco > 50% do valor normal previsto e tosse crônica com produção de expectoração como sintoma predominante) e misto. A população estudada se constituiu de 40 homens e 10 mulheres, com idade de 64 ± 9 anos, índice de massa corpórea de 24 ± 5 kg/m² e VEF₁ de $43 \pm 15\%$ do valor normal previsto. Dezoito pacientes foram classificados em tipo A, 17 em tipo B e 15 em tipo misto. A AOS (índice de apnéia/hipopnéia ≥ 15 eventos/hora) foi encontrada em 14 pacientes (28%). A prevalência da AOS foi maior na DPOC tipo B (47%) do que na DPOC tipo A ($p < 0,05$). A análise de regressão logística multivariada mostrou que a presença de ronco, a grande circunferência do pescoço e a DPOC tipo B foram todos preditores independentes de risco para AOS. Concluímos que a AOS é freqüente entre portadores da DPOC, particularmente na DPOC tipo B.

SUMMARY

Cabral MM. *Obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: impact of the clinical pattern* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 54p.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obstructive sleep apnea (OSA) are common diseases, particularly in elderly patients, and therefore OSA is likely to occur in COPD patients. It was long observed that chronic obstructive pulmonary disease may fall in two distinct clinical pattern: type A (pink puffer) and type B (blue bloater). Type B patients resemble those of patients with OSA. The prevalence of OSA in COPD patients remains controversial and there are few studies that have investigated the presence of OSA according to the clinical characteristics. Our primary aims were: (1) determine the prevalence of OSA in COPD patients and (2) identify predictors for OSA in COPD patients. For this purpose we studied 50 consecutive non-oxygen dependent patients with a diagnosis of COPD as defined by the American Thoracic Society, who were attended at outpatient COPD clinic at a tertiary University Hospital. The patients were then classified as type A, type B and mixed. Type A COPD was defined solely on the basis of by a DLco < 50% of that predicted. Patients with DLco $\geq$ 50% were classified as type B only if they had a clear history of chronic cough and sputum production, lasting for at least 3 months per year for 2 years. All patients were studied by full polysomnography. Prior to sleep study, all patients underwent routine pulmonary function testing including measurement of lung volumes and DLco by the single breath technique. The Epworth Sleepiness Scale and Berlin questionnaire were completed. Snoring was considered present if it was loud and frequent. Neck circumference was also determined. There were 40 males (80%), age 64 ± 9 years old, body mass index 24 ± 5 kg/m², forced expiratory volume in the first second $43 \pm 15\%$ of predicted. Eighteen patients were classified as Type A, 17 as Type B and 15 as Mixed. Obstructive sleep apnea (apnea-hypopnea index $\geq$ 15 events/hour) was observed in 14 (28%) patients. The prevalence of obstructive sleep apnea was significantly higher in Type B patients (47%). Multiple logistic regression analysis showed that presence of snoring, large neck circumference, type B were all independent predictors for OSA. We conclude that OSA is common among COPD patients, particularly among patients with type B pattern.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é caracterizada pela limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível¹⁻⁴. A limitação do fluxo aéreo é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos. O diagnóstico da DPOC deve ser considerado em qualquer paciente com sintomas de tosse, produção de expectoração ou dispnéia e história de exposição aos fatores de risco da doença. A presença da limitação do fluxo aéreo documentada pela prova de função pulmonar: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) < 80% do valor normal previsto após broncodilatador e relação VEF_1 /capacidade vital forçada (CVF) < 0,70 confirmam o diagnóstico da DPOC^{2,3}.

A DPOC é uma condição clínica freqüente. A prevalência mundial da DPOC em 1990 foi estimada pela Organização Mundial de Saúde, em 9/1000 em homens e 7/1000 em mulheres⁵. A DPOC acomete cerca de 14 a 16 milhões de americanos^{1,2} e 7,5 milhões de brasileiros^{4,6,7}.

A DPOC causa substancial morbidade e mortalidade^{8,9}. É atualmente a quarta causa principal de morte no mundo¹⁰ e há estimativa, nos próximos anos, de aumento em sua prevalência e mortalidade⁵.

O sono tem impacto sobre a ventilação de indivíduos saudáveis. A passagem da vigília ao sono está associada à queda de 5 a 10% da ventilação minuto, com redução adicional da ventilação ocorrendo durante a fase de movimentos rápidos dos olhos (sono REM). Durante períodos de

intensos movimentos dos olhos (fase fásica do REM), Gould e Molloy¹¹ em 1988, documentaram queda de 40% da ventilação quando comparada à ventilação durante a vigília. Também foi demonstrada em indivíduos saudáveis a redução da resposta ventilatória a hipóxia e hipercapnia durante a transição vigília e sono não REM além de redução maior durante o sono REM. Essas alterações fisiológicas estão associadas à discreta subida dos níveis arteriais de gás carbônico com repercussão pouco significativa nos níveis arteriais de oxigênio em indivíduos saudáveis. Entretanto, no paciente portador da DPOC profunda hipoxemia e hipercapnia podem ocorrer.

O sono tem grande impacto na DPOC. O portador da DPOC torna-se mais hipoxêmico durante o sono em relação à vigília¹²⁻¹⁴ e essa dessaturação costuma ser maior em relação à encontrada durante um exercício máximo¹⁵. Diversos estudos^{16,17} relatam que a DPOC está associada ao sono de má qualidade e sonolência excessiva diurna.

A dessaturação noturna ocorre não apenas em pacientes com hipoxemia diurna acentuada ($\text{PaO}_2 < 55 - 60 \text{ mmHg}$) mas também em pacientes sem hipoxemia em vigília e repouso. Fletcher et al.¹⁸, em 1987, demonstraram que em torno de 30% dos portadores da DPOC com $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ apresentavam dessaturação noturna.

Os principais preditores de risco de hipoxemia noturna na DPOC são: menor nível de PaO_2 em vigília, maior nível de PaCO_2 em vigília, gravidade da obstrução ao fluxo aéreo e redução da resposta ventilatória a hipóxia e hipercapnia em vigília¹⁹⁻²².

Existem duas definições usualmente utilizadas na literatura para dessaturação noturna. Fletcher et al.¹⁸ definem dessaturação noturna como a diminuição da SaO₂ durante o sono para níveis abaixo de 90%, com duração de no mínimo 5 minutos e com o nadir da SaO₂ de no mínimo 85%. Na Europa a definição mais aceita para dessaturação noturna é a proposta por Levi-Valensi et al.²³, em 1990, os quais definem a dessaturação noturna como a presença de SaO₂ inferior a 90% durante no mínimo 30% do período de registro de noite inteira. Os pacientes que preenchem esses critérios são chamados de dessaturadores.

Alguns estudos sugerem que os pacientes dessaturadores noturnos apresentam maior tendência à hipertensão arterial pulmonar e desenvolvimento de sinais clínicos de *cor pulmonale*²⁴⁻²⁶, além de apresentarem menor taxa de sobrevida que os não dessaturadores²⁷. Fletcher et al.²⁸ documentaram que os dessaturadores tratados com oxigênio à noite apresentaram redução da pressão média da artéria pulmonar, ao contrário dos pacientes controles nos quais foi observado um aumento. Já Chaouat et al.^{29,30} não observaram diferença entre a média da pressão arterial pulmonar entre os dessaturadores noturnos e não dessaturadores. Os dessaturadores tratados com oxigênio à noite não apresentaram maior sobrevida que os não dessaturadores no período de *follow-up* de 2 anos³¹.

Portanto, os dados da literatura são conflitantes em relação ao impacto da dessaturação noturna isolada em portadores da DPOC sem hipoxemia acentuada ao repouso e vigília (PaO₂ > 55 – 60 mmHg). Não é evidente se os dessaturadores noturnos apresentariam maior tendência à

hipertensão arterial pulmonar e *cor pulmonale* e menor sobrevida, bem como não existem dados suficientes que justifiquem o uso rotineiro de oxigenoterapia noturna isolada em pacientes que não apresentem hipoxemia acentuada diurna ($\text{PaO}_2 < 55 - 60 \text{ mmHg}$). Por outro lado, para os pacientes que apresentam hipoxemia diurna acentuada ($\text{PaO}_2 < 55 - 60 \text{ mmHg}$), está bem documentada na literatura o benefício da oxigenoterapia prolongada (acima de 12 horas/dia) em relação a maior sobrevida, redução da policitemia secundária, melhora da hemodinâmica pulmonar e melhora da função neuropsicológica^{32,33}.

