Pedro Medeiros Júnior

Avaliação da função pulmonar, sono, exercício e qualidade de vida em
pacientes com linfangioleiomiomatose pulmonar

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Medicina

Área de concentração: Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho

São Paulo
2008

*"Acima de tudo guarda o teu coração
porque dele brota a vida" Pr.4,23*

À Verônica e a todas as pacientes com linfangio e outras doenças "órfãs"

Agradecimentos

"E aí como está a tese?...", após essas simples palavras, ingenuamente pronunciadas por um amigo, num "tranquilo dia de trabalho" e lá vamos nós...

Tese, tese, hipótese...

Sob e sobre a tese, respirar,
pós-graduação, aulas, disciplinas
segundas reuniões, "rala e rola",
morte súbita, desce a tese,
tema, projeto, protocolos
termos e Conep,
passados a limpo segue a tese
prontuários incompletos, testes a concluir
pacientes, ah paciente...,
menos pacientes
para a tese.

Objetivos imprecisos, prévia análise: inconclusiva
reformula-se a tese...

Apreende-se o protocolo, redefini-se o objetivo?

Acredita, acredita, acredita e aí segue a tese

Tabelas, gráficos, analisa, reanalisa, re-reanalisa

- Não, sem agressão física aos dados, nada de torturá-los!...

já diria um sábio professor

argumenta o orientador: "- vamos aumentar o N..",

O prazo se aproxima, qualifica,

Defesas, defesas, prepara as tuas defesas

Beca, anfiteatro, banca e argüição,

E ao final tudo o que passou foi à tese e foi a vida
a maior de todas as hipóteses

A todos os que participaram e participam de alguma maneira desse projeto

Muito obrigado

Índice

Resumo	
Summary	
I – Introdução	1
1.1-Definição	5
1.2- Histórico	5
1.3-Características epidemiológicas	6
1.4-Etiopatogenia	6
1.5-Diagnóstico e diagnóstico diferencial com esclerose tuberosa	9
1.6-História clínica	11
1.6.1-Idade	11
1.6.2-Achados clínicos	11
1.6.3-Angiomiolipoma renal	12
1.6.4-Gestação	13
1.6.5-Terapia de reposição hormonal	13
1.6.6-Características funcionais	14
1.7-Tratamento anti-hormonal	15
1.7.1-Progesterona	16
1.7.2-Análogos GnRH	17
II – Hipótese	18
III – Objetivos	18
IV – Método	19
4.1-Delineamento	19
4.2-População	19
4.3-Testes	20
4.3.1-Polissonografia completa	20
4.3.2-Prova de função pulmonar	22
4.3.3-Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M)	22
4.3.4-Ecocardiograma transtorácico	23
4.4-Qualidade de vida	23
4.5-Análise	24
V – Resultados	26
5.1-Caracterização da população estudada	26
5.2- Polissonografia	29
5.3 Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M)	30
5.4 Ecocardiograma	31
5.5 Qualidade de vida	32
5.6 Correlação polissonografia, função pulmonar e TC6M	34
5.7 Segurança do estudo	45
VI – Discussão	46
VII – Conclusão	59
VII – Referências bibliográficas	61

Resumo

A linfangioleiomiomatose pulmonar é uma enfermidade cística progressiva que afeta mulheres jovens e cuja sobrevida média estimada em algumas casuísticas é de cerca de dez anos após o diagnóstico. A deterioração da função pulmonar é uma de suas principais características e resulta em dispnéia progressiva e hipoxemia grave nos casos avançados. O esforço físico é um desencadeador de dessaturação e correlaciona-se com a progressão funcional da doença. Assim como o esforço, o sono é um importante momento fisiológico durante o qual o sistema cardiorrespiratório dessas pacientes pode ser estressado. A partir da ocorrência de hipoxemia durante o sono ao longo dos anos pode surgir elevação progressiva da pressão na circulação pulmonar, resultando em *cor pulmonale*. Com o intuito de estudar o comportamento da saturação de oxigênio durante o sono e sua correlação com variáveis funcionais respiratórias estáticas e dinâmicas e de qualidade de vida, foram avaliadas consecutivamente 21 pacientes com diagnóstico de linfangioleiomiomatose pulmonar (LAM) atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de março de 2005 a dezembro de 2007. Todas as pacientes realizaram polissonografia completa (PSG), prova de função pulmonar (PFP), teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e responderam aos questionários de Berlim, Epworth e SF-36, após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. Verificou-se que a idade média das pacientes foi de 38 ± 8 anos ao início dos sintomas, 41 ± 10 ao diagnóstico e 45 ± 11 anos à realização dos testes. O sintoma clínico mais freqüente foi dispnéia aos esforços, presente em 20 das 21

pacientes. Funcionalmente as pacientes apresentavam um padrão obstrutivo leve (%VEF₁ 72% e VEF₁/CVF 0,68) com redução moderada da DL_{CO} (48% predito). Das 21 pacientes, 14 apresentaram queda da saturação de hemoglobina abaixo de 90% durante a PSG. O tempo médio de queda da saturação foi de 2 horas e 25 minutos, com os principais períodos de dessaturação ocorrendo durante o sono REM e de ondas lentas. Estes caracterizaram-se por períodos de hipoventilação, sem aumento do índice de apnéia-hipopnéia (mediana IAH = 1,7). As principais variáveis que se correlacionaram através do teste de Pearson com a dessaturação abaixo de 90% durante o sono foram o delta de dessaturação durante o TC6M ($r = 0,57$), o %VEF₁ ($r = -0,80$), %CVF ($r = -0,80$) e %DLCO ($r = -0,64$) em relação ao predito, todas com $p < 0,01$. A partir da estratificação pela ocorrência de SpO₂ < 90% durante a PSG e análise pelo teste de Wilcoxon, evidenciou-se que além das variáveis acima a relação VR/CPT mostrou-se significativamente diferente do ponto de vista estatístico ($p = 0,04$) nos grupos com e sem hipoxemia noturna. Em relação à qualidade de vida observou-se redução em todos os domínios particularmente quanto aos aspectos emocionais nas pacientes com hipoxemia noturna. O ecocardiograma evidenciou ocorrência de hipertensão pulmonar em cinco pacientes. Verificou-se com esse estudo pela primeira vez a ocorrência de hipoxemia durante o sono em pacientes com LAM. A hipoxemia noturna, apesar de não rotineiramente avaliada nessa população de pacientes, correlacionou-se com aspectos corriqueiramente avaliados no seguimento ambulatorial dessas pacientes como parâmetros da PFP e do TC6M, além de indicar uma tendência a prejuízo da qualidade de vida avaliada pelo SF-36.

Abstract

Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a progressive cystic lung disease of unknown etiology and no established medical treatment. It basically occurs in child bearing age women and its mean survival is about 10 years in some case series. LAM is characterized by pulmonary function deterioration: obstructive pattern on espirometry and progressive impairment on DL_{CO} capacity which results in rest dyspnea and hypoxemia in advanced cases. Exercise is an important factor that causes hypoxemia in this set of patients and correlates with progressive functional impairment. Sleep is also another important physiologic moment when cardiorespiratory system may be stressed in these patients, leading to chronic hypoxemia through the years. This phenomenon may be responsible by *cor pulmonale* observed in advanced stages of LAM. In order to study hemoglobin saturation by oxygen during sleep and its correlation with lung function test (LFT), six minute walk test (6MWT), ecocardiography and SF-36 quality of life variables, 21 consecutive patients with LAM from Hospital das Clínicas University of São Paulo Medical School were evaluated from march 2005 to december 2007. All patients performed full polysomnography (PSG), lung function test, 6MWT and answered Berlin, Epworth and SF-36 quality of life questionnaire. Mean age at beginning of symptoms was 38 ± 8 years, 41 ± 10 years at diagnosis and 45 ± 11 years by the time of the protocol. Dyspnea during routine daily activities was the most frequent symptom (20 / 21). LFT yielded mild obstruction ($\% FEV_1 = 72\%$; $FEV_1/FVC = 0,68$) and moderate impairment in DL_{CO} (48%). Fourteen patients presented desaturation with SpO_2 lower than 90% on PSG. Mean time with SpO_2

lower than 90% was 2 hours and 25 minutes (mainly during REM and S3 and S4). Median apnea-hipopnea index (AHI) was 1,7 (normal). Pearson and Spearman correlations yielded that the main variables related to desaturation below 90% on PSG with $p < 0.01$ were:

- Desaturation on TC6M $r_s = 0,57$ – Spearman
- %FEV₁ $r = -0,80$ – Pearson
- %FVC $r = -0,80$ – Pearson
- %DL_{CO} $r_s = -0,64$ – Spearman

After that, functional variables were stratified by SpO₂ < 90% during PSG. Wilcoxon test showed that besides all 4 previous variables RV/TLC ($p=0.04$) was also statistically different between patients who did and did not desaturate. SF-36 yielded impairments in all domains, particularly in emotional aspects among patients who desaturated on PSG. Heart ecocardiography detected pulmonary hypertension in 5 patients.

Our study found out for the first time that patients with LAM desaturate during sleep. Although pulmonary function variables are related to sleep desaturation, desaturation occurred even in patients with mild or no impairments in lung function. 6MWT desaturation, but not distance walked, correlated to sleep desaturation. SF-36 analysis yielded impairments in all domains of quality of life, particularly in emotional aspects in patients who desaturated.

I. Introdução

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma enfermidade rara que basicamente afeta mulheres a partir da menarca. Caracteriza-se pela proliferação de células musculares lisas e substituição do parênquima pulmonar por cistos ^[1,2,3,4,5,6]. O primeiro relato no Brasil ocorreu, em 1979, no Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Tratava-se de uma paciente de 25 anos, com pneumotórax de repetição que evoluiu com insuficiência respiratória progressiva e óbito. O diagnóstico somente foi comprovado através de autópsia, após a revisão do tecido pulmonar nos Estados Unidos. Desde então, o Grupo de Doenças Intersticiais do Serviço de Pneumologia do HC-FMUSP registrou cerca de 50 pacientes com LAM.

Como parte da evolução da enfermidade, essas pacientes apresentam deterioração da função pulmonar, caracterizada por distúrbio obstrutivo e redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}) de maneira muito semelhante ao que ocorre na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), especialmente no pólo enfisematoso. Essas alterações resultam em dispnéia progressiva com insuficiência respiratória crônica e limitação das atividades do cotidiano, podendo muitas vezes evoluir para incapacitação funcional extrema com dependência de oxigenoterapia suplementar contínua.

Apesar da etiologia ainda não totalmente conhecida, sabe-se que a LAM apresenta uma provável relação com o perfil hormonal estrogênio-progesterona, havendo relatos de surgimento de casos em mulheres que receberam terapia de reposição hormonal no climatério assim como agravamento importante da doença

durante o período gestacional. Esse último fato resultou na recomendação geral de que pacientes com LAM devem evitar a gestação.

A partir desse cenário, a qualidade de vida dessas pacientes, em geral mulheres jovens que estão em um dos períodos mais produtivos da vida, pode ficar extremamente comprometida. A limitação funcional ao esforço caracteriza-se por diminuição do consumo máximo de oxigênio ($V'O_2$) e hipoxemia progressiva, conforme demonstrado previamente por Taveira DaSilva e colaboradores ^[7]. Além disso, nas fases mais avançadas da doença muitas pacientes desenvolvem quadro de *cor pulmonale* de etiologia ainda não determinada.

A ocorrência de hipoxemia durante o esforço físico é um dos fatores que produz dispnéia e faz com que as pacientes comecem a limitar suas atividades diárias, de certa forma protegendo o organismo dos efeitos deletérios do metabolismo anaeróbio e suas repercussões hemodinâmicas. A hipoxemia crônica, mesmo quando mantida intermitentemente, está relacionada tanto à redução da sobrevida em pacientes com enfermidades intersticiais pulmonares como ao aumento da pressão arterial no território pulmonar. Lama e colaboradores ^[8], recentemente, demonstraram que a ocorrência de dessaturação durante o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e redução da distância caminhada está diretamente relacionada com aumento da mortalidade durante o seguimento de pacientes com pneumopatias intersticiais.