Diversos estudos¹²⁻¹⁴ consideram que a hipoventilação alveolar é o principal mecanismo responsável pela dessaturação noturna da DPOC. Ballard e Such³⁴ ao estudarem cinco pacientes com enfisema através de polissonografia noturna e pletismografia corporal horizontal documentaram redução da ventilação minuto quando comparada à vigília de 12% em estágio 2 do sono NREM, 19% em estágios 3 e 4 do sono NREM e 35% em sono REM.

A hipoventilação pode ser ainda maior na fase do sono REM quando ocorre uma acentuada hipotonia da musculatura acessória e intercostal da respiração, resultando em diminuição da contribuição da caixa torácica para a ventilação e tornando o diafragma o principal responsável pela ventilação. No paciente portador da DPOC a hiperinsuflação pulmonar promovendo a retificação de cúpulas diafragmáticas e, portanto uma contração diafragmática ineficaz faz com que a musculatura acessória da respiração exerça um papel fundamental na ventilação. Como essa musculatura

encontra-se hipotônica, especialmente durante o sono REM, profunda hipoventilação com dessaturação ocorrerá.

Portanto, são vários os fatores responsáveis pela hipoventilação alveolar durante o sono: redução da taxa metabólica basal, aumento da resistência da via aérea superior e perda do estímulo da vigília para respirar. Além de fatores relacionados ao sono REM: diminuição do estímulo central muscular respiratório e hipotonia da musculatura acessória e intercostal da respiração.

Além da hipoventilação alveolar, outros mecanismos também podem ser responsáveis pela dessaturação noturna na DPOC: redução da capacidade residual funcional, alterações de ventilação/perfusão e Apnéia Obstrutiva do Sono (AOS).

A AOS é caracterizada por episódios repetidos de interrupção total ou parcial do fluxo aéreo que levam a dessaturações recorrentes da oxihemoglobina, fragmentação do sono e sonolência excessiva diurna. A AOS é uma doença comum que acomete 9% das mulheres e 24% dos homens adultos saudáveis³⁵. A AOS se constitui em grave problema de saúde pública, não somente devido a sua alta prevalência e baixo reconhecimento, mas também pelo fato de estar fortemente associada a baixa qualidade de vida e alta morbidade cardiovascular. Em certas populações de pacientes a AOS pode ser ainda mais prevalente, tais como em portadores de hipertensão arterial sistêmica³⁶, insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial pulmonar. Estudos citados³⁷⁻³⁹ também documentam maior prevalência da AOS com o aumento da idade.

A AOS e a DPOC são condições clínicas comuns e, portanto é de se esperar que a associação entre as duas doenças não seja rara. Além da idade avançada característica da população portadora da DPOC, e portanto compatível com maior risco de AOS, alguns estudos sugerem que o tabagismo pode ser um fator de risco para AOS⁴⁰⁻⁴².

O termo *overlap syndrome* foi criado por Flenley⁴³, em 1985, para descrever a associação entre AOS e doenças respiratórias, dentre elas, a DPOC. Estudos demonstraram que os portadores da *overlap syndrome* apresentam maior tendência para hipoxemia noturna, hipercapnia crônica, hipertensão arterial pulmonar e *cor pulmonale*⁴³⁻⁴⁷.

Estudos também demonstraram que a presença da AOS de grau acentuado em populações de idosos está associada a menor taxa de sobrevida, embora a presença da SAOS leve não esteja relacionada a maior morbidade e mortalidade⁴⁸⁻⁵¹.

Uma revisão cuidadosa da literatura mostra que os resultados de prevalência da AOS entre os portadores da DPOC são variáveis na dependência de como esses pacientes foram selecionados. Estudos que selecionaram pacientes a partir de populações já estudadas em laboratório de sono ou com alto risco de AOS, sugerem uma alta prevalência da associação AOS e DPOC. Chaouat et al.⁵², ao estudarem pacientes consecutivos portadores da AOS, evidenciaram que 11% eram portadores da DPOC. Já Guilleminault et al.⁵³ evidenciaram AOS em 80% dos portadores da DPOC que foram encaminhados ao laboratório de sono por suspeita clínica de AOS. Apesar desses trabalhos serem freqüentemente

citados, não respondem a questão da prevalência da AOS em população de DPOC.

Larsson et al.⁵⁴ estudaram através de monitorização respiratória domiciliar pacientes com história de ronco e com presença e ausência de sintomas clínicos de bronquite. A prevalência da AOS foi de 5,4% entre os pacientes com sintomas de bronquite e de 2,3% entre os indivíduos sem sintomas respiratórios.

Em estudo recente, Sanders et al.⁵⁵, em 2003, avaliaram através de polissonografia pacientes com e sem limitação do fluxo aéreo. A prevalência da AOS foi maior no grupo sem limitação do fluxo aéreo (29%) e menor (22%) no grupo com limitação do fluxo aéreo. O estudo, porém, não usou um critério reconhecido para o diagnóstico da DPOC e uma grande percentagem dos pacientes não era fumante.

Alguns pesquisadores estudaram através de polissonografia populações selecionadas de DPOC. Douglas et al.⁵⁶, De Marco et al.⁵⁷ Caterrall et al.^{58,59}, demonstraram que as profundas hipoxemias que havia durante o sono ocorriam em número e duração maior no paciente DPOC *blue bloater* em relação ao *pink puffer*. Este fato poderia contribuir para o desenvolvimento precoce de hipertensão arterial pulmonar e *cor pulmonale* no paciente *blue bloater*. Os autores determinaram ainda que essas hipoxemias transitórias não eram secundárias a AOS, mas eram decorrentes de hipoventilação alveolar associada à alteração ventilação/perfusão.

Portanto, a DPOC é uma doença freqüente com morbidades e mortalidades elevadas e com estimativas de aumento nos próximos anos.

Existem populações de portadores da DPOC com pior prognóstico. O sono pode ser uma catástrofe para os portadores da DPOC. Profunda hipoxemia noturna pode ser encontrada mesmo em pacientes sem hipoxemia acentuada em vigília. Vários são os mecanismos descritos para dessaturação noturna, dentre eles, a AOS.

A *overlap syndrome* pode ser freqüente embora os dados de literatura sejam variáveis. Os portadores da *overlap syndrome* apresentam um pior prognóstico e, portanto devem ser reconhecidos, pois necessitam de tratamento específico. O impacto da dessaturação noturna isolada em pacientes sem hipoxemia diurna acentuada é controverso.

Considerando esses aspectos, mais estudos são necessários para o entendimento do portador da DPOC. Tornou-se importante estudar a população de DPOC e estabeleceu-se a hipótese de que a associação entre DPOC e AOS é freqüente.

2 OBJETIVOS

2.1 Primários

- ♦ Determinar a prevalência da AOS em uma população de DPOC com limitação do fluxo aéreo moderada a acentuada e não oxigênio-dependente;
- ♦ Determinar os preditores de risco desta população de DPOC para AOS.

2.2 Secundários

- ♦ Analisar a qualidade e a arquitetura do sono desta população de DPOC;
- ♦ Verificar a presença da dessaturação noturna nesta população de DPOC.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

O estudo foi prospectivo e transversal. Foi realizado com os pacientes matriculados no ambulatório de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica da Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O estudo se constituiu de duas fases descritas a seguir.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição e o termo de consentimento informado foi obtido de cada paciente.

3.2 Seleção de pacientes

3.2.1 Fase 1

O estudo se iniciou em 01 de março de 2001 quando foi realizado um levantamento sistemático (prontuário do paciente e entrevista médica) dos pacientes matriculados no ambulatório de DPOC e em acompanhamento regular até esta data. Como o ambulatório também acompanha pacientes portadores de limitação do fluxo aéreo de outras etiologias, adotaram-se critérios rígidos de diagnóstico da DPOC para inclusão no estudo.

3.2.1.1 Critérios de inclusão

- ◆ Idade ≥ 40 anos;
- ◆ História de tabagismo > 30 maços/ano;
- ◆ História de tosse crônica, produção de expectoração e/ou dispnéia aos esforços;
- ◆ Prova de função pulmonar evidenciando limitação do fluxo aéreo ($VEF_1 < 80\%$ do valor normal previsto após broncodilatador e relação $VEF_1/CVF < 0,70$);
- ◆ Ausência de outra doença respiratória (exemplo: bronquiectasia, fibrose cística, asma e seqüela de tuberculose).

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram entrevistados por médico que participava do estudo para confirmação dos dados disponíveis no prontuário e foram avaliados através dos métodos descritos a seguir.

3.2.1.2 Avaliação da Fase 1

3.2.1.2.1 Dados antropométricos

Foram realizadas as mensurações de peso e altura de todos os pacientes para cálculo do índice de massa corpórea, além da circunferência do pescoço. A circunferência do pescoço foi medida ao nível do bordo

superior da membrana cricótireóidea e foi considerada grande quando $\geq 42,5$ cm em homens e $\geq 37,5$ cm em mulheres^{60,61}

3.2.1.2.2 Sonolência diurna

Foi aplicado um instrumento validado de medida de sonolência diurna, a Escala de Sonolência de Epworth (ESE)⁶² mostrada no anexo A. Os pacientes foram questionados sobre a possibilidade de cochilar em 8 situações diferentes, com pontuação variando entre zero e 24. O valor médio de uma população saudável é de 4 ± 3 pontos, e caracteriza-se sonolência excessiva diurna quando a pontuação é maior do que 10.

3.2.1.2.3 Ronco

Os pacientes responderam cinco questões sobre o ronco. Essas questões foram retiradas do Questionário Clínico de Berlin descrito no anexo B. O relato de ronco foi considerado positivo quando duas ou mais respostas às questões sobre o ronco forem positivas.

3.2.1.2.4 Questionário Clínico de Berlin

Os pacientes responderam o Questionário Clínico de Berlin⁶³. Este questionário classifica os pacientes em alto e baixo risco para AOS (Anexo B).

O questionário aborda três categorias específicas com questões para cada categoria. Categoria 1: ronco (5 questões), categoria 2: sonolência diurna (3 questões) e categoria 3: hipertensão arterial sistêmica ou obesidade (2 questões). As categorias 1 e 2 são positivas quando duas ou mais respostas às questões forem positivas. A categoria 3 é positiva quando apenas 1 resposta for positiva.

O paciente é considerado de alto risco para AOS quando apresenta duas ou mais categorias positivas.

3.2.1.2.5 Prova de função pulmonar

Dados da prova de função pulmonar foram obtidos de todos os pacientes através do levantamento dos prontuários. Variáveis obtidas da prova de função pulmonar: CVF, VEF₁, relação VEF₁/CVF. As variáveis foram expressas em litros e em percentuais dos valores normais previstos.

3.2.2 Fase 2

Na segunda etapa do estudo os 50 primeiros pacientes selecionados da Fase 1 que preencheram os critérios de inclusão, e portanto o diagnóstico da DPOC e que não apresentavam qualquer critério de exclusão foram estudados através de polissonografia completa e pelos métodos descritos abaixo.

3.2.2.1 Critérios de exclusão

- ◆ Pacientes em programa de oxigenoterapia domiciliar;
- ◆ Pacientes usuários de drogas hipnóticas, sedativas ou estimulantes;
- ◆ Presença de exacerbação aguda da DPOC no período inferior a seis semanas.

3.2.2.2 Avaliação da Fase 2

3.2.2.2.1 Prova de função pulmonar completa

Todos os pacientes da Fase 2 foram submetidos à prova de função pulmonar completa com mensuração de volumes pulmonares e da capacidade de difusão do monóxido de carbono (Collins GS[®]). O exame foi realizado de acordo com as normas da Sociedade Torácica Americana^{64,65}. A determinação dos volumes pulmonares foi realizada através de pletismografia de corpo inteiro (Collins BP[®]).

Variáveis estudadas: VEF₁, CVF, relação VEF₁/CVF, capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR) e capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLco). O VEF₁ foi expresso em litros e percentual do valor normal previsto e as demais variáveis foram expressas em percentuais dos valores normais previstos.

3.2.2.2.2 Troca gasosa

Gasometria arterial em ar ambiente, após repouso de 30 minutos e em posição supina foi coletada da artéria radial de todos os pacientes anterior à montagem da polissonografia para análise de PH, pressão parcial de oxigênio (PaO₂) e pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂).

3.2.2.2.3 Caracterização do tipo clínico-funcional

Foram empregados critérios clínico-funcionais com o objetivo de classificar os pacientes em três tipos distintos: tipo A (enfisema), tipo B (bronquite crônica) e tipo misto. A DPOC tipo A foi definida pela presença de dispnéia como sintoma predominante e presença de DLco inferior a 50% do previsto. A DPOC tipo B foi definida através de DLco $\geq$ 50% do previsto associado a história de tosse e presença de expectoração com duração de no mínimo 3 meses por 2 anos consecutivos. Os pacientes com DLco $\geq$ 50% que não apresentavam história evidente de tosse e expectoração foram classificados como DPOC tipo misto. A classificação em tipos B e misto foi realizada por dois pesquisadores.

3.2.2.2.4 Polissonografia

A polissonografia noturna foi realizada com o equipamento digital EMBLA (17 canais) em todos os pacientes da fase 2. As seguintes variáveis

foram monitoradas: eletroencefalograma (EEG) (quatro canais: C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), eletrooculograma (dois canais: LOC-A1, ROC-A1), eletromiograma (dois canais: músculos submentoniano e tibial anterior), eletrocardiograma (um canal), ronco (um canal), posição do corpo (um canal) e fluxo aéreo (dois canais: termistor e cânula de pressão). Cintas torácica e abdominal monitoraram esforço respiratório (dois canais). A saturação da oxiemoglobina (SaO_2) e pulso foram registrados através de oxímetro de pulso marca EMBLA.

O estagiamento das fases do sono foi realizado de acordo com as normas de Rechtschaffen e Kales⁶⁶. Despertar foi definido como o aumento da frequência do EEG por período ≥ 3 segundos⁶⁷. Apnéia foi definida como a completa cessação do fluxo oronasal (obtido pela cânula de pressão) com duração superior a 10 segundos associada ou não a dessaturação da oxiemoglobina e microdespertar. Hipopnéia foi definida como a redução de no mínimo 50% da amplitude do fluxo oronasal basal (obtido pela cânula de pressão) com duração superior a 10 segundos e associada a dessaturação da oxiemoglobina superior a 3% ou microdespertar⁶⁸.

Apnéia obstrutiva foi definida como a ausência de fluxo oronasal apesar da manutenção do movimento toracoabdominal. Apnéia central foi definida como a completa cessação de ambos, fluxo aéreo e movimento toracoabdominal. Apnéia mista foi definida como ausência de fluxo oronasal, apnéia central seguida por apnéia obstrutiva.

O índice de apnéia-hipopnéia (IAH) foi calculado pelo somatório das apnéias e hipopnéias por hora de sono. Consideramos o diagnóstico de

apnéia obstrutiva do sono a presença de IAH ≥ 15 eventos respiratórios por hora de sono.

A latência do sono foi definida como o intervalo entre a “luz apagada” e as três primeiras consecutivas épocas de 30 segundos de estágio 1 do sono. Eficiência do sono foi definida como o percentual do tempo total de sono dividido pelo período entre a “luz apagada” e o término do exame pela manhã.