No seguimento das pacientes com LAM, as principais variáveis utilizadas na avaliação da progressão da doença são parâmetros obtidos através da análise da prova de função pulmonar em repouso. O volume expirado forçado no primeiro

segundo (VEF1) e a capacidade vital forçada (CVF) são os principais parâmetros utilizados e como são obtidos de forma estática, não contemplam componentes dinâmicos ao esforço como a dessaturação e a distância percorrida durante o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M). Da mesma forma, não há estudos que avaliem o comportamento da saturação da hemoglobina pelo oxigênio (SpO₂) durante o sono.

Ou seja, um importante momento da vida dessas pacientes ainda não foi adequadamente estudado: o sono. É fato que enquanto dormimos várias alterações fisiológicas ocorrem, tais como: redução do metabolismo basal, hipotermia, hipotonia muscular progressiva, além de reduções da frequência respiratória e da ventilação alveolar. Essas alterações fisiológicas podem tornar-se extremamente deletérias caso produzam períodos de hipoxemia mantidos ao longo da noite

O sono, assim como o exercício físico, funciona como um momento de estresse fisiológico. Essas pacientes, normalmente, apresentam frequências respiratórias mais altas para manter um volume minuto (VM) adequado. Em analogia ao que ocorre durante o sono nos pacientes portadores de DPOC [9,10,11], existe uma tendência de redução da frequência respiratória, levando a períodos de hipoventilação com retenção de gás carbônico (CO₂) e queda dos níveis arteriais de oxigênio (AO₂). Diferentemente do exercício, que é em geral curto e pode ser evitado, o sono é um período longo e representa em média um terço da nossa existência. Dessa forma, episódios repetidos de hipoxemia durante o sono e o exercício, que na DPOC estão presentes precocemente e antecedem a hipoxemia

em repouso, poderiam corroborar para o processo de vasoconstrição pulmonar e *cor pulmonale* para o qual essas pacientes podem evoluir na fase avançada da doença.

Além da hipoventilação, a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) pode ser um fator de agravamento da hipoxemia noturna nessas pacientes. A SAOS pode ocorrer mesmo nessas pacientes jovens devido a dois principais efeitos colaterais do tratamento anti-hormonal muitas vezes utilizado: 1) o efeito protetor contra apnéia que os hormônios sexuais conferem às mulheres fica anulado devido a menopausa química induzida pela medicação goserelina (análogo do hormônio gonadotrófico - GnRH) ou pela ooforectomia cirúrgica e 2) o tratamento tende a levar a um ganho de peso e aumento do índice de massa corpórea (IMC). Esses efeitos combinados podem resultar em um maior risco de apnéia obstrutiva do sono, com aumento do índice de apnéia-hipopnéia e em um acentuação dos períodos de hipoxemia, gerando a vasoconstrição pulmonar.

Dessa maneira, acreditamos que exercício e sono sejam momentos fisiológicos de extrema importância a serem estudados nessa população de pacientes. Os conhecimentos advindos da melhor compreensão das alterações que se processam no sono e no exercício poderão ajudar no entendimento da fisiopatologia e das alterações na qualidade de vida, assim como, auxiliar na melhor abordagem e busca de variáveis mais adequadas para o seguimento e tratamento das pacientes com LAM.

1.1.Definição

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma enfermidade intersticial pulmonar caracterizada pela proliferação de células musculares lisas junto aos linfáticos da região peribroncovascular do pulmão, acompanhada por destruição da matriz extracelular de sustentação das estruturas terminais da árvore respiratória. Acomete essencialmente mulheres em idade reprodutiva, surgindo em geral após a menarca, e raramente é diagnosticada após a menopausa. Os principais sintomas são dispnéia progressiva aos esforços e o aparecimento de pneumotórax espontâneo, resultado da ruptura de cistos pulmonares de paredes finas que se distribuem de forma homogênea pelo parênquima pulmonar.

1.2.Histórico

De 1937 a 1955, três casos foram publicados^[12,13,14] referindo-se a mulheres que apresentavam quilotórax, linfonodomegalias mediastinais e transformação cística pulmonar associada a pneumotórax. Em 1956, Cornog e Enterline^[15] publicaram uma revisão de 45 casos cujos achados eram muito semelhantes aos anteriores, denominando a síndrome de linfangiomatose pulmonar. Apesar dos relatos iniciais questionarem o potencial maligno da doença (disseminação linfática por extensão linfonodal), Cornog e Enterline acreditavam que a ausência de atipia celular, de importante atividade mitótica e o grau de organização da lesão pulmonar eram argumentos contrários a essa hipótese. Cogitaram ainda que a gênese desse processo devesse ocorrer em função de um único agente, talvez genético, que atuaria nas fibras musculares lisas dos sítios

pulmonares e linfonodais simultaneamente. Ficava então caracterizada uma nova entidade clínica, até então restrita a mulheres em fase reprodutiva, indicando provável associação hormonal.

1.3.Características epidemiológicas

A prevalência relatada de LAM é de cerca de 1:1.000.000 na Grã-Bretanha ^[1], França ^[2] e Estados Unidos ^[3]. A prevalência real, contudo, deve ser maior, visto que ainda há grande desconhecimento sobre a doença, o que retarda o diagnóstico. Um inquérito entre pneumologistas canadenses revelou que de 118 médicos, 61 nunca haviam visto de um caso de LAM. Contudo, vários relatos e séries de casos têm sido publicados com uma incidência mundial estimada em 100 casos por ano ^[4,5,6]. No Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas-FMUSP, 33 pacientes com LAM encontram-se em seguimento ambulatorial no presente ano de 2008.

1.4.Etiopatogenia

A correlação entre a ação hormonal e o surgimento da linfangioleiomiomatose (LAM) sempre foi aventado, remontando às primeiras observações que comprovaram o acometimento quase que exclusivo de mulheres (os casos de relatos masculinos referem-se a pacientes com perfil hormonal não androgênico).

O primeiro trabalho mostrando a presença de receptores hormonais citoplasmáticos pulmonares na LAM foi realizado no Hospital das Clínicas da

Universidade de São Paulo (USP) por Brentani e colaboradores, em 1984 ^[16]. Posteriormente, Graham *et al.* ^[17], utilizando técnicas de radioimunoensaio, encontraram sítios nucleares específicos de ligação da progesterona, além dos receptores citosólicos. Mais recentemente, estudos imuno-histoquímicos, de Colley e associados ^[18], demonstraram que os núcleos das células musculares lisas na LAM marcavam-se fortemente com anticorpos antiestrogênio e antiprogesteronas, fato que não acontece nas células musculares lisas normais. Todos esses indícios, junto com a descoberta da presença de mutações nos genes TSC 1 e 2 (complexo da esclerose tuberosa – ET), levantam a hipótese de que talvez a influência hormonal na LAM possa ocorrer através de receptores nucleares e citosólicos, que interfeririam diretamente na expressão dessas regiões cromossômicas e indiretamente na ação das metaloproteinases pulmonares ^[19-20]. Mais recentemente, uma revisão de McComarck ^[21] correlaciona várias alterações clínicas com as prováveis alterações de biologia molecular que poderiam estar envolvidas na etiopatogenia da LAM (Figura 1). Essa enfatiza o papel do receptor de rapamicina como um importante mediador do processo de divisão e proliferação celular sujeito ao controle das proteínas sintetizadas pelos genes do complexo da esclerose tuberosa (TSC-1 e 2).

Figura 1 – Mecanismo celular de inter-relação entre estrôgenio, as proteínas hamartina e tuberina (sintetizadas pelos genes TSC - 1 e 2) e o receptor de rapamicina (MTOR) para controle do processo de divisão e crescimento celular na LAM

Abreviaturas:

P-AKT: serina-treonina proteína quinase mediadora do crescimento celular e processo de apoptose; FOXO: gene envolvido no processo de crescimento e diferenciação miogênico; Fas-I – proteína “fas-ligand” envolvida no processo de apoptose celular; Ciclina D – proteína oncogene relacionada ao crescimento tumoral; P27 – gene localizado no cromossomo 12 inibidor do ciclo de divisão celular; Bp1: beta proteína 1

1.5.Diagnóstico e diagnóstico diferencial com esclerose tuberosa

O diagnóstico da LAM passa necessariamente pela correlação clínico-radiológica e, muitas vezes, pela confirmação histopatológica. A presença de dispnéia e tosse seca, em mulheres jovens no período reprodutivo, associadas à história de pneumotórax espontâneo deve levantar a suspeita de LAM. Apesar da radiografia de tórax poder auxiliar o diagnóstico, sugerindo lesões císticas, comprovando pneumotórax ou sugerindo quilotórax, é a tomografia computadorizada de tórax, convencional e de alta resolução, que vai revelar, em detalhes, as lesões císticas difusas por todo o parênquima pulmonar, características da linfangioleiomiomatose (LAM). Linfonodomegalias mediastinais podem estar presentes, porém não são características. O achado de angiomiolipoma renal é bastante sugestivo de LAM, devendo ser excluída a possibilidade de esclerose tuberosa que nem sempre se apresenta na forma clássica com lesões de pele, quadros convulsivos e retardo mental, devido aos graus diferentes de penetrância apresentados pelos genes TSC-1 e 2.

Como muitas vezes o diagnóstico diferencial se impõe com outras doenças como enfisema pulmonar, granulomatose de células de Langerhans, sarcoidose e outras proliferações linfangiomasas pulmonares (linfangiomatose difusa, linfangiomas, linfangiectasias, leiomiossarcomas e leiomiomas metastáticos, hamartomas císticos e fibroleiomiomatosos), a biópsia pulmonar torna-se, em geral, necessária. A análise histopatológica correlacionada com as técnicas de imuno-histoquímica, mais rotineiramente a pesquisa do HMB-45 e da alfa-actina,

permitem a análise dos fragmentos provenientes de amostragens transbrônquicas, toracoscópicas ou a céu aberto.

A esclerose tuberosa (ET) é uma doença autossômica dominante, associada a dois genes, TSC-1 no cromossomo 9 e TSC-2 no cromossomo 16. Esses genes são supressores de oncogenes e mutações em seus alelos permitem a proliferação celular que resulta na formação dos hamartomas característicos dessa doença. Apesar de sua expressividade variável, os genes TSC-1 e 2 envolvidos na patogênese da ET possuem elevado grau de penetrância, o que traz grandes implicações no aconselhamento genético familiar, após o seu diagnóstico. Este é feito basicamente através dos achados clínicos e segundo os critérios descritos pela *National Tuberous Sclerosis Association* ^[22]. São necessários: um achado primário, dois achados secundários, ou um secundário e dois terciários para definir a enfermidade. Angiomiolipomas e linfangioleiomiomatose pulmonar são critérios secundários de diagnóstico de ET, o que poderia nos levar a acreditar que a LAM seria um espectro de apresentação da esclerose tuberosa. Contudo, a ausência do acometimento de filhos de pacientes com LAM leva-nos a acreditar que não deva ocorrer uma mutação dos genes de TSC nas células germinativas dessas pacientes. A recente descoberta de Smolarek e associados ^[23] quanto à homozigose para o gene TSC-2 mutado, em células de angiomiolipoma renal de sete pacientes com LAM, leva-nos a pensar que talvez as mutações sejam pontuais, e essas pacientes se comportem como verdadeiros mosaicos quanto a esta alteração. Isso contraria fortemente a hipótese de que a LAM seria um espectro de apresentação da esclerose tuberosa, visto que esta é necessariamente resultado de herança autossômica dominante.

De qualquer forma, o diagnóstico de LAM em uma paciente implica necessariamente em procurar outros achados que possam evidenciar o quadro de ET, como alterações no SNC (hamartomas e focos convulsivos), além de se realizar um aconselhamento gestacional cuidadoso.

1.6.História Clínica

1.6.1 Idade

A LAM acomete basicamente mulheres em período reprodutivo. Numa série de 50 pacientes na Grã-Bretanha, Johnson e Tattersfield ^[5] encontraram uma média de idade de 35 anos de início dos sintomas, enquanto Ryu e associados, na Clínica Mayo ^[8], encontraram uma média de 39 anos.