Dessaturação noturna foi definida como a presença de SaO₂ inferior a 90% durante 30% ou mais do período de registro polissonográfico de noite inteira, conforme definição de Levi-Valensi et al.²³.

3.3 Análise estatística

Dados numéricos foram expressos como média e desvio padrão. Testes de qui quadrado de Pearson com correção de Yates, Fisher e Mann-Whitney foram utilizados quando apropriados. Regressões logísticas, univariada e multivariada, foram utilizadas para determinar a influência de possíveis fatores de risco para AOS na população de pacientes portadores de DPOC.

Foi considerado nível de significância $p \leq 0,05$ em testes estatísticos bicaudais. A análise estatística foi realizada através do programa *Statistical Package for the Social Sciences* versão 10.0.

4 RESULTADOS

Através do levantamento sistemático dos pacientes matriculados no ambulatório de DPOC foram identificados 120 que preenchiam os critérios de inclusão adotados na Fase 1 do estudo. Desta população de 120 pacientes, 28 estavam em programa de oxigenoterapia domiciliar e portanto não preenchiam os critérios para inclusão na Fase 2. Portanto, foram identificados 92 pacientes elegíveis à Fase 2 do estudo e foram incluídos para realização de polissonografia os 50 primeiros dos mesmos. Dos 50 pacientes submetidos a polissonografia, três apresentaram o tempo total de sono inferior a 3 horas e, portanto foram submetidos ao segundo exame polissonográfico.

Os dados demográficos, os dados de função pulmonar, a ESE, o questionário clínico de Berlin e a circunferência do pescoço dos 92 pacientes elegíveis à Fase 2 do estudo foram semelhantes aos dados da amostra de 50 pacientes submetidos a polissonografia (Tabela 1).

Os 50 pacientes foram classificados em tipos clínico-funcionais: Tipo A (n =18), Tipo B (n = 17) e Tipo misto (n = 15).

Tabela 1. Dados demográficos, escala de sonolência de Epworth, questionário clínico de Berlin, VEF₁/CVF e VEF₁ dos 92 pacientes selecionados do ambulatório de DPOC e da amostra de 50 pacientes que foi submetida a polissonografia.

Variáveis	População	
	n = 92	n = 50
Sexo (masc./fem.), n	74 / 18	40 / 10
Idade, anos	65 ± 9	64 ± 9
IMC, kg/m ²	23 ± 4	24 ± 5
Tabagismo, maços/ano	57 ± 34	48 ± 22
Circunferência pescoço, cm	38 ± 4	39 ± 5
Escala de Sonolência, ESE	9 ± 5	8 ± 5
Ronco, n / %	55 / 60	31 / 62
Alto risco Berlin, n / %	32 / 35	19 / 38
Baixo risco Berlin, n / %	60 / 65	31 / 62
VEF ₁ / CVF , relação	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1
VEF ₁ , litros	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4
VEF ₁ , %	40 ± 15	43 ± 15

Dados expressos em média ± desvio padrão

Masc.: masculino

Fem.: feminino

IMC: índice de massa corpórea

ESE: Escala de sonolência de Epworth

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo

CVF: capacidade vital forçada

p > 0,05 para todas as variáveis.

Os dados demográficos, os dados de função pulmonar e de troca gasosa, além dos dados polissonográficos de todos os 50 pacientes bem como os dados divididos em relação aos tipos clínico-funcionais da DPOC estão apresentados nas Tabelas 2, 3 e 4 respectivamente. Em relação aos dados de função pulmonar os 50 pacientes apresentaram obstrução

moderada a acentuada ao fluxo aéreo (VEF_1 médio em percentual do valor previsto = 43%). À troca gasosa, apresentaram PaO_2 e SaO_2 média em ar ambiente e vigília de 64 mmHg e 91%, respectivamente. À polissonografia apresentaram eficiência do sono reduzida, aumento do sono superficial (estágio 1 e 2 do sono não REM) e redução do sono profundo (estágio 3 e 4 do sono não REM).

Tabela 2. Dados demográficos da amostra de 50 portadores da DPOC, apresentados em relação ao total de pacientes e aos tipos clínico-funcionais da DPOC.

Variáveis	Total (n=50)	Tipo A (n=18)	Misto (n=15)	Tipo B (n=17)
Sexo (masc./fem.), n	40 / 10	13 / 4	15 / 1	12 / 5
Idade, anos	64 $\pm$ 9	62 $\pm$ 10	65 $\pm$ 11	66 $\pm$ 6
Tabagismo, maços/ano	48 $\pm$ 22	46 $\pm$ 23	44 $\pm$ 13	53 $\pm$ 27
IMC, kg/m ²	24 $\pm$ 5	22 $\pm$ 4	23 $\pm$ 5	27 $\pm$ 4
Alto risco Berlin, n / %	19 / 38	5 / 28	5 / 33	9 / 53
Baixo risco Berlin, n / %	31 / 62	13 / 72	10 / 67	8 / 47
Ronco, n / %	31 / 62	10 / 59	9 / 56	12 / 70
Escala Sonolência, ESE	9 $\pm$ 5	9 $\pm$ 4	6 $\pm$ 4	10 $\pm$ 5
Circunferência pescoço, cm	39 $\pm$ 5	37 $\pm$ 4	39 $\pm$ 4	40 $\pm$ 5

Dados expressos em média $\pm$ desvio padrão

Masc.: masculino

Fem.: feminino

IMC: índice de massa corpórea

ESE: Escala de sonolência de Epworth

VEF_1 : volume expiratório forçado no primeiro segundo

CVF: capacidade vital forçada.

Tabela 3. Dados de função pulmonar e gasometria arterial da amostra de 50 portadores da DPOC, apresentados em relação ao total de pacientes e aos tipos clínico-funcionais.

Variáveis	Total (n=50)	Tipo A (n=18)	Misto (n=15)	Tipo B (n=17)
VEF ₁ , litros	1,0± 0,4	1,0± 0,3	1,0± 0,6	1,0± 0,3
VEF ₁ , %	43±15	45±15	40±19	43±10
VEF ₁ / CVF	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1
CPT, %	123 ± 18	120 ± 20	128 ± 16	123 ± 18
VR, %	207 ± 60	192 ± 72	230 ± 58	205 ± 46
DLco, %	58 ± 26	28 ± 12	64 ± 15	73 ± 21
PaO ₂ , mmHg	64 ± 9	63 ± 10	65 ± 7	65 ± 10
PaCO ₂ , mmHg	40 ± 6	39 ± 5	41 ± 4	41 ± 9
HCO ₃ , mmHg	25 ± 3	24 ± 3	25 ± 2	26 ± 3
SaO ₂ , mmHg	91 ± 4	90 ± 5	91 ± 2	91 ± 5
Hb, g/dl	15 ± 2	14 ± 2	15 ± 1	15 ± 2
Ht, %	45 ± 5	43 ± 6	45 ± 2	46 ± 5

Dados expressos em média ± desvio padrão
 VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo
 CVF: capacidade vital forçada
 CPT: capacidade pulmonar total
 VR: volume residual
 DLco: capacidade de difusão do monóxido de carbono
 PaO₂: pressão parcial de oxigênio
 PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico
 HCO₃: bicarbonato de sódio
 SaO₂: saturação da oxiemoglobina
 Hb: hemoglobina
 Ht: hematócrito.

Tabela 4. Dados polissonográficos da amostra de 50 portadores da DPOC, apresentados em relação ao total de pacientes e aos tipos clínico-funcionais.

Variáveis	Total (n=50)	Tipo A (n=18)	Misto (n=15)	Tipo B (n=17)
Tempo total sono, min	298 ± 63	283 ± 59	284 ± 67	316 ± 62
Latência sono, min	20 ± 20	16 ± 14	22 ± 19	22 ± 27
Eficiência sono, %	71 ± 14	70 ± 13	67 ± 15	77 ± 13
Estágio 1 sono, %	3 ± 2	3 ± 1	2 ± 1	3 ± 3
Estágio 2 sono, %	64 ± 11	64 ± 9	61 ± 12	65 ± 13
Estágio 3 sono, %	7 ± 5	7 ± 4	7 ± 5	6 ± 6
Estágio 4 sono, %	10 ± 8	9 ± 6	11 ± 9	10 ± 10
Sono REM, %	17 ± 6	17 ± 6	18 ± 8	15 ± 6
AOS presente, %	28	17	20	47
IAH total, eventos/h	14 ± 18	9 ± 13	10 ± 7	22 ± 25
IAH REM, eventos/h	12 ± 19	16 ± 14	21 ± 11	26 ± 21
SaO ₂ média sono, %	88 ± 4	88 ± 3	89 ± 4	88 ± 6
TTS SaO ₂ < 90%, %	45 ± 37	41 ± 35	52 ± 39	43 ± 39
Dessaturação noturna, n / %	29 / 58	12 / 67	8 / 53	9 / 53
SaO ₂ mínima NREM	84 ± 6	85 ± 5	85 ± 5	82 ± 7
SaO ₂ mínima REM	79 ± 8	82 ± 5	81 ± 6	75 ± 10

Dados expressos em média ± desvio padrão

AOS: apnéia obstrutiva do sono

IAH: índice de apnéia e hipopnéia / hora de sono

NREM: sono de não rápidos movimentos dos olhos

REM: sono de movimentos rápidos dos olhos

SaO₂: saturação da oxiemoglobina

TTS: tempo total de sono.

A AOS foi encontrada em 14 (28%) pacientes (Gráfico 1). A distribuição dos 50 pacientes em relação ao IAH está descrita no Gráfico 2. A prevalência da AOS entre os tipos clínico-funcionais da DPOC está apresentada no Gráfico 3. A prevalência da AOS foi maior na DPOC Tipo B

(47%) quando comparada aos pacientes não portadores da DPOC tipo B ($p < 0,05$).

Gráfico 1. Prevalência da AOS na população de DPOC.

AOS = IAH $\geq$ 15 eventos /hora de sono

Gráfico 2. Distribuição dos 50 pacientes em relação ao índice de apnéia e hipopnéia / hora de sono (IAH) obtido através da polissonografia.

Número de pacientes

Gráfico 3. Distribuição da AOS entre os tipos clínico-funcionais da DPOC.

A análise de regressão logística univariada determinou que a presença de ronco (OR = 13.00; p = 0.002), grande circunferência de pescoço (OR = 8.25; p = 0.007), DPOC Tipo B (OR = 4.00; p = 0.034), idade ≥ 60 anos (OR = 3.83; p = 0.079), sexo masculino (OR = 5.00; p = 0.086) e IMC ≥ 28 Kg/m² (OR = 6.00; p = 0.018) foram significantes fatores de risco para a presença da AOS. DPOC Tipo A (OR = 0.38; p = 0.169) e Tipo misto (OR = 0.55; p = 0.400) foram considerados fatores de proteção para a presença da AOS, embora sem significância estatística (Tabela 5).

A análise de regressão logística múltipla determinou que a grande circunferência do pescoço, a presença de ronco e a DPOC Tipo B foram todos preditores independentes de risco para a presença da AOS (Tabela 6).

Tabela 5. Ronco, circunferência do pescoço, tipos da DPOC (tipo A, B e misto), idade, sexo, IMC, ESE, Ht, HAS, e PaCO₂ como variáveis de risco (OR) para presença da AOS calculadas pela regressão logística univariada. Circunferência do pescoço foi definida como grande $\geq 42,5$ cm em homens e $\geq 37,5$ cm em mulheres.

Variável	Categoria	Presença da AOS (IAH ≥ 15)		
		OR	IC (95%)	p
Ronco	não	1,00		
	sim	13,00	1,54 – 110,09	0,002
Circunferência pescoço	pequena	1,00		
	grande	8,25	1,69 – 40,32	0,007
Tipo B	não	1,00		
	sim	4,00	1,09 – 16,67	0,034
Tipo A	não	1,00		
	sim	0,38	0,09 – 1,61	0,169
Misto	não	1,00		
	sim	0,55	1,13 – 2,33	0,400
Idade (anos)	< 60	1,00		
	≥ 60	3,82	0,74 – 19,69	0,079
Sexo	masculino	1,00		
	feminino	5,00	0,58 – 43,39	0,086
IMC (kg/m ²)	< 28	1,00		
	≥ 28	6,00	1,36 – 26,45	0,018
ESE	≤ 10	1,00		
	> 10	2,78	0,76 – 10,15	0,154
Ht	< 47	1,00		
	≥ 47	2,68	0,70 – 10,28	0,123
HAS	não	1,00		
	sim	2,50	0,66 – 9,46	0,164
PaCO ₂	< 45	1,00		
	≥ 45	3,00	0,63 – 14,27	0,200

AOS: apnéia obstrutiva do sono

IAH: índice de apnéia e hipopnéia / hora de sono

IMC: índice de massa corpórea

ESE: escala de sonolência de Epworth

Ht: hematócrito

HAS: hipertensão arterial sistêmica

PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico.

Tabela 6. Ronco, circunferência de pescoço, DPOC tipo B e sexo masculino como variáveis de risco (OR) para AOS calculadas pela análise de regressão logística multivariada. A circunferência do pescoço foi definida como grande $\geq 42,5$ cm em homens e $\geq 37,5$ cm em mulheres.

Variáveis	Categoria	Presença da AOS (IAH ≥ 15)		
		OR	OR ajustado	IC 95% ajustado
Ronco	Presença	13,00	7,60	0,78 – 73,80
Circunferência pescoço	Grande	8,25	4,20	0,57 – 30,72
Tipo B	Presença	4,00	3,92	0,71 – 21,52
Sexo	Masculino	5,00	6,58	0,48 – 90,53

AOS: apnéia obstrutiva do sono

OR : odds ratio

IC: intervalo de confiança.

Os dados dos 50 pacientes divididos de acordo com a presença ou ausência da AOS estão apresentados na Tabela 7. Os portadores da AOS em relação aos pacientes sem AOS apresentaram as seguintes variáveis estatisticamente significantes: IMC maior, índice de microdespertar maior, estágio 4 do sono não REM menor e SaO₂ mínima no sono REM e SaO₂ mínima no sono não REM menores. A PaO₂ em ar ambiente e vigília e a SaO₂ média durante o sono foram semelhantes entre os pacientes com AOS presente e ausente.

A dessaturação noturna foi encontrada em 29 (58%) pacientes e destes, 22 (44%) apresentaram SaO₂ abaixo de 90% durante 50% ou mais do período de registro polissonográfico de noite inteira (Gráfico 4).

Tabela 7. Pacientes divididos de acordo com a presença e ausência da AOS.

Variáveis	AOS		
	Presente n=14	Ausente n=36	p
Idade, anos	64 ± 10	63 ± 9	0,7
IMC, Kg/m ²	26 ± 6	23 ± 4	0,02*
VEF ₁ , %	44 ± 10	43 ± 17	0,8
CPT, %	122 ± 15	124 ± 19	0,8
DLco, %	59 ± 21	53 ± 28	0,5
PaO ₂ , mmHg	64 ± 9	64 ± 9	0,9
PaCO ₂ , mmHg	41 ± 8	40 ± 6	0,7
Eficiência sono, %	76 ± 14	69 ± 14	0,1
Estágio 1 sono, %	3 ± 3	2 ± 2	0,3
Estágio 2 sono, %	66 ± 10	63 ± 12	0,3
Estágio 3 sono, %	6 ± 6	7 ± 5	0,7
Estágio 4 sono, %	6 ± 5	12 ± 9	0,05*
Sono REM, %	18 ± 7	16 ± 6	0,4
Índice microdespertar/h	34 ± 25	22 ± 9	0,01*
SaO ₂ média, %	87 ± 6	89 ± 3	0,1
TTS SaO ₂ < 90%, %	52 ± 38	43 ± 37	0,4
SaO ₂ mínima NREM, %	74 ± 8	86 ± 4	0,0001*
SaO ₂ mínima REM, %	74 ± 10	82 ± 6	0,001*

Dados expressos em média ± desvio padrão

AOS: apnéia obstrutiva do sono

IMC: índice de massa corpórea

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo

CPT: capacidade pulmonar total

DLco: capacidade de difusão do monóxido de carbono

PaO₂: pressão parcial de oxigênio

PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico

SaO₂: saturação da oxiemoglobina

REM: sono de movimentos rápidos dos olhos

NREM: sono de não rápidos movimentos dos olhos

TTS: tempo total de sono.