Geralmente, o diagnóstico se faz entre a 3^a e 4^a décadas de vida ^[5], porém, o surgimento dos sintomas pode anteceder o diagnóstico de meses até vários anos. Muitas vezes, há confusão diagnóstica com asma, DPOC e bronquiolite. Taylor e colaboradores ^[6] mostraram que, em um grupo de 32 pacientes, o diagnóstico foi feito após 44 meses do início dos sintomas. Nas pacientes registradas no HC-FMUSP, a média de idade do início dos sintomas foi de 38 anos e do estabelecimento do diagnóstico de 40 anos.

1.6.2 Achados Clínicos

O surgimento de dispnéia e tosse seca de intensidades progressivas, em mulheres no período fértil, sem história de doença cardiorrespiratória ou fator desencadeante, deve levantar a suspeita de LAM, principalmente se associada a

pneumotórax espontâneo ^[8]. Johnson e Tattersfield ^[1] encontraram o pneumotórax como manifestação clínica mais prevalente em 19 mulheres, seguido por dispnéia em 18, de um total de 50 pacientes. Achados menos freqüentemente relatados são hemoptise, quiloptise, ascite quilosa, derrame pericárdico, pneumoperitônio, abdome agudo e linfedema ^[3]. A ausculta do tórax pode ser normal ou revelar crepitações basais e roncos ^[4]. Baqueteamento digital é raramente visto.

1.6.3 Angiomiolipoma Renal

O angiomiolipoma renal é um tumor hamartomatoso raro composto por gordura, proliferação vascular e células musculares lisas, podendo geralmente ser encontrado nas pacientes com LAM e esclerose tuberosa. Na série de 50 pacientes do Reino Unido foram encontrados seis casos com angiomiolipoma renal ^[1]. Outras séries de casos relataram 23 pacientes com angiomiolipoma de um total de 52 pacientes (44%), sendo bilateral em 11. Geralmente, esse tumor é de crescimento lento e silencioso, porém pode se manifestar por lombalgia, hematúria e massa palpável em flanco ^[2,4,6,24,25,26]. A diferenciação com outros tumores renais nem sempre é fácil, sendo o hipernefroma seu principal diagnóstico diferencial. Devido à possibilidade de crescimento, invasão local e compressão de estruturas abdominais, a ressecção renal parcial ou total pode se fazer necessária. A embolização arterial pode ser uma alternativa à nefrectomia. Como a massa pode recidivar e até acometer o rim contralateral, uma conduta conservadora é a mais adequada. Em nosso ambulatório, de 33 pacientes em seguimento, 29 apresentavam exames ultrassonográficos disponíveis para

análise. Foram evidenciados angiomiolipomas renais em 14 (47%), das quais quatro apresentavam o diagnóstico de esclerose tuberosa associado.

1.6.4 Gestação

Há vários relatos na literatura de surgimento e piora dos sintomas de LAM durante a gestação ^[27,28,29,30]. Contudo, ainda não está esclarecido se as alterações hormonais da gestação desencadeiam a progressão e deterioração do quadro pulmonar, ou se, simplesmente, os sintomas tornam-se mais nítidos e intensos pelas mudanças ventilatórias e hemodinâmicas próprias da gravidez. Na revisão de Johnson e Tattersfield ^[1], das 50 pacientes estudadas, 28 haviam engravidado. Vinte e sete levaram a gestação até o termo, sendo que sete desenvolveram sintomas durante a gestação ou logo após o parto. Quanto às outras 20, apenas duas pacientes evoluíram com piora do quadro durante a gestação. Em uma delas a gestação foi interrompida. Urban e associados ^[2] relataram que 23% das 69 pacientes de seu estudo tiveram manifestação pulmonar inicial durante a gestação, porém em apenas duas ficou comprovada piora clínica pela gravidez.

1.6.5 Terapia de reposição hormonal (TRH)

Há alguns relatos do uso exógeno de estrogênio e piora ou surgimento de sintomas associados à LAM. Esse fato também tem sido relatado em mulheres no período pós-menopausa e naquelas que fizeram uso de anticoncepcionais orais ^[31].

Apesar dessa possível associação, um grande inquérito britânico, publicado em 1994 ^[32], não encontrou associação entre o uso de contraceptivo oral e LAM.

1.6.6 Características Funcionais

Diferentemente da grande maioria das demais doenças intersticiais, a LAM manifesta-se através de um quadro obstrutivo progressivo. As reduções contínuas do volume expirado no primeiro segundo (VEF_1) e da capacidade vital forçada (CVF) associam-se a um aumento progressivo do volume residual (VR), o que termina por manter a capacidade pulmonar total (CPT) dentro dos limites normais ou até aumentada. Raramente, verifica-se processo restritivo, e esse, quando encontrado, na maioria das vezes, é acompanhado de lesão pleural, pneumotórax ou quilotórax. Um importante marcador da gravidade da doença é a redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}) que ocorre paralelamente ao aumento do volume residual (VR), fatos que são em grande parte resultado da substituição dos ácinos por cistos. O trabalho publicado por Kitaichi e colaboradores ^[33] correlacionou os achados funcionais a escores anatomopatológicos e mostrou que a redução da DL_{CO} associada ao aumento do VR correlacionava-se a um escore anatomopatológico de maior gravidade.

Contudo, apesar de haver uma correlação estabelecida entre a avaliação da função pulmonar e a apresentação histológica, e de se utilizar parâmetros espirométricos como o VEF_1 como o principal desfecho de avaliação de progressão de doença, a prova de função pulmonar estática não é capaz de avaliar o comportamento dinâmico do sistema respiratório durante as atividades

cotidianas como o esforço físico e o sono. O comprometimento pulmonar característico da LAM leva à limitação progressiva da capacidade de exercício, conforme demonstrado pelo estudo de Taveira DaSilva *et al*^[7]. A deterioração da função pulmonar é em geral acompanhada de alteração no equilíbrio ventilação-perfusão pulmonar podendo combinar efeitos de espaço-morto e *shunt* na mesma paciente, o que resulta em hipoxemia.

1.7 Tratamento: anti-hormonal

A partir da constatação do acometimento quase exclusivo de mulheres em período reprodutivo, a tentativa de tratamentos anti-hormonais é realizada desde as descrições iniciais das doenças. Partindo do pressuposto de que as células miofibroblásticas possuem receptores estrogênicos e de progesterona e que esses atuam no desencadeamento do processo proliferativo, o tratamento anti-hormonal tem se baseado na supressão da secreção estrogênica. Esse efeito tem sido alcançado da seguinte forma:

- 1) classicamente, com uso de progesterona intramuscular e, mais recentemente, com análogos de GnRH, a fim de suprimir a secreção do hormônio estimulante dos folículos (FSH) e luteinizante (LH) e conseqüentemente a síntese de estrógeno;

- 2) através da ooforectomia, que suprime a produção de estrógeno, porém mantém elevados os níveis de FSH e LH;

3) pelo uso de antagonistas de receptores estrogênicos, como o citrato de tamoxifeno e raloxifeno, que atuam diretamente nas células miofibroblásticas.

Até o presente momento, em grande parte pela raridade da doença, inexistem estudos controlados que avaliem a resposta das pacientes com LAM ao tratamento anti-hormonal.

1.7.1 Progesterona

Quanto ao uso de progesterona o primeiro relato é de 1980, por McCarthy *et al.* ^[34], no qual uma paciente de 33 anos foi tratada com 400 mg de medroxiprogesterona mensalmente, obtendo melhora clínica e funcional. Na maior série de casos britânica publicada, Tattersfield e Johnson ^[1] mostraram que em 50 pacientes, apesar do tratamento empregado (não foi utilizado análogo de GnRH) a piora funcional e clínica ocorreu e essas tiveram uma velocidade de queda média do VEF₁ de 118 mL / ano.

Taylor e colaboradores ^[6] mostraram que de 19 pacientes tratadas com progesterona, duas melhoraram enquanto o tratamento foi mantido, seis tiveram estabilização clínica, e em 11 houve deterioração.

A dose preconizada de progesterona é de 400 a 1600 mg intramuscular por mês, ou de 10 a 60 mg via oral por dia. Anticoncepcionais que possuam estrógeno devem ser proscritos do tratamento dessas pacientes ^[35,36].

1.7.2 Análogos GnRh

O uso de análogos hormonais é mais recente, e em 1991, Rossi e associados ^[37] relataram o caso de uma paciente que cursou com estabilização clínica por 19 meses com uso de goserelina subcutânea. A partir de então vários relatos têm sido publicados corroborando e contrariando os dados positivos do uso de análogos hormonais ^[38,39,40]. A ação dos análogos hormonais interfere com a secreção pulsátil de GnRH e conseqüentemente com a síntese de FSH e LH, o que acaba por desencadear uma menopausa química. Diferentemente da ooforectomia, que mantém os níveis de gonadotropinas elevados, os análogos ao impedirem a síntese de FSH e LH acabam por bloquear qualquer outro efeito periférico que pudesse acontecer por ação dos mesmos (talvez estimulando miofibroblastos, ou interferindo na síntese de estrógeno não ovariano).

Em nosso serviço, desde 1992, todas as pacientes com diagnóstico de LAM vêm sendo submetidas a tratamento com goserelina na dose de 3,6 mg, uma vez por mês. Verificou-se estabilização clínica e funcional em dez de treze pacientes, com tempo médio de acompanhamento de 61 meses ^[41].

Mais recentemente, uma série de casos de 11 pacientes com LAM que utilizaram triptolina (análogo GnRH) não obtiveram adequada resposta clínica ^[42].

II – Hipótese

O sono e o exercício são momentos fisiológicos de extrema importância através dos quais uma série de modificações na homeostase orgânica ocorre. Nossa hipótese é que pacientes com LAM possam apresentar dessaturação da hemoglobina pelo oxigênio durante o sono e durante o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e que essa dessaturação pode exercer influência sobre a qualidade de vida, e pode ocorrer mesmo quando inexistentem ou ocorram apenas alterações leves da função pulmonar estática.

III – Objetivos

1. Avaliar o período de sono noturno e o comportamento da saturação de hemoglobina pelo oxigênio (SpO_2) durante o sono e o exercício em uma população ambulatorial de pacientes com LAM
2. Avaliar a correlação do comportamento da SpO_2 durante o sono com variáveis da prova de função pulmonar, do teste de caminhada de 6 minutos e do ecocardiograma transtorácico
3. Avaliar aspectos de qualidade de vida relacionados à saúde e sua correlação com o comportamento da SpO_2 durante o sono

IV - Método

4.1 Delineamento

Estudo transversal compreendendo a realização de polissonografia noturna completa com aplicação dos questionários de Berlim e de sonolência de Epworth, prova de função pulmonar completa com medida de volumes, fluxos máximos e capacidade de difusão pelo monóxido de carbono (DL_{CO}), teste de caminhada de 6 minutos, ecocardiograma transtorácico e avaliação da qualidade de vida através do questionário SF-36 (Short Form - 36) em pacientes portadoras de LAM.

4.2 População

Foram avaliadas consecutivamente vinte e uma pacientes do sexo feminino com diagnóstico de linfangioleiomiomatose pulmonar, acompanhadas no ambulatório de doenças intersticiais do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de março de 2005 a dezembro de 2007. Quatro pacientes apresentavam diagnóstico de esclerose tuberosa associado, cuja forma pulmonar era expressa como LAM. Todas as pacientes incluídas apresentavam diagnóstico comprovado por biópsia pulmonar a céu aberto. As biópsias foram revisadas por médicos do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com especialização na avaliação de doenças pulmonares intersticiais. As pacientes eram convidadas a realizar os testes do protocolo, apenas se apresentassem estabilidade clínica comprovada. Essa era definida pela ausência de internação,

uso de antibióticos, aumento da dose de broncodilatadores ou relato de aumento de dispnéia, no mês anterior à realização dos mesmos.

As medicações e tratamentos realizados pelas pacientes não foram modificados pelos investigadores durante a realização do estudo.

Todas as pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo.

4.3 Testes

4.3.1 Polissonografia Completa

Na noite da realização da polissonografia, as pacientes responderam os questionários de Berlim e Epworth^[46,47] como parte da avaliação e rastreamento de apnéia obstrutiva e sonolência, respectivamente. A polissonografia completa foi realizada utilizando-se um sistema computadorizado de análise (Embla A10 Somnologica) com os seguintes canais^[48]:

- 1) monitorização eletroencefalográfica: C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1
- 2) monitorização de movimentação ocular: EOG (2 canais)
- 3) monitorização eletromiográfica submentoniana e tibial anterior
- 4) sensor de ronco, fluxo e termistor nasal
- 5) cintas torácicas e abdominais para detecção de movimento
- 6) sensor de posição
- 7) eletrocardiograma contínuo
- 8) oximetria de pulso contínua

Após o término do exame, um médico treinado em análise polissonográfica revisava todos os exames e os resultados eram expressos em termos de:

- 1) percentual de eficiência do sono
- 2) número de despertares completos
- 3) estadiamento – sono NREM (S1, S2, S3 e S4) e REM
- 4) índice de apnéia e hipopnéia
- 5) queda na saturação de oxigênio maior ou igual a 4 pontos percentuais em relação ao nível basal acordado, caracterizando dessaturação clínica da hemoglobina
- 6) percentual de tempo total com saturação de oxigênio inferior a noventa por cento

Todos os registros foram avaliados pelo mesmo médico a fim de evitar variabilidade interexaminador. Quando necessário os eventos respiratórios eram registrados de acordo com os seguintes critérios:

- 1) apnéia obstrutiva: ausência de fluxo aéreo com persistência de movimentos tóraco-abdominais
- 2) apnéia central: ausência de fluxo aéreo com ausência de movimentos tóraco-abdominais
- 3) apnéia mista: presença de componente central seguido de evento obstrutivo
- 4) hipopnéia: redução de mais de 50% da movimentação ventilatória basal ou uma redução inferior a 50% associada a uma dessaturação maior ou igual a 4% ou um despertar. Ventilação basal foi definida a partir da análise da amplitude média nos 2 minutos que precederam o evento respiratório. Apenas os eventos que duraram pelo menos 10 segundos e aqueles

associados a uma queda igual ou superior a 4% ou despertar foram considerados. O índice de apnéia-hipopnéia foi calculado pela soma das apnéias e hipopnéias ocorridas por hora.

4.3.2 Prova de Função Pulmonar

Os volumes, capacidades, fluxos máximos e capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}) foram mensurados através de um sistema computadorizado (Collins Plus System) de acordo com as recomendações padronizadas^[43] e utilizando os valores preditos de referência de Knudson e Neder.^[44,45] Todos os testes foram realizados com os pacientes sentados, com cliques nasais, no mesmo laboratório de fisiologia pulmonar, na pressão barométrica de 685 a 700 mmHg, e a cerca de 700 m acima do nível do mar (cidade de São Paulo – SP – Brasil).

4.3.3 Teste de Caminhada de 6 Minutos

Todas as 21 pacientes realizaram teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) em um corredor plano de 30 metros juntamente com um fisioterapeuta respiratório e supervisionado por um médico, de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society*^[49]. A distância em metros, a dessaturação da hemoglobina (diferença entre a saturação basal de oxigênio ao início e a saturação ao longo dos 6 minutos) e o índice de Borg (membros inferiores e dispnéia) foram registrados. Foram utilizados os valores preditos para distância em metros baseados na equação descrita por Enright para adultos saudáveis^[50].

4.3.4 Ecocardiograma Transtorácico

O ecocardiograma transtorácico foi realizado durante o seguimento clínico das pacientes no ambulatório de doenças intersticiais segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, por examinadores diversos, alheios às características funcionais e estratificação de gravidade da doença, com o objetivo de avaliar a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo e inferir e estimar a presença de hipertensão arterial pulmonar. Valores de pressão sistólica de artéria pulmonar acima de 35 mmHg foram considerados compatíveis com hipertensão pulmonar ^[51,52].

4.4 Qualidade de Vida

Todas as pacientes responderam o questionário de qualidade de vida SF-36, validado para língua portuguesa, relacionado a aspectos de saúde ^[53,54]. Os resultados foram quantificados e estratificados segundo os oito domínios seguintes:

1. Funcionamento físico
2. Limitações usuais devido a aspectos físicos de saúde
3. Limitações usuais devido a aspectos emocionais
4. Energia / Fadiga
5. Bem estar emocional
6. Desempenho social
7. Dor
8. Saúde Geral

4.5 Análise

Inicialmente realizou-se a caracterização da amostra relativa aos aspectos demográficos, antropométricos e clínicos e traçou-se um perfil do comportamento dessa população de pacientes com LAM em relação à polissonografia, a prova de função pulmonar, o ecocardiograma transtorácico e o teste de caminhada de 6 minutos e às respostas ao questionário de qualidade de vida. Todas as variáveis descritivas contínuas foram expressas sob as formas de médias e desvios padrões ou medianas e intervalos interquartis, e as categóricas em valores absolutos e porcentagens.

Após essa caracterização, foram estabelecidas correlações lineares entre os valores da menor saturação de oxigênio (SpO_2) e do tempo total com SpO_2 inferior a 90% ($\text{SpO}_2 < 90\%$) registrados durante a polissonografia e variáveis do ecocardiograma, da prova de função pulmonar, do teste de caminhada de 6 minutos e questionário de qualidade de vida SF-36. Utilizaram-se a correlação de Pearson (r) para variáveis de distribuição normal e a de Spearman (r_s) para variáveis não-paramétricas.

Subseqüentemente, realizou-se a estratificação da população em dois grupos a partir da ocorrência ou não de dessaturação ($\text{SpO}_2 < 90\%$) durante a polissonografia, cuja finalidade foi identificar fatores que poderiam correlacionar-se com essa ocorrência. Foi utilizado o teste de Wilcoxon para duas amostras relacionadas com distribuição não normal para comparar as diferenças entre os grupos em relação às variáveis fisiológicas da prova de função pulmonar, do teste de caminhada de 6 minutos e o ecocardiograma transtorácico.

Os domínios do questionário de qualidade de vida (SF-36) foram comparados a dados de normalidade obtidos de referência da população norte-americana de 1998. O teste *t* de Student bi-caudal foi utilizado para comparação dos domínios entre a população de pacientes com LAM em relação a dessaturação durante a polissonografia.

Um erro alfa de 5% ($p < 0,05$) foi aceito como significativo para todas as variáveis. Os testes estatísticos foram realizados através do programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 10.0 licenciado para o LIM 09 da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

V – Resultados

5.1 Caracterização da população

5.1.1 Aspectos clínico-demográficos

Vinte e uma pacientes com LAM (quatro com esclerose tuberosa associada) foram avaliadas. A média de idade das pacientes foi de $44,6 \pm 10,6$ anos (variação de 23 – 67) e o tempo médio de diagnóstico foi de 36 meses (variação de 27 - 126). As médias de idade das pacientes ao início dos sintomas e ao diagnóstico foram de $37,9 \pm 8,3$ e $40,7 \pm 9,6$, respectivamente. Seis pacientes receberam tratamento com progesterona, previamente ao início do estudo. As vinte e uma pacientes estavam em menopausa induzida, seja pelo tratamento com goserelina (análogo GnRH) 3,6 mg de administração sub-cutânea a cada 21 ou 28 dias ou pela realização prévia de ooforectomia. Três pacientes foram tabagistas, mas já haviam parado há mais de cinco anos (carga tabágica baixa, média de 5 anos-maço). Todas as pacientes apresentavam dispnéia aos esforços, 11 apresentaram pelo menos um episódio de pneumotórax, uma apresentou quilotórax e uma ascite quilosa. Sete pacientes haviam realizado pleurodese unilateral (Tabela 1).

Tabela 1: Características demográficas e clínicas de 21 pacientes com LAM atendidas no Serviço de Pneumologia do HC-FMUSP, no período de 2005 a 2007

Características	Valores
Idade ao início dos sintomas (anos), média / DP	38 / 8
Idade ao diagnóstico (anos), média / DP	41 / 10
Idade à avaliação do protocolo, média / DP	45 / 11
IMC (kg/m ²), média / DP	25 / 5
História tabágica, n° / total	3 / 21
Nunca	18
Tabagismo prévio	3
Tabagismo atual	0
Número de pneumotórax, n° / total	11 / 21
0	8
1 – 2	11
> 2	2
Pleurodese - n° / total	7 / 21
Dispnéia repouso n° / total	2 / 21
Dispnéia durante exercício n° / total	20 / 21
Gestação n° / total	
Nenhuma	9 / 21
1	6 / 21
2 ou mais	6 / 21
Piora gestacional, n° / total	3 / 21
Hemoptise n° / total	3 / 21
Derrame quiloso, n° / total	
Pleural	2 / 21
Ascite	1 / 21
Associação com esclerose tuberosa, n° / total	4 / 21
Angiomiolipoma renal, n° / total	9 / 21
Nefrectomia, n° / total	4 / 21
Achados tomografia de tórax, n° / total	
Lesões císticas	19 / 21
Lesões nodulares	3 / 21
Tratamento, n° / total	
Uso de progesterona intramuscular	5 / 21
Uso de Análogo GnRH / Ooforectomia	17 / 21
Uso de oxigênio domiciliar	1 / 21

Abreviações: DP: desvio padrão; n: número de pacientes; IMC: índice de massa corpórea; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas

5.1.2 Aspectos funcionais

A análise das provas de função pulmonar revelou obstrução leve (média da relação VEF_1/CVF 0,68) com queda do VEF_1 (72% do esperado) e redução moderada da DL_{CO} (48%) de acordo com os valores preditos de Neder e colaboradores ^[45] para uma população brasileira normal, além de relação VR/CPT pouco acima do limite superior de normalidade (121%) (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização da função pulmonar em 21 pacientes com LAM atendidas no Serviço de Pneumologia do HC-FMUSP, no período de 2005 a 2007

Parâmetros PFP	Valores absolutos Média / DP	% Predito Média / DP
Capacidade Pulmonar Total - CPT (L)	4,7 / 0,8	110,4 / 15,9
Capacidade Residual Funcional – CRF (L)	2,8 / 0,8	110,5 / 27,4
Volume Residual – VR(L)	2,0 / 0,7	130,1 / 49,6
VR/CPT %	40,3 / 9,4	
Capacidade Vital Forçada - CVF (L)	2,8 / 0,4	86,7 / 15,1
Volume Expirado 1 Segundo - VEF_1 (L)	1,9 / 0,7	72 / 28,3
VEF_1/CVF	67,8 / 20,9	
DL_{CO}	13,4 / 6,1	48 / 24,5
DL_{CO}/VA	3,0 / 1,6	69,5 / 36,1
CI	1,95 / 0,4	92,8 / 21

Abreviações: L: litro; VR/CPT = razão entre volume residual e capacidade pulmonar total (percentual); VEF_1/CVF = razão entre volume expirado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (percentual); DL_{CO} = capacidade difusão monóxido de carbono (ml/min/mmHg); DL_{CO}/VA = razão entre DL_{CO} e volume alveolar (ml/min/mmHg/L); CI – capacidade inspiratória

5.2 Polissonografia

Em relação à polissonografia observou-se uma preservação da eficiência do sono (88%) e a normalidade do índice de apnéia-hipopnéia (mediana IAH = 2; IAH-REM = 5). O estadiamento do sono mostrou um aumento dos estágios superficiais de sono (S1 e S2 = 74%) em detrimento da quantidade dos estágios de sono profundo (S3 e S4 = 13,5%) e sono REM (17%).

A mediana do tempo com SpO₂ inferior a 90% foi de 2 horas e 25 minutos para toda a população. Em relação a dessaturação durante o sono, observou-se uma mediana de queda de 7% (Tabela 3). A mediana da menor saturação de oxigênio registrada foi de 83%.

A escala de sonolência de Epworth revelou uma mediana de 7, compatível com a normalidade e, portanto, não caracterizando hipersonia nesta população. A interpretação do questionário de Berlim mostrou baixa probabilidade de ocorrência de apnéia obstrutiva nessa população.