Gráfico 4. Distribuição da população estudada em relação à presença e à ausência de dessaturação noturna. A dessaturação noturna foi dividida em relação ao percentual de tempo com SaO_2 inferior a 90% (30% e 50% do registro polissonográfico de noite inteira).

Número de pacientes

5 DISCUSSÃO

No presente estudo foi encontrado uma alta prevalência da AOS (28%) em uma população de portadores da DPOC com obstrução moderada a acentuada do fluxo aéreo e não oxigênio-dependente. A prevalência da AOS foi maior na DPOC tipo B (47%).

A prevalência da AOS (IAH > 5 eventos/hora) em adultos saudáveis do sexo masculino é de 24%³⁵ e diversos estudos relatam aumento de prevalência da AOS em populações de idosos, com dados de prevalência oscilando entre 24 e 75%³⁷⁻³⁹. Bixler et al.³⁹ ao estudarem uma população de pacientes do sexo masculino documentaram AOS (IAH $\geq$ 5 eventos/hora) em 25% dos pacientes na faixa etária entre 65 e 100 anos. Portanto, única e exclusivamente pela idade da população de DPOC (idade média de 64 ± 9 anos) o nosso achado de AOS em 28% dos portadores da DPOC não deveria ser surpreendente, pelo contrário, está de acordo com vários dados da literatura³⁷⁻³⁹.

Como a DPOC é uma doença freqüente que acomete idosos é de se esperar que a associação DPOC e AOS, *overlap syndrome*, também seja freqüente. A importância da *overlap syndrome* está nos relatos de maior tendência a *cor pulmonale* e hipertensão arterial pulmonar nos pacientes que a possuem.

Os dados da literatura são variáveis em relação à prevalência da AOS entre portadores da DPOC. Alguns estudos citam prevalência da AOS semelhante à população saudável⁵⁵, já outros documentam prevalência

aumentada^{53,54}. Existem escassos estudos com metodologia adequada que determinaram a prevalência da AOS em um grupo de pacientes portadores da DPOC.

O próprio valor dos eventos respiratórios mínimos, determinado pelo índice de apnéia e hipopnéia (IAH), utilizado como critério para o diagnóstico da AOS, é variável de estudo para estudo. A definição da DPOC também difere entre os estudos. A técnica para mensurar os eventos respiratórios através da polissonografia também é variável, alguns estudos utilizam o termistor, outros a cânula de pressão e outros a pletismografia respiratória por indutância (Respirace[®]).

Norman et al.⁶⁹ e Hosselet et al.⁷⁰ demonstraram maior sensibilidade da cânula de pressão em relação ao termistor. Nesses estudos a cânula de pressão proporcionou um aumento de 30% na detecção de eventos respiratórios em pacientes com AOS quando comparada ao termistor, bem como proporcionou a detecção de eventos respiratórios adicionais (eventos respiratórios com apenas limitação do fluxo) os quais são totalmente não detectados pelo termistor. Neste estudo utilizou-se para mensuração dos eventos respiratórios a cânula de pressão o que poderia justificar parcialmente as diferenças de prevalência da AOS em relação aos estudos onde o termistor foi utilizado para detecção dos eventos.

Chaouat et al.⁵² selecionaram 265 consecutivos pacientes exclusivamente pelo diagnóstico da AOS confirmado através de polissonografia e encontraram a presença da DPOC (relação VEF₁/CVF $\leq$ 60%) em 11% dos pacientes. Já Guillemineault et al.⁵³ encontraram AOS

(IAH $\geq$ 30 eventos/h) em 81% dos 26 portadores da DPOC (em sua maioria obesa) e que foram encaminhados ao laboratório de sono por suspeita clínica de SAOS.

Em 2001, Larsson et al.⁵⁴ estudaram uma população de pacientes com e sem sintomas de bronquite que apresentavam relato de ronco. Não houve uma clara definição da DPOC já que a presença da limitação do fluxo aéreo documentado pela prova de função pulmonar não foi um critério de inclusão dos pacientes no estudo e sim apenas a presença de sintomas de bronquite. Os autores estudaram através de monitorização respiratória domiciliar 52 pacientes (dos quais apenas 6 apresentavam sintomas de bronquite) e encontraram AOS (IAH $>$ 10 eventos/hora) em 5,4% dos portadores de bronquite e em apenas 2,3% dos assintomáticos respiratórios.

Viegas et al.⁷¹ estudaram 21 pacientes portadores da DPOC e encontraram AOS (IAH $\geq$ 5 eventos/hora) em 9,5% dos pacientes. Neste estudo para mensuração dos eventos respiratórios foi utilizado o termistor.

Mais recentemente, Sanders et al.⁵⁵ avaliaram os dados dos participantes do *Sleep Heart Health Study*. A população foi dividida em relação à presença (relação VEF1/CVF $<$ 0,70, 1138 pacientes) e ausência de limitação do fluxo aéreo (4.816 pacientes). A presença da AOS (IAH $>$ 10 eventos/h) foi maior (29%) nos pacientes sem limitação do fluxo aéreo e menor (22%) naqueles com limitação do fluxo aéreo. É importante comentar que não havia história de tabagismo em 31% da população classificada como portadora de limitação do fluxo aéreo. Portanto uma grande parte desta população não era portadora da DPOC. É portanto evidente que todos

esses estudos acima citados não respondem à questão da prevalência da AOS em pacientes portadores da DPOC.

Uma outra questão que permanece pouco explorada na literatura é se existem subtipos da DPOC de risco para AOS.

Em 1955, Dornhorst⁷² descreveu dois tipos de portadores da DPOC: *pink puffer* (tipo A) e *blue bloater* (tipo B). Embora o tipo A apresentasse predomínio de enfisema e o tipo B predomínio de bronquite crônica, vários pacientes apresentavam alguns achados de ambos os tipos⁷³. A bronquite crônica é definida em termos clínicos como a presença de tosse e produção de expectoração por pelo menos três meses ao ano, por mais de dois anos consecutivos. Já o enfisema é definido em termos patológicos como o alargamento anormal, permanente, dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal com destruição de suas paredes, sem fibrose óbvia. Os dois tipos da DPOC, entretanto, não refletem a gravidade da limitação do fluxo aéreo responsável pela morbidade e mortalidade dos pacientes. Portanto, em definições mais recentes os tipos bronquite crônica e enfisema não são mais incluídos na definição da DPOC^{2,3}.

Os critérios utilizados para a definição dos tipos da DPOC são vários e incluem: nível de PaO_2 e PaCO_2 , DLco , CPT e IMC, além de sintomas clínicos como a presença de dispnéia e tosse crônica com produção de expectoração. O DPOC tipo A é magro e hiperinsuflado, apresenta dispnéia como sintoma predominante apesar de gasometria arterial relativamente normal, apresenta DLco reduzida e usualmente não desenvolve cor pulmonale e policitemia. Já o DPOC tipo B apresenta tosse crônica com

produção de expectoração como sintoma predominante, hipoxemia, hipercapnia e policitemia secundária. Desenvolve com maior frequência *cor pulmonale* e apresenta usualmente sobrepeso.

Apesar do abandono da descrição dos tipos da DPOC nas definições atuais, na prática clínica, entretanto é freqüente a observação de pacientes portadores da DPOC que poderiam ser classificados nos tipos A e B. As explicações para a diferença de sintomas, achados de exame físico e evolução clínica dos tipos A e B com base na fisiopatologia da DPOC não são totalmente compreendidas, sugerindo a participação de outros fatores⁷⁴.