Tabela 3 – Características do sono das 21 pacientes com LAM atendidas no Serviço de Pneumologia do HC-FMUSP, no período de 2005 a 2007

Variáveis Polissonografia	Valores
	Medianas e intervalos interquartis
Tempo SpO ₂ < 90%(horas)	2h 25' (0 – 4h 09')
SpO ₂ (%) mínima	83 (81 – 88)
Grau de dessaturação (%)	7 (5 – 10)
IAH	1,7 (1,4 – 3,1)
IAH REM	4,5(1,1 –15,7)
Eficiência do sono	88% (86– 90)
Latência REM (minutos)	126 (101 – 169)
Escala sonolência Epworth	7 (4 – 12)
SpO ₂ Inicial (%)	96 (94 – 98)
S1+S2 (%)	74 (71 – 75)
S3+S4 (%)	13,5 (11 – 17)
REM (%)	17 (13 – 18)
Tempo total sono em minutos (TTS)	417 (360 – 432)
Deteção de Ronco n° / Total	2 / 21

Abreviações: IAH = índice de apnéia e hipopnéia; REM = estágio de sono com movimentos oculares rápidos S1+S2 =estágio sono superficial; S3+S4 = estágio sono profundo;

5.3 Teste de caminhada de 6 minutos

O teste de caminhada de 6 minutos revelou que 19 das 21 pacientes apresentaram dessaturação superior a 4% e que a distância média caminhada foi de 447 m, o que corresponde a 76% da distância mínima esperada, caracterizando uma redução moderada segundo as equações de Enright ^[50]. A mediana de queda da SpO₂ foi de 7%, sendo a mediana de saturação mínima durante o TC6M de 90% (Tabela 4).

Tabela 4 – Características do TC6M das 21 pacientes com LAM atendidas no Serviço de Pneumologia do HC-FMUSP, no período de 2005 a 2007

Variáveis do TC6M	Valores
	Medianas e intervalos interquartis
Distância (metros)	447 (411 - 504)
Menor SpO ₂ (%)	90 (75 – 95)
Dessaturação (%)	7 (2,5 -15,5)
SpO ₂ Inicial (%)	96 (94 – 98)
Borg Dispneia Inicial	0
Borg Dispneia Final	3 (2 - 4,75)
Borg Pernas Inicial	0
Borg Pernas Final	1 (0 - 1,75)

TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; SpO₂: saturação da hemoglobina pelo oxigênio

5.4 Ecocardiograma

Os ecocardiogramas transtorácicos foram realizados em 17 das 21 pacientes. Em cinco pacientes identificou-se elevação da pressão sistólica de ventrículo direito acima de 35 mmHg, caracterizando a presença de hipertensão pulmonar. A mediana da fração de ejeção foi de 68 %, considerada dentro da faixa de normalidade. A tabela 5 apresenta dados da SpO₂ durante o sono e os resultados do ecocardiograma.

Tabela 5 - Resultados do ecocardiograma transtorácico em 17 pacientes com LAM e ocorrência de dessaturação durante o sono

Pacientes	Tempo sono SpO ₂ < 90% minutos	Menor SpO ₂ sono %	Fração de ejeção VE %	Pressão sistólica artéria pulmonar mmHg
1	0	91	75	37
2	0	74	75	37
3	0	87	68	< 35
4	0	90	66	40
5	0	84	75	< 35
6	0	90	75	36
7	0	89	65	< 35
8	197	83	66	< 35
9	145	81	59	< 35
10	421	72	71	< 35
11	60	85	60	49
12	188	82	76	< 35
13	350	75	67	< 35
14	249	82	68	< 35
15	205	81	76	< 35
16	167	81	70	< 35
17	423	72	70	< 35
Media / DP	142 / 150	82 / 6	65 / 17	-----
Mediana / IIQ	145 / 0-205	82 / 81-87	68 / 66-75	-----

5.5 Qualidade de vida – SF-36

A análise da qualidade de vida relacionada a aspectos da saúde através do questionário SF-36 revelou limitações em todos os oito domínios, mostrando reduções maiores nos aspectos relacionados aos problemas emocionais (Tabela

6)

Tabela 6. Domínios do SF-36 em 21 pacientes com LAM em relação aos dados normativos da população norte americana de 1998

Domínios SF-36	Resultado nas 21 pacientes*	Resultado População norte americana*
Funcionamento físico	57 (19)	83 (23)
Limitações devido à saúde física	49 (42)	78 (35)
	45 (41)	83 (31)
Limitações devido a problemas emocionais		
Energia / fadiga	68 (13)	57 (21)
Bem-estar emocional	71 (13)	75 (17)
Funcionamento social	68 (22)	83 (23)
Dor	70 (21)	70 (23)
Saúde geral	62 (22)	70 (21)

*Valores absolutos expressos em médias e (DP) de uma escala de 0 a 100 pontos dos escores dos domínios do questionário SF-36

5.6 Correlação polissonografia, TC6M e função pulmonar

- Inicialmente, correlações lineares (r - Pearson e r_s - Spearman) entre as medianas das menores SpO_2 observadas durante a PSG e do tempo total de sono com SpO_2 inferior a 90% com variáveis da prova de função pulmonar e do TC6M foram estabelecidas.

As seguintes correlações foram encontradas:

- Menor SpO_2 durante o sono:
 1. $\%DL_{CO}$ em relação ao predito – (r_s) = 0,63; p = 0,02
 2. Delta SpO_2 TC6M – (r_s) = - 0,68; p = 0,001
 3. $\%VEF_1$ em relação ao predito – (r_s) = 0,63; p = 0,03

(Tabela 7 e figuras 2, 3 e 4).

Tabela 7 - Correlação entre a menor SpO_2 durante a polissonografia e variáveis funcionais

Variável	Coefficiente de correlação r_s - Spearman	p
% VEF ₁	0,64	0,02
% DL _{CO}	0,64	0,02
% CVF	0,46	0,03
% VR / CPT	- 0,11	0,64
Delta SpO_2 TC6M	-0,68	0,001
Distância TC6M	0,29	0,19

SpO_2 : saturação da hemoglobina pelo oxigênio; %VEF₁: percentual do volume expirado no primeiro segundo em relação ao predito; %DLCO: percentual da capacidade de difusão do monóxido de carbono em relação ao predito; %CVF: percentual da capacidade vital forçada em relação ao predito; %VR/CPT: percentual da relação volume residual / capacidade pulmonar total; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos;

Figura 2 – Correlação entre menor SpO₂ durante a polissonografia e delta SpO₂ durante TC6M

Coeficiente de correlação linear simples (Spearman)

Figura 3 – Correlação entre menor SpO₂ durante a polissonografia e %DL_{co} em relação ao predito

Coeficiente de correlação linear simples (Spearman)

Figura 4 – Correlação linear entre menor SpO₂ durante a polissonografia
%VEF₁ em relação ao predito

Coeficiente de correlação linear simples (Spearman)

- Tempo Total de Sono com $\text{SpO}_2 < 90\%$:
 1. %VEF1 em relação ao predito – (r) = - 0,80; $p = 0,0001$
 2. %DLCO em relação ao predito – (r_s) = - 0,64; $p = 0,002$
 3. %CVF em relação ao predito – (r) = - 0,80; $p = 0,0001$
 4. Delta SpO_2 TC6M – (r_s) = 0,57; $p = 0,006$

(Tabela 8 e Figuras 5, 6, 7 e 8)

Tabela 8 - Correlação entre tempo total de sono com $\text{SpO}_2 < 90\%$ durante a polissonografia e variáveis funcionais

Variável	coeficiente de correlação	p
% VEF ₁	- 0,80	0,0001
% DL _{CO} *	- 0,64	0,002
% CVF	- 0,80	0,0001
% VR / CPT	0,33	0,18
Delta SpO_2 TC6M*	0,57	0,006
Distância TC6M	- 0,22	0,35

SpO_2 : saturação da hemoglobina pelo oxigênio; %VEF1: percentual do volume expirado no primeiro segundo em relação ao predito; %DL_{CO}: percentual da capacidade de difusão do monóxido de carbono em relação ao predito; %CVF: percentual da capacidade vital forçada em relação ao predito; %VR/CPT: percentual da relação volume residual / capacidade pulmonar total; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos

* correlação de Spearman

Figura 5 - Correlação linear entre tempo total SpO₂ < 90% durante a polissonografia e % VEF₁ em relação ao predito

Coeficiente de correlação linear simples (Pearson)

Figura 6 - Correlação linear entre tempo total SpO₂ < 90% durante a polissonografia e %DL_{CO} em relação ao predito

Coeficiente de correlação linear simples (Spearman)

Figura 7 - Correlação linear entre tempo total SpO₂ < 90% durante a polissonografia e %CVF em relação ao predito

Coeficiente de correlação linear simples (Pearson)

Figura 8 - Correlação linear entre tempo total SpO₂ < 90% durante a polissonografia e delta SpO₂ no TC6M

Coeficiente de correlação linear simples (Spearman)

Posteriormente, baseado na ocorrência de dessaturação durante a polissonografia ($\text{SpO}_2 < 90\%$), as pacientes foram estratificadas em dois grupos:

Grupo 1: pacientes com $\text{SpO}_2 < 90\%$

Grupo 2: pacientes com $\text{SpO}_2 \geq 90\%$

A partir dessa estratificação, variáveis de função pulmonar estática, teste de caminhada de 6 minutos e qualidade de vida foram comparadas entre os dois grupos (Tabelas 9 e 10). A saturação da hemoglobina durante a vigília em repouso, os valores preditos do percentual do VEF_1 e da DL_{CO} assim como o grau de dessaturação durante o TC6M foram as variáveis com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Tabela 9 - Avaliação das variáveis funcionais a partir da estratificação pela ocorrência de dessaturação durante o sono.

Parâmetros	SpO₂ < 90% sono	SpO₂ ≥ 90% sono	p *
N	14	7	
IMC – kg / m ²	23,3	25	0,75
Idade – anos	45	44	0,18
Prova função pulmonar			
VEF ₁ - L (% predito)	1,16 (49%)	2,5 (97%)	0,02
DL _{CO} - mL/min/mmHg (% predito)	9,35 (45%)	18 (88%)	0,03
DL _{CO} / VA - mL/min/mmHg/L	1,96 (43%)	4,69 (111%)	0,04
VR / CPT	47 (138%)	34 (102%)	0,04
CVF - L (% predito)	1,93 (78%)	2,09 (99%)	0,14
CI - L (% predito)	1,75 (89%)	2,26 (107%)	0,116
CPT - L (% predito)	4,96 (107%)	4,71 (97%)	0,35
VR - L (% predito)	2,31 (139%)	1,45 (107%)	0,17
Polissonografia			
SpO ₂ inicial na PSG %	94	95,4	0,17
IAH	2,7	1,4	0,27
Escala Epworth	7	5	0,74
TC6M			
Menor SpO ₂ TC6M	82	95	0,018
Distância TC6M (m)	463	460	0,74
Borg Dispneia Inicial	0	0	1
Borg Dispneia final	3 (2-5)	3 (3-7)	0,34
Borg Perna inicial	0	0	1
Borg Perna final	1 (0-2)	1,5 (0,25-4)	1

p* teste de Wilcoxon; IMC: índice de massa corpórea; VEF₁: volume expirado no primeiro segundo; DL_{CO}: capacidade de difusão do monóxido de carbono; VA: volume alveolar; VR: volume residual; CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; CI: capacidade inspiratória; SpO₂: saturação da hemoglobina pelo oxigênio; IAH: índice de apnéia-hipopnéia; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; Borg: escala de dispnéia

Tabela 10 – Qualidade de vida (SF-36) em 21 pacientes com LAM a partir da estratificação pela ocorrência de dessaturação durante o sono

Domínios SF-36	SpO₂ < 90% PSG	SpO₂ ≥ 90% PSG	*p
	(N = 14)	(N = 7)	
Funcionamento físico	54 (19)	61 (21)	0,8
Limitações devido à saúde física	42 (44)	61 (40)	0,2
Limitações devido a problemas emocionais	36 (41)	61 (41)	0,3
Energia / fadiga	69 (11)	66 (17)	0,7
Bem-estar emocional	73 (14)	69 (15)	0,7
Funcionamento social	69 (24)	66 (20)	0,9
Dor	74 (22)	66 (21)	0,3
Saúde geral	64 (20)	60 (27)	0,5

Valores expressos em média (DP); *p obtido através do teste t-Student

5.7 Segurança do Estudo

Não houve complicações dos testes realizados pelos pacientes no protocolo de estudo (função pulmonar estática, teste de caminhada de 6 minutos e polissonografia). Não houve complicações cardiovasculares relacionadas aos testes e apesar da disponibilidade de médicos e equipamentos de ressuscitação cardiopulmonar nos laboratórios de função pulmonar e sono eles não foram acionados.