Por outro lado, as características clínicas da DPOC tipo B são semelhantes as dos pacientes com AOS, mas essa associação tem recebido pouca atenção na literatura recente. Os estudos foram realizados há 20 anos. Douglas et al.⁵⁶, De Marco et al.⁵⁷ e Catterall et al.^{58,59} realizaram polissonografia em pequena amostra de pacientes selecionados portadores da DPOC. Os autores não acharam aumento de prevalência da AOS entre os pacientes tipo B. Os pacientes foram caracterizados em tipo B com base na presença de hipoxemia e hipercapnia durante o dia associados a presença da CPT inferior a 120% do valor normal previsto. É interessante comentar que os portadores de sobrepeso e obesidade foram excluídos, ou seja, foram excluídos os pacientes que apresentavam uma característica típica da descrição da DPOC tipo B. Além deste fator, hipóxia e hipercapnia são achados também presentes em portadores de enfisema (tipo A) em estágio avançado.

Neste estudo, adotaram-se critérios simples para classificação dos pacientes. Nós assumimos que o enfisema é um termo patológico que reflete a redução da Dlco. Por outro lado, a bronquite crônica é um termo clínico baseado na presença de sintomas. Diferente dos estudos prévios, a população estudada foi de pacientes consecutivos portadores da DPOC os quais não necessariamente apresentavam características típicas dos tipos descritos. Os pacientes não foram selecionados de acordo com a presença dos padrões típicos de cada tipo da DPOC.

De acordo com os relatos da literatura⁷³ que a DPOC tipo B apresenta características semelhantes aos portadores da AOS, foi encontrado AOS em quase metade (47%) dos portadores da DPOC tipo B. Neste estudo o DPOC tipo B apresentou apenas uma tendência a hipercapnia em relação aos outros tipos. Isso é possível porque foram excluídos os pacientes em programa de oxigenoterapia domiciliar e, portanto não estudamos os pacientes com acentuada hipoxemia e hipercapnia em vigília.

Com o objetivo de determinar os preditores de risco para AOS nesta população de portadores da DPOC, realizaram-se as análises de regressão logística uni e multivariada. Foi encontrada a presença da DPOC tipo B como fator de risco para AOS em adição aos fatores de risco típicos, tais como, a presença de ronco e a grande circunferência do pescoço. Embora o IMC seja um fator de risco para AOS, neste estudo o IMC foi um fator de risco presente apenas na análise univariada, não encontrado na análise multivariada.

De acordo com dados prévios da literatura^{16,17}, neste estudo também foi encontrada uma baixa qualidade de sono, independente da presença da AOS, demonstrada pela redução do tempo total de sono, redução da eficiência do sono e aumento da latência para o início do sono. As causas para o sono de má qualidade são várias e incluem: tosse e dispnéia noturna, medicações (exemplo: teofilina) e a própria idade. O papel da hipoxemia noturna como determinante do sono de má qualidade é discutível. Alguns estudos mostram que a oxigenoterapia melhora a qualidade do sono¹⁶, embora outros não confirmem este achado¹⁷.

Como esperado, os portadores da AOS apresentaram: (1) IMC maior; (2) índice de microdespertar maior; (3) SaO₂ mínima durante o sono menor e (4) duração do estágio 4 do sono NREM menor.

Apesar de os pacientes não apresentarem hipoxemia acentuada em vigília, 58% dos pacientes apresentaram SaO₂ inferior a 90% durante no mínimo 30% do tempo total de registro e destes 44% apresentaram SaO₂ inferior a 90% durante no mínimo 50% do tempo total de registro.

6 CONCLUSÕES

1. A AOS foi freqüente em portadores da DPOC;
2. A AOS foi freqüente na DPOC tipo B;
3. Os preditores de risco independentes encontrados para AOS foram: presença de ronco, grande circunferência do pescoço grande e DPOC tipo B;
4. Os portadores da DPOC apresentaram sono de má qualidade independente da presença da AOS;
5. Os portadores da *overlap syndrome* apresentaram IMC maior, índice de microdespertar maior, SaO₂ mínima durante o sono menor e duração do estágio 4 do sono NREM menor;
6. A dessaturação noturna foi freqüente em portadores da DPOC sem hipoxemia acentuada em vigília.

7 ANEXOS

Anexo A

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Utilize a escala apresentada a seguir, para escolher um número mais apropriado a cada situação. Marque com um **X** ao lado do valor correspondente a sua escolha, na tabela abaixo.

0 = nenhuma chance de cochilar 1 = pequena chance de cochilar 2 = moderada chance de cochilar 3 = alta chance de cochilar
--

SITUAÇÃO	CHANCE DE COCHILAR			
Sentado e lendo	0 []	1 []	2 []	3 []
Assistindo à TV	0 []	1 []	2 []	3 []
Sentado em um lugar público (Ex: sala de espera, cinema, igreja etc)	0 []	1 []	2 []	3 []
Como passageiro de trem, carro ou ônibus Andando uma hora sem parar	0 []	1 []	2 []	3 []
Deitando-se para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem	0 []	1 []	2 []	3 []
Sentado e conversando com alguém	0 []	1 []	2 []	3 []
Sentado calmamente após o almoço (sem álcool)	0 []	1 []	2 []	3 []
Imagine-se dirigindo um carro, enquanto para por alguns minutos ao pegar trânsito intenso	0 []	1 []	2 []	3 []
TOTAL				

Anexo B

Questionário Clínico de Berlin

CATEGORIA 1	CATEGORIA 2
<p>1. Você ronca?</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">☐ Sim</div> <p style="margin-left: 20px;">Não</p> <p style="margin-left: 20px;">Não sei</p> <p>2. Seu ronco é:</p> <p style="margin-left: 20px;">Pouco mais alto que a sua respiração?</p> <p style="margin-left: 20px;">Tão alto quanto seu tom de voz?</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> <p style="margin-left: 20px;">Mais alto do que falando?</p> <p style="margin-left: 20px;">Muito alto que pode ser ouvido dos quartos próximos?</p> </div> <p>3. Com que frequência você ronca?</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> <p style="margin-left: 20px;">Praticamente todos os dias</p> <p style="margin-left: 20px;">3-4 vezes por semana</p> </div> <p style="margin-left: 20px;">1-2 vezes por semana</p> <p style="margin-left: 20px;">1-2 vezes por mês</p> <p style="margin-left: 20px;">Nunca ou praticamente nunca</p> <p>4. O seu ronco incomoda alguém?</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">☐ Sim</div> <p style="margin-left: 20px;">Não</p> <p>5. Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> <p style="margin-left: 20px;">Praticamente todos os dias</p> <p style="margin-left: 20px;">3-4 vezes por semana</p> </div> <p style="margin-left: 20px;">1-2 vezes por semana</p> <p style="margin-left: 20px;">1-2 vezes por mês</p> <p style="margin-left: 20px;">Nunca ou praticamente nunca</p>	<p>6. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> <p style="margin-left: 20px;">Praticamente todo dia</p> <p style="margin-left: 20px;">3-4 vezes por semana</p> </div> <p style="margin-left: 20px;">1-2 vezes por mês</p> <p style="margin-left: 20px;">Nunca ou quase nunca</p> <p>7. Quando você está acordado, você se sente cansado, fadigado ou não se sente bem?</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> <p style="margin-left: 20px;">Praticamente todo dia</p> <p style="margin-left: 20px;">3-4 vezes por semana</p> </div> <p style="margin-left: 20px;">1-2 vezes por mês</p> <p style="margin-left: 20px;">Nunca ou quase nunca</p> <p>8. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">☐ Sim</div> <p style="margin-left: 20px;">Não</p>
<p>CATEGORIA 3</p> <p>9. Você tem pressão alta?</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">☐ Sim</div> <p style="margin-left: 20px;">Não</p> <p style="margin-left: 20px;">Não sei</p> <p>IMC=</p>	

Pontuação das perguntas:

Qualquer resposta circulada é considerada positiva

Pontuação das categorias:

Categoria 1 é positiva com 2 ou mais repostas positivas para as questões 1 – 5

Categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 6 – 8

Categoria 3 é positiva se a resposta para a questão 9 é positiva ou o IMC > 30

Resultado final:

2 ou mais categorias positivas indica alto risco para AOS

8 REFERÊNCIAS

1. Celli BR, Snider GL, Heffner J, Tiej B, Ziment I, Make B, Braman S, Olsen G, Phillipis Y. American Thoracic Society statement: standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:S77-120.
2. Pauwels R, Buist A, Calverley P, Jenkins C, Hurd S. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
3. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
4. Oliveira JCA, Jardim JRB, Rufino R, coords. I Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *J Pneumol*. 2000;26(Supl 1):S1-52.
5. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med*. 1998;4:1241-3.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de saúde. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm>.
7. Menezes AMB, Victora CG, Rigatto M. Prevalence and risk factors for bronchitis in Pelotas, RS, Brazil: a population-based study. *Thorax*. 1994;49:1217-21.
8. Bang KM, George PJ, Kramer R, Cohen B. The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort. *Chest*. 1993;103:536-40.

9. National Heart Lung & Blood Institute. Morbidity and mortality: 2002 chart book on cardiovascular, lung and blood disorders. Disponível em: http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/02_chtbk.pdf
10. World Health Organization. World Health Report Geneva: WHO; 2000. Disponível em: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>.
11. Gould GA, Molloy J. Breathing pattern and eye movement density during REM sleep in man. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:874-7.
12. Douglas NJ. Sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 1998;19:115-25.
13. Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, McNamara SG, Grunstein RR, Peter JH, Sullivan CE. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:112-8.
14. McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest*. 2000;117:48-53.
15. Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. *Chest*. 1996;109:387-94.
16. Carverley PMA, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in chronics bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126:206-10.
17. Fleetham JA, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger MH. Sleep, arousals and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126:429-33.
18. Fletcher EC, Miller J, Divine GW, Fletcher JG, Miller T. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mmHg. *Chest*. 1987;92:604-8.
19. Littner MR, McGinty DJ, Arand DL. Determinants of oxygen desaturation in the course of ventilation during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122:849-57.

20. McKeon JL, Murree AK, Saunders NA. Prediction of oxygenation during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1988; 43:312-17.
21. Vos PJE, Folgering HThM, Van Herwaarden CLA. Predictors for nocturnal hypoxaemia (mean SaO₂ < 90 mmHg) in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD. *Eur Respir J*. 1995; 8:74-7.
22. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:7-14.
23. Levi-Valensi P, Aubry P, Rida Z. Nocturnal hypoxemia and long-term oxygen therapy in COPD patients with daytime PaO₂ 60-70 mmHg. *Lung*. 1990;168(suppl):770-5.
24. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Flecher JG. Exercise hemodynamics and gas exchange in patients with chronic obstructive pulmonary disease, sleep desaturation and a daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:1237-45.
25. Flenley DC. Clinical hypoxia: causes, consequences and correction. *Lancet*. 1978;1:542-6.
26. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW. The origins of cor pulmonale: a hypothesis. *Chest*. 1979;75:109-10.
27. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P, Braghiroli A, Rida Z, Miller CC, et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ > 60 mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest*. 1992;101:649-55.
28. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Quian W, Costarangos-Galarza C. 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. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:1070-176.
29. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Ehrhart M, Levi-Valensi P, et al. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J.* 1997;10:1730-5.
 30. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Schott R, Charpentier C, Levi-Valensi P, Delaunois L, Cornudella R, Moutinho dos Santos J. Outcome of COPD patients with mild daytime hypoxaemia with or without sleep-related oxygen desaturation. *Eur Respir J.* 2001;17:848-55.
 31. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, Schott R, Levi-Valensi P, Delaunois L, Cornudella R, Moutinho dos Santos J. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J.* 1999;14:997-9.
 32. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980;93:391-8.
 33. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet.* 1981;1:681-5.
 34. Ballard RD, Such BY. Influence of sleep on respiratory function in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:945-51.
 35. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-5.
 36. Carlon JT, Hedner JA, Ejnell H, Peterson LE. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:72-7.

37. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, and Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991;14:486-95.
38. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Natural history of sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1993;16:S25-S29.
39. Bixler EO, Vgontzas NA, Have TT, Tyson K, Kales A. Effect of age on sleep apnea in men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:144-8.
40. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 1994;154:2219-24.
41. Phillips B, Danner F. Cigarette smoking and sleep disturbance. *Arch Intern Med*. 1995;155:734-7.
42. Hoffstein V. Relation between smoking and sleep apnea in clinic population. *Sleep*. 2002;25:519-26.
43. Flenley, DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med*. 1985;6:51-61.
44. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF. Role of daytime hypoxemia in pathogenesis of right failure in obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131:835-9.
45. Bradley TD, Rutherford R, Lue F, Moldofsky H, Grossman RF, Zamel N, Phillipson EA. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:920-4.
46. Fletcher EC, Schaaf JM, Miller J, Fletcher JG. Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:525-33.
47. Fletcher, EC: Chronic lung disease in the sleep apnea syndrome. *Lung*. 1990;(Suppl):751-61.

48. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients-mortality. *Chest*. 1988;94:1200-4.
49. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Coway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest*. 1988;94:9-14.
50. Krieger J, Kurtz D. Sleep apneas in normal old subjects do not worsen their long-term morbidity and mortality. *Sleep Res*. 1987;16:374.
51. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, Khazeni N, Chinn A. Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep*. 1996;19:277-82.
52. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:82-6.
53. Guilleminault C, Cumminskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122:397-406.
54. Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundback B. Obstructive sleep apnoea syndrome is common in subjects with chronic bronchitis. *Respiration*. 2001;68:250-5.
55. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:7-14.
56. Douglas NJ, Calverley PMA, Leggett RJE, et al. Transient hypoxemia during sleep in bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1979;1:1-4.
57. De Marco FJ, Wynne JW, Taasan VC. Oxygen desaturation during sleep as a determinant of the "blue and bloater" syndrome. *Chest*. 1981;79:6:621-4.

58. Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PMA, et al. Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:24-9.
59. Catterall JR, Calverley PMA, MacNee W, et al. Mechanism of transient nocturnal hypoxemia in hypoxic chronic bronchitis and emphysema. *J Appl Physiol*. 1985;59:1698-703.
60. Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1997;127:581-7.
61. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, et al. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:1228-31.
62. Johns M. A new method of measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540-5.
63. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clarck K, Strohl KP. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131:485-91.
64. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:1285-98.
65. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendation for a standard technique. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:1299-307.
66. Rechtschaffen A, Kales A, editors. *A manual of standardized terminology: techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles, CA: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968.
67. ASDA (American Sleep Disorders Association) Atlas Task Force – EEG Arousals: scoring rules and examples. *Sleep*. 1992;15:174-84.

-
68. AASM (American Academy of Sleep Medicine) Task Force – Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22:667-89.
 69. Norman RG, Ahmed MM, Walsleben JA, Rapoport DM. Detection of respiratory events during NPSG: nasal cannula/pressure sensor versus thermistor. *Sleep*. 1997;20:1175-84.
 70. Hosselet JJ, Norman RG, Ayappa I, Rapoport DM. Detection of flow limitation with a nasal cannula/pressure transducer system. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1561-7.
 71. Santos CEVG, Viegas CAA. Sleep pattern in patients with chronic pulmonary disease and correlation among gasometric, spirometric, and polysomnographic variables. *J Pneumol*. 2003;39:69-74.
 72. Dornhorst, AC. Respiratory insufficiency. *Lancet*. 1955;1:1185-7.
 73. Thurlbeck WM. Aspects of chronic airflow obstruction. *Chest*. 1977;72:341-9.
 74. De Marco FJ, Wynne JW, Taasan VC. Oxygen desaturation during sleep as a determinant of the “blue and bloater” syndrome. *Chest*. 1981;79:6:621-4.