VI - Discussão

Considerando o sono como um potencial período de estresse fisiológico produtor de hipoxemia, nosso estudo foi o primeiro a evidenciar dessaturação da hemoglobina durante o sono nas pacientes com LAM.

Funcionalmente, a LAM caracteriza-se por gerar um padrão ventilatório obstrutivo associado à redução progressiva da DL_{CO} [3]. Essas alterações funcionais surgem, em grande parte, devido aos fenômenos anatomopatológicos que se processam na arquitetura pulmonar. A proliferação de células musculares lisas no eixo peribroncovascular associada ao desbalanço no equilíbrio das metaloproteinases e antimetalooproteinases pulmonares resultam em destruição da matriz extracelular que sustenta o interstício pulmonar. Dessa maneira surgem os cistos que caracterizam a doença (Figura 9). Progressivamente, além de se romperem e causarem pneumotórax, os cistos vão substituindo o parênquima, diminuindo a área de troca, e levando a um processo de hiperinsuflação pulmonar, com aumento do volume residual e da relação com a capacidade pulmonar total.

Figura 9 – Proliferação de células musculares lisas na região peribroncovascular

Essas alterações histológicas e funcionais já foram avaliadas previamente por Kitaichi *et al* ^[33], num estudo com 46 pacientes com LAM no Japão, Coréia e Taiwan. Nesse trabalho verificou-se que as pacientes que apresentavam maior obstrução ao diagnóstico com queda da relação VEF₁/CVF, maior represamento aéreo (aumento da relação VR/CPT) e um padrão mais cístico e menos muscular na histologia evoluíram com prognóstico mais reservado.

Numa abordagem diferente, Taveira da Silva *et al.* ^[7] avaliaram o comportamento de 217 pacientes com LAM ao teste ergoespirométrico. Verificaram que das 162 pacientes que apresentaram redução do consumo máximo de oxigênio (V'O₂ máximo), 33% apresentaram dessaturação da hemoglobina, expressa por uma queda igual ou superior a 4 pontos percentuais (4%).

A ocorrência de dessaturação durante o esforço físico foi correlacionada com diminuição da sobrevida em pacientes com doenças intersticiais no estudo de Lama *et al.* ^[8]. Neste, 83 pacientes com pneumonia intersticial usual (UIP) e 22 pacientes com pneumonia intersticial não específica (NSIP) foram avaliados pelo teste de caminhada de 6 minutos. Todos os pacientes que apresentaram dessaturação ao TC6M demonstraram aumento da mortalidade. No grupo de UIP a dessaturação foi uma variável com risco relativo de morte de 4,2 mesmo após ajuste para parâmetros como idade, sexo, CVF, VEF₁, DL_{CO}, saturação de repouso e tabagismo.

Nossa população de pacientes com LAM apresentou uma mediana de queda da SpO₂ durante o TC6M de sete pontos percentuais. Contudo, a mediana do nível de SpO₂ mínima durante o sono foi bastante inferior àquela apresentada

no TC6M (83% x 90%), sugerindo que a dessaturação durante o esforço seja sintoma limitado, diferentemente do que ocorre durante o sono. Além disso, a mediana de tempo durante o sono com SpO_2 inferior a 90% foi de duas horas e vinte e cinco minutos, sendo que em alguns casos esse tempo foi superior a 70% do tempo total de sono.

A partir da comprovação da dessaturação durante o sono e da análise desse fenômeno frente às variáveis da prova de função pulmonar e do exercício, verificamos que houve uma significativa correlação entre a queda noturna da SpO_2 e os resultados encontrados de deterioração da DL_{CO} , CVF, VEF_1 e dessaturação no TC6M.

O VEF_1 e sua velocidade de queda ao longo dos anos têm sido as principais variáveis utilizadas para seguimento ambulatorial das pacientes com LAM. Ambas têm servido como parâmetros de estratificação da gravidade e de avaliação da resposta terapêutica nas grandes séries de caso publicadas na literatura médica, como nos 50 casos da série britânica ^[1] e nos 230 casos do NIH ^[4]. Assim como o VEF_1 , a DL_{CO} também tem sido utilizada como parâmetro de acompanhamento da deterioração funcional das pacientes. Contudo, essas séries demonstraram que avaliações rotineiras do comportamento da dessaturação da hemoglobina tanto no exercício, mas principalmente durante o sono não são contempladas no seguimento dessas pacientes e que as alterações da prova de função pulmonar não são utilizadas em modelos para prever a ocorrência de hipoxemia durante o sono. Entre nossas vinte e uma pacientes, seis apresentavam valores espirométricos dentro da normalidade e mesmo assim tiveram dessaturação durante o sono com mediana de queda da SpO_2 de sete

pontos percentuais. De acordo com Gries RE and Brooks LJ ^[55] esperar-se-ia uma SpO₂ média de 96,5% em adultos normais durante o sono, oito pontos percentuais superior ao valor encontrado entre nossas pacientes.

A ocorrência de hipoxemia crônica, como aquela observada durante o sono, pode estar relacionada ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar, principalmente através do aumento da resistência pré-vascular que ocorre pelo bloqueio dos canais de potássio e aumento do influxo celular de íons de cálcio, assim como o desbalanço na ação de serotonina e endotelina ^[57,58,59]. Em nossa população, os resultados de 17 pacientes que realizaram ecocardiograma transtorácico mostraram a presença de hipertensão pulmonar (PSVD > 35 mmHg) em cinco pacientes. O ecocardiograma apresenta uma sensibilidade superior a 70% na detecção de hipertensão pulmonar quando a pesquisa e quantificação de refluxo tricúspide são realizadas por observador experiente. A ocorrência de hipertensão pulmonar durante o sono já tem sido detectada em pacientes com DPOC ^[60,61], além de associada à *cor pulmonale* nos pacientes com hipoxemia crônica com PaO₂ inferior a 55 mmHg em repouso. As implicações clínicas da hipoxemia durante o sono, contudo, ainda não estão definidas nos pacientes com DPOC, assim como, nas pacientes com LAM. O acompanhamento da evolução clínica desses grupos de pacientes é essencial para determinação da repercussão funcional da hipoxemia noturna na progressão da doença.

Por fim, todos os domínios do questionário SF-36 demonstraram deterioração na qualidade de vida relacionada à saúde. Apesar de não mostrarem relação direta com a ocorrência de hipoxemia noturna segundo o teste estatístico,

de maneira geral, os domínios relacionados às limitações físicas e emocionais estavam particularmente reduzidas nessas pacientes com hipoxemia noturna.

Alterações fisiológicas e hipoxemia durante o sono

As provas de função pulmonar geralmente revelam um padrão obstrutivo ou misto nas pacientes com LAM, sendo bastante freqüente a identificação de represamento aéreo, expresso através do aumento da relação VR/CPT, fato que também verificamos em nosso grupo de vinte e uma pacientes. O represamento aéreo, apesar de poder explicar parte da dessaturação relacionada ao sono através da acentuação da queda da CI e das alterações da relação ventilação / perfusão relacionadas ao decúbito, certamente não explica a ocorrência de dessaturação nas pacientes com função pulmonar normal.

O sono humano é dividido em dois estágios maiores a partir da presença ou ausência dos movimentos oculares rápidos (REM) e assim, classificado em sono REM e não REM (NREM) cada um com características fisiológicas distintas. A ventilação alveolar, em geral, reduz-se da vigília até os estágios iniciais do sono NREM (S1 e S2) e é acompanhada de uma elevação da PaCO_2 de 2 a 8 mmHg. Isso ocorre apesar de uma queda do metabolismo basal cujo resultado é a diminuição de 10 a 30% na produção de CO_2 . Essa queda na ventilação ocorre em função de pequenas reduções no volume corrente, em parte pelo decúbito e mais diretamente em função da queda do tônus muscular. A hipotonia muscular do sono manifesta-se de forma progressiva dos estágios S1 e S2 até o sono de ondas lentas (S3 e S4) e atinge o clímax de hipotonia durante o sono REM. Essa hipoventilação associada à queda da CI resulta em hipoxemia mais grave,

especialmente durante os *clusters* de movimentos oculares rápidos. Em nosso estudo verificamos que as pacientes apresentavam acentuação dos momentos de hipoxemia durante o sono REM, associados ao aumento dos episódios de hipopnéia. Estes, contudo, estavam mais relacionados a um quadro de hipoventilação do REM, do que propriamente a fenômenos obstrutivos, já que não se detectou alteração nos sensores de ronco (Figuras 10 a 13).

Figura 10 - Polissonografia durante fase de vigília com paciente em decúbito supino. Expansibilidade preservada a cinta torácica.

Figura 11 - Polissografia durante estágio 4. Cinta torácica mostra regularidade das incursões respiratórias e comportamento normal da saturação de hemoglobina, sem dessaturação

Figura 12 - Hipopnéia (setas) caracterizada por redução da excursão torácica seguida por dessaturação durante o sono REM. Fenômeno não acompanhado por roncos ou despertares

Figura 13 - Hipnograma e holter de oximetria evidenciando redução progressiva dasaturação de hemoglobina ao longo da noite principalmente durante períodos de sono REM.

General SpO2

Além dos fenômenos relacionados à hipoventilação alveolar, a hipotonia acentuada que ocorre durante o sono REM pode proporcionar o aumento da ocorrência de fenômenos obstrutivos nas vias aéreas altas, especialmente entre mulheres que se encontram no período após a menopausa ^[56].

O estrogênio é um hormônio estimulante do centro respiratório e protetor quanto à distribuição de gordura centrípeta, porém encontrava-se em níveis suprimidos devido ao uso de análogo GnRH como parte do tratamento usual das pacientes, o que poderia resultar em aumento do índice de apnéia-hipopnéia. Em nossa população de 21 pacientes com LAM, contudo, não se verificou aumento do IAH, além de verificar-se a preservação da eficiência do sono mesmo em pacientes que apresentavam quedas da saturação de hemoglobina para níveis inferiores a 80%. Essa última observação é corroborada pelo índice normal obtido através da escala de sonolência de Epworth.

Alterações fisiológicas e hipoxemia durante o TC6M

O teste de caminhada de 6 minutos representa um esforço sub-máximo realizado pelas pacientes e tende a correlacionar-se melhor com o grau de dificuldade das atividades realizadas no cotidiano quando comparado ao teste ergoespirométrico. A dessaturação apresentada pelas pacientes (19 / 21) representa a integração de fenômenos fisiológicos que se processam durante o esforço. Destacam-se entre esses fenômenos a alteração na relação ventilação / perfusão causada principalmente pela redução da DL_{CO} e o provável processo de hiperinsuflação dinâmica que essas pacientes podem apresentar.

A hiperinsuflação dinâmica já foi avaliada em pacientes com DPOC e pneumopatias intersticiais (O'Donnell *et al.* ^[62]) e nestes últimos a relação volume corrente/capacidade inspiratória (VT/CI) foi o principal fator independente para determinação da intensidade de dispnéia. A população com LAM apresenta uma combinação de alterações intersticiais que resultam em comprometimento da pequena via aérea, e assim levam à obstrução. A taquipnéia induzida pelo esforço pode associar-se a um processo de represamento aéreo que culmina com a queda da CI e leva conseqüentemente a aumento proporcional do volume residual (Figuras 14 e 15).

Figura 14 - Unidades alveolares e curvas fluxo volume em indivíduos normais e com DPOC - O'Donnell 2006

PI – pressão de recolhimento alveolar; V' : fluxo; Flow: fluxo; V'_{max} : fluxo máximo:
 IC: capacidade inspiratória; rest:repouso; exercise: exercício

Figura 15 – Aumento do volume pulmonar expiratório final no repouso e durante o exercício em paciente com DPOC (b) em relação controle normal

(a)

Rest EELV – volume pulmonar expiratório final no repouso; Exercise EELV: volume pulmonar expiratório final no exercício; RV – volume residual; $\Delta EELV$ – variação volume pulmonar expiratório final; ΔP : variação de pressão; ΔV : variação de volume; IRV: volume de reserva inspiratório; TLC: capacidade pulmonar total. O'Donnell D.E 2006.

Limitações do Estudo

A generalização externa de nossos resultados pode ser dificultada pelo pequeno número de pacientes avaliadas e pela própria heterogeneidade de nossa população. Contudo, como lidamos com uma enfermidade rara acreditamos que as limitações funcionais de nossas pacientes reflitam de maneira geral as limitações de qualquer paciente com LAM com características semelhantes.

Outra limitação encontrada foi a impossibilidade de mensuração do CO₂ exalado durante ao sono de forma a corroborar a hipótese de hipoventilação alveolar durante os *bursts* de movimentos oculares no sono REM e em outros episódios de hipoventilação durante o sono. O uso de uma cânula nasal para captação de CO₂ exalado foi desconsiderado pelo desconforto às pacientes, que já utilizariam as cânulas de termistor e detector de fluxo nasal.

Por fim a realização de ecocardiogramas transtorácicos por examinadores diferentes em centros e equipamentos distintos pode ter alterado os resultados de detecção e estimativa da ocorrência de hipertensão pulmonar nas pacientes avaliadas.

Implicações terapêuticas e perspectivas

A partir da detecção da ocorrência de hipoxemia durante o sono por longos períodos surge o questionamento quanto ao tratamento dessa condição com oxigênio suplementar. A maioria dos períodos de hipoxemia ocorreu durante os períodos de sono profundo e sono REM, associados à redução do tônus muscular e provavelmente decorrente da hipoventilação alveolar, sem episódios obstrutivos associados. Como a hipoxemia sustentada correlaciona-se com o surgimento de

hipertensão pulmonar, acreditamos que as pacientes com SpO₂ abaixo de 90% durante o sono devem receber O₂ suplementar. A ausência de apnéia obstrutiva, assim como a possibilidade de pneumotórax associado ao uso de pressão positiva no caso de uma doença cística que cursa com pneumotórax como parte de sua apresentação clínica, praticamente proscree o uso de dispositivos de ventilação não invasiva nessas pacientes.

Além da abordagem da hipoxemia durante o sono, a avaliação dos mecanismos de dessaturação durante o esforço, como a possibilidade de ocorrência de hiperinsuflação dinâmica, constitui-se em questão que necessita ser estudada a fim de aprimorarmos os conhecimentos fisiopatológicos e conseqüentemente os cuidados das pacientes com LAM.

VII Conclusão

Em nosso estudo comprovamos pela primeira vez que a dessaturação da hemoglobina ocorre durante o sono em pacientes com LAM.

Houve correlação da dessaturação durante o sono com parâmetros de deterioração da função pulmonar e a dessaturação durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6M), porém ela ocorreu mesmo em pacientes com parâmetros de função pulmonar normal ou apenas alterações leves e foi mais intensa e mantida durante o sono em relação ao esforço físico.

Hipertensão pulmonar foi detectada através do ecocardiograma transtorácico em 5 de 17 pacientes.

A deterioração da qualidade de vida em relação aos aspectos relacionados à saúde foi verificada pela redução nos escores de todos os domínios do questionário SF-36. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, as pacientes com hipoxemia noturna apresentaram uma redução mais intensa nos escores relacionados às limitações físicas e emocionais.

VIII Referências bibliográficas

- 1- Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052-1057.
- 2- Urban T, Lazor R, Lacronique J, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis – a study of 69 patients. *Medicine* 1999; 78: 321-27.
- 3- Kelly J, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Am J Med Sci* 2001; 321: 17-25.
- 4- Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JG, Brown KK, Chapman JT. The NHBLI Lymphangioleiomyomatosis Registry – Characteristics of 230 Patients at Enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173: 105–111.
- 5- Sullivan EJ. Lymphangioleiomyomatosis – a review. *Chest* 1998; 114: 1689-1711.
- 6- Taylor JR, Ryu J, Colby T, et al. Lymphangioleiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254-1260.
- 7- Taveira DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, et al. Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 168: 1427-1431.
- 8- Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic Value of Desaturation during a 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1084–1090.

- 9- Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PM, et al. Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:24-29
- 10- Douglas NJ. Nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1992; 13: 523-532
- 11- Mohsenin V. Sleep in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 109-116.
- 12- von Stössel E. Über musculare cirrose der lunge. *Beitr Klein Tuberk* 1937; 90: 432-42.
- 13- Rosendal T. A case of diffuse myomatosis and cyst formation in in the lung. *Acta Radiol* 1942; 23: 138-46.
- 14- Enterline HT, Roberts B. Lymphangiopericytoma. Case report of a previously undescribed tumor type. *Cancer* 1955; 8: 582-7.
- 15- Cornog JL, Enterline IIT. Lymphangioma, a benign lesion of chyliferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. *Cancer* 1966; 19: 1909-1930.
- 16- Brentani MM, Carvalho CRR, Saldiva PHN, et al. Steroid receptors in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1984; 85: 96-99.
- 17- Graham ML, Spelberg TC, Dines DE, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: with particular reference to steroid receptor assay studies and pathologic correlation. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 3-11.

- 18- Colley MII, Geppert E, Franklin WA. Immunohistochemical detection of steroid receptors in a pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 803-7.
- 19- Flores-Delgado G, Bringas P, Buckley S, Anderson KD, Warburton D. Non genomic action in human lung myofibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283: 661-7.
- 20- Glassberg MK, Elliot SJ, Fritz J, et al. Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangioleiomyomatosis via MMP-induced cell invasiveness. *J Clin Endocrin Metab* 2008; 93:1625-33.
- 21- McComarck F. Lymphangioleiomyomatosis – a clinical update. *Chest* 2008; 133: 507 – 516
- 22- Roach ES, Smith M, Huttenlocher P, et al. Report of the diagnostic criteria committee of the National Tuberous Sclerosis Association. *J. Child Neurol* 1992; 7: 221-4.
- 23- Smolarek TA, Wessner LL, McCormack Fx, et al. Evidence that lymphangioleiomyomatosis is caused by TSC 2 mutations: chromosome 16 p 13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangioleiomyomatosis. *Am J Hum Gent* 1998; 62: 810-15.
- 24- Kerr LA, Blute ML, Ryu J, et al. Renal angiomyolipoma in association with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: forme fruste of tuberous sclerosis? *Urology* 1993; 41: 440-444.

- 25- Maziak DE, Kesten S, Rappaport DC, et al. Extrathoracic angiomyolipomas in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 402-5.
- 26- Bernstein SM, Newell JD Jr., Adamczyk D, et al. How common are renal angiomyolipomas in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2138-2143.
- 27- Taylor JR, Ryu J, Colby T, et al. Lymphangioleiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254-1260.
- 28- Baldi S, Papotti M, Valente ML, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in postmenopausal women: report of two cases and review of the literature. *Eur Resp J* 1994; 7: 1013-6.
- 29- Zanella A, Toppan P, Nitti D, Lise M. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a case report in postmenopausal women treated with pleurodesis and progesterone (medroxyprogesterone acetate). *Tumori* 1996; 82: 96-8.
- 30- Yockey CC, Riepe RE, Ryan K. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis complicated by pregnancy. *Kans Med* 1986; 87: 277-8, 293.
- 31- Shen A, Iseman MD, Waldron JA, et al. Exacerbation of pulmonary LAM by exogenous estrogens. *Chest* 1987; 91: 782-5.

- 32- Wahedna I, Cooper S, Williams J, et al. Relation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis to use of oral contraceptive pill and fertility in the UK: a national case control study. *Thorax* 1994; 49: 910-914.
- 33- Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, et al. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients, including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527-533.
- 34- McCarthy KS Jr., Mossler JA, McLelland R, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J Med* 1980; 303: 1461-5.
- 35- Eliasson All, Phillips YY, Tenholder MF. Treatment of lymphangioleiomyomatosis: a meta-analysis. *Chest* 1989; 96: 1352-1355.
- 36- Urban T, Kuttan F, Gompel A, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: follow-up and long term outcome with antiestrogen therapy: a report of eight cases. *Chest* 1992; 102: 472-476.
- 37- Rossi GA, Balbi B, Oddera S, et al. Response to treatment with an analog of the luteinizing-releasing-hormone in a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 174-176.
- 38- Radermecker M, Corhay JL, Radermecker M. Failure of buserelin-induced medical castration to control pulmonary lymphangioleiomyomatosis in two patients. *Chest* 1992; 101: 1724-26.

- 39- De la Fuente J, Páramo C, Román F, et al. Lymphangioleiomyomatosis: unsuccessful treatment with luteinizing-hormone-releasing hormone analogs (letter). *N Engl J Med* 1993; 2: 377-8.
- 40- Desurmont S, Bauters C, Copin MC, et al. Traitment de la lymphangioleiomyomatose pulmonaire par un agoniste du GnRH. *Rev Mal Resp* 1996; 13: 300-4.
- 41- Medeiros Jr P, Kairalla RA, Pereira CAC, Lopes RI, Chaves CN et al. GnRh analogs x progesterone: lung function evolution in in two treatment cohorts groups in lymphangioleiomyomatosis (LAM) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A953.
- 42- Harari S, Cassandro R, Chiodini J, Taveira-DaSilva A M, Moss J. Effect of a Gonadotrophin-Releasing Hormone Analog on Lung function in Lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2008; 133: 448 – 454.
- 43- Diretrizes Para Testes de Função Pulmonar. *J.Pneumol* 2002; 28 Supl 3.
- 44- Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 725-34.
- 45- Neder JA, Andreoni S, Peres C and Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 729-737.

- 46- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485–491.
- 47- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale: Epworth questionnaire. *Sleep* 1991; 14: 540-5.
- 48- Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM and Lorezi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest* 2007; 131: 1379-86.
- 49- ATS Statement: Guidelines for Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
- 50- Paul L. Enright and Duane L. Sherril. Reference Equations for the Six-Minute Walk Test in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384-1387.
- 51- Diretrizes para Indicações e Utilização da Ecocardiografia na Prática Clínica. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82: 11-34.
- 52- Normatização dos Equipamentos e Técnicas de Exame para Realização de Exames Ecocardiográficos. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82: 1-10.
- 53- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rer. Bras Reumatol* 1998; 39:143-150.

- 54- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36 short form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483.
- 55- Gries RE and Brooks LJ. Normal oxyhemoglobin saturation during sleep. *Chest* 1996; 110: 1489-1492.
- 56- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608–613.
- 57- Farber HW and Loscalzo J. Mechanisms of Disease – Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655-65.
- 58- Marcos E, Adnot S, Pham MH, et al. Serotonin Transporter Inhibitors Protect against Hypoxic Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 487–493.
- 59- Moore-Gillon JC, Cameron IR. Right ventricular hypertrophy and polycythemia in rats after intermittent exposure to hypoxia. *Clin Sci (Lond)* 1985; 69: 595-9.
- 60- Boysen PG, Block AJ, Wynne JW, Hunt LA, Flick MR. Nocturnal pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979; 76: 536-42.
- 61- Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 710-4.

- 62- O'Donnell DE and Laveneziana P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. Eur Respir Rev 2006; 15: 61-67.

Anexos

Dados de função pulmonar das 21 pacientes com LAM

N	CVF	% CVF	VEF1	% VEF1	VEF1 / CVF	CPT	% CPT	VR	% VR	%VR/ CPT	DLCO	%DLCO	%DLCO/ VA
1	2,85	99	2,39	98	0,84	4,1	97	1,4	101	102	16,01	65,51	83
2	3,47	106	2,09	82	0,6	5,25	107	1,77	94	88	11,02	43,72	53
3	2,64	102	2,17	97	0,82	4,16	109	1,35	107	94	19,11	81,18	108
4	3,23	116	2,51	104	0,78	4,73	101	1,45	94	93	10,33	41,98	54
5	2,97	102	2,5	115	0,84	4,95	112	1,75	114	101	18	74,61	
6	2,57	73	2,27	75	0,88	4,52	89	1,75	113	129	17,8	65,48	132
7	3,46	84	3,16	90	0,91	4,9	82	1,38	75	103	21,7	73,27	114
8	3,52	88	2,81	89	0,8	5,65	97	2,12	117	121	25,69	93,93	120
9	2,9	99	1,51	60	0,52	3,54	130	2,76	196	143	9,35	37,74	43
10	2,61	79	0,78	30	0,3	6,61	136	3,97	260	191	6,0	23,4	26
11	1,6	55	0,82	35	0,51						3,5	13,97	23
12	2,55	81	1,09	45	0,43	4,86	106	2,33	161	152	7,94	31,92	35
13	2,63	94	2,01	83	0,77	4,12	94	1,41	97	99	13,47	54,48	77
14	2,42	76	1,96	76	0,81	3,83	75	1,34	70	92	9,7	38,19	38
15	2,86	76	1,23	41	0,43	5,06	97	2,31	134	138	6,8	25,7	39
16	2,47	77	1,67	62	0,68	4,4	91	1,95	122	135	12,94	49,91	78
17	2,19	73	0,66	26	0,3	4,8	107	2,83	190	174	4,17	16,56	24
18	3,1	100	2,31	99	0,74	5,44	113	2,22	130	113	14,91	59,76	72
19	1,81	57	0,51	20	0,28	7,1	150	4,9	276	187	2,12	8,65	86
20	2,8	93	1,34	53	0,47	4,83	108	2,06	139	128	20,01	77,01	44
21	2,36	63	1,17	36	0,5	6,96	135	4,28	294	62	6,3	23	24
M													
#	2,8	87,7	1,94	72,6	0,67	4,76	105	1,98	127	121	12,7	49,5	65,8
Dp													
#	0,39	15,36	0,7	27,58	0,2	0,74	15,4	0,7	48	30,3	6,18	23,1	35,7
M*	2,85	86	2,09	79	0,77	4,8	101	1,76	114	113	11,9	46,8	54
IQ													
*1	2,57	76,3	1,51	48,75	0,52	4,16	94	1,4	97	99	8,3	33	38
IQ													
*2	3,1	99	2,39	95,3	0,82	5,06	109	2,24	134	138	17,4	65	83

Abreviações: L: litro; VR/CPT = razão entre volume residual e capacidade pulmonar total (percentual); VEF₁/CVF = razão entre volume expirado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (percentual); DL_{CO} = capacidade difusão monóxido de carbono (ml/min/mmHg); DL_{CO}/VA = razão entre DL_{CO} e volume alveolar (ml/min/mmHg/L); CI – capacidade inspiratória; # Média / DP, * Mediana / IIQ

Dados do teste de caminhada de 6 minutos das 21 pacientes com LAM

N	SpO ₂ inicial	SpO ₂ final	Delta SpO ₂	Borg D inicial	Borg D final	Borg P inicial	Borg P final	FCi	FCf	D(m)	%D Predita
1	98	91	7	0,5	5	0	1	81	95	300	49,96
2	94	82	12	1	4	0	1	80	102	432	61,45
3	97	97	0	0	0,5	0	0	75	102	510	90,16
4	97	95	2	0	3	0	1	78	83	482	82,9
5	98	95	3	0	3	0	0,5	69	98	460	90,76
6	98	91	7	1	5	0	2	77	151	411	59,75
7	98	98	0	0	0	0	0	93	119	579	76
8	98	96	2	0	2	0	0	106	127	433	64,93
9	96	84	12	0	3	0	1	73	114	472	72,02
10	93	75	18	1	10	0	4	78	126	185	33,33
11	91	73	18	0	8	0	4	87	119	330	70,24
12	95	82	13	0	2	0	0	116	141	434	70,44
13	97	90	7	0	3	0	1	62	98	545	89,46
14	96	91	5	0	4	0	0	98	127	505	92,69
15	94	75	19	0,5	2	0	0	113	132	501	79,63
16	95	88	7	0	2	0	0,5	90	120	504	80,26
17	87	67	20	0	8	0	4	60	90	333	52,5
18	94	92	2	0	0	0	1	61	101	413	80,37
19	90	66	24	0	3	0	2	113	132	468	81,06
20	92	82	10	0	3	2	2	69	105	458	75,06
21	83	70	13	0	5	0	0	88	98	270	38,34
M [#]	95,3	86,7	9,6	0,2	3,6	0	1,2	83,2	113,6	434,9	71
Dp [#]	2,9	9,3	7,2	0,4	2,62	0	1,4	16,8	18,6	97	16,8
Méd*	96	90,5	7	0	3	0	1	79	116,5	447	75,5
IQ1*	94	82	2,75	0	2	0	0	73,5	98,8	411,5	64,1
IQ2*	97,8	94,3	14,3	0,25	4,5	0	1,5	92,3	126,8	503,3	81,5

SpO₂: saturação da hemoglobina pelo oxigênio; Delta SpO₂: SpO₂ final – SpO₂ inicial;

Borg: Escala de dispnéia de Borg; FCi: frequência cardíaca inicial; FCf: frequência

cardíaca final; D(m): distância caminhada em metros; %D Predita: percentual da distância caminha em relação a distância predita pela equação de Enright 1998.

Média / DP, * Mediana / IIQ

Dados da polissonografia das 21 pacientes com LAM

N	Berlim	Epworth	TTS	Efic. sono	Lat. sono	Lat REM	Desp.	S1	S2	S3	S4	REM
1	1	18	430,3	90,2	9,4	98	9	14,7	49	5,8	14	16,5
2	0	5	528	66,8	19	51,5	11	1,2	68,1	3,6	7,3	19,8
3	0	13	432	89,5	3,3	52,5	10	2,2	64,8	3,2	10,3	19,4
4	0	17	369,5	86,9	16,8	125,5	15	3,1	69	3,5	13,7	10,7
5	1	3	432	96,8	12,4	104	8	19,7	61,2	11	2,2	5,9
6	0	4	428	85,6	14,2	132,5	15	13,3	50	3	15,5	18,1
7	0	5	402	92,5	1	182,5	12	6,5	62,9	2,7	14,8	13,1
8	0	2	416,9	88	21,9	226	18	4,9	80,8	2,7	3,1	8,4
9	0	6	352	85,5	5,5	170	12	16,3	58	6,3	9,9	9,5
10	1	10	446	88,7	9	184		7,2	68,8	2,9	2,9	18,2
11	0	10		90,6	20	163,5	16					
12	0	13	293	80,7	52,2	112,5	13	11	51,4	2,7	15,6	19,2
13	1	14	371,5	86,3	4,1	78	16	12,5	53,7	3,1	15,9	14,8
14	0	7	370	88,2	13,1	168	15	16,5	58,1	3,8	8,8	12,8
15	0	10	350	81,4	0	61,5	15	13,7	54,7	7,9	5,4	18,3
16	0	1	453,5	93,6	11,3	181,5	7	10	42,4	10,6	21,8	15,1
17	0	3	344,5	82,3	18,3	75	10	14,5	44,8	6,8	16,5	17,3
18	1	7	332	67,4	17,5	115,5	31	9,9	50	4,5	15,1	20,5
19	0	5	433	89,2	8,1	111,5	7	5,7	61,1	4,2	11,2	17,9
20	0	10	432	88	14	130	15	6	68	3	5	18
21	0	6	300	71	52	100	3	2,4	66,1	0,6	6,7	24,2
M [#]	0	8	395,8	85,2	15,4	124,9	12,9	9,6	59,1	4,6	10,8	15,9
D [#]												
p [#]		5	57,9	8	13,7	48,6	5,7	5,5	9,7	2,7	5,5	4,6
M [#]												
éd												
*	0	7	417	88	12,6	120,5	13	10	58,1	3,6	11,2	17,3
IQ												
1*		5	360,8	84,7	7,5	93	10	5,9	50,7	3	6,4	13
IQ												
2*		12	432	89,7	17,7	168,5	15	14,1	66,4	6,05	15,3	18,3

Belim: questionário de Berlim; Epworth: questionário de Epworth; TTS: tempo total de sono em minutos; Efic sono: Eficiência do sono (%); Lat.sono: latência sono em minutos; Lat.REM: latência sono REM em minutos; Desp: número total de despertares na polissonografia; S1: estágio 1 sono; S2: estágio 2 sono; S3: estágio 3 sono; S4: estágio 4 sono; REM: estágio REM sono

Média / DP, * Mediana / IIQ

Dados da polissonografia das 21 pacientes com LAM

N	IAH PSG	IAH REM	SpO ₂ Acordada sentada	SpO ₂ inicial Acordada deitada	SpO ₂ menor ao sono	Delta SpO ₂ ao sono	SpO ₂ média REM	SpO ₂ média NREM	TTS SpO ₂ < 90%	%TTS SpO ₂ < 90%
1	1,4	0	98	96	91	5	98	95,7	0	0
2	18	40,9	94	93	74	20	93	95	13,5	0
3	0	0	97	92	87	5	92,8	92,4	0	0
4	1,5	0	97	94	90	4	93,1	92,8	0	0
5	5,1	11,8	98	94	84	10	93	94,1	2,6	0,6
6	1,4	3,1	98	96	90	6	95,3	95	0	0
7	0,1	1,1	98	97	90	7	96,7	96,2	0	0
8	2,3	3,9	98	95,4	89	6,4	95,2	95,2	0	0
9	1,5	7	96	90	83	7	88,6	89,1	197	56
10	0,5	1,4	93	91	81	10	87,2	89,7	145	42
11	3,1	5	91	91	72	19	68	71	421	100
12	3,1	15,9	95	90	85	5	89,6	90,5	59,7	20,4
13	1,3	3,3	97	91	82	9	88,2	89,2	187,7	50,5
14	2,3	15,2	96	90	83	7	88,3	88,8	273	73,8
15	7,5	22,5	94	83,1	75	19	81	83,5	349,9	100
16	4,4	24,5	95	92	82	10	87,9	89,4	248,7	54,8
17	1,7	1	87	86	81	5	85,1	86,5	341,7	100
18	10,1	47,6	94	92	81	11	87,8	89,3	205	61,6
19	10,4	51,1	90	92,1	77	15,1	89,3	92,1	40,2	9,3
20	0	1,5	92	93	81	12	89	91	167,5	34,4
21	1,6	9,2	82	82	72	10	72	74	423	100
M [#]	3,6	12,7	95,3	91,9	83,3	9,2	88,5	89,5	135,8	36,7
Dp [#]	4,4	16	2,9	3,5	5,7	5,1	7,4	6,5	145,8	39
Méd*	2	5	96	92	83	7	89,3	90,5	102,4	31,2
IQ1*	1,4	1,3	94	90,3	81	5,3	87,9	89,2	0	0
IQ2*	4,1	19,2	97,8	94	88,5	10	93,1	94,6	237,8	60,2

IAH PSG: índice de apnéia-hipopnéia na polissonografia; IAH REM: índice de apnéia-

hipopnéia durante o estágio REM; SpO₂: saturação da hemoglobina pelo oxigênio; Delta

SpO₂ sono: SpO₂ menor ao sono – SpO₂ inicial na polissonografia

Média / DP, * Mediana / IIQ

Dados do questionário de qualidade de vida de aspectos relacionados à

Saúde – SF-36 das 21 pacientes

N	Func. Físico	Lim. Saúde Física	Lim. Prob. emocionais	Energia / Fadiga	Bem-estar emocional	Func. social	Dor	Saúde Geral
1	50	50	0	45	40	62,5	35	20
2	100	100	100	93	76	75	90	75
3	40	0	33	55	64	37,5	45	75
4	60	100	100	85	88	100	90	95
5	66	50	33	55	68	50	65	30
6	40	100	66	70	76	62,5	67,5	75
7	70	25	100	60	72	75	67,5	50
8	55	100	100	80	92	87,5	67,5	65
9	75	25	0	75	76	75	57,5	90
10	55	0	33	70	75	37,5	45	50
11	45	25	33	65	88	75	100	65
12	35	0	0	75	72	87,5	77,5	60
13	80	100	0	60	60	50	90	75
14	70	25	33	65	64	50	90	70
15	70	100	100	85	92	100	100	75
16	25	0	0	50	52	32,5	67,5	15
17	35	25	33	55	58	100	45	80
18	70	100	100	80	64	87,5	100	80
19	35	0	0	65	84	50	47,5	45
20	50	50	0	45	40	62,5	35	20
21	100	100	100	93	76	75	90	75

Func: funcionamento; Lim:limitação; Prob:problemas