

Marcelo Palmeira Rodrigues

ALTERAÇÕES DA ESTRUTURA E FUNÇÃO
RESPIRATÓRIAS DURANTE A VIGÍLIA E O SONO NA
ACROMEGALIA

Brasília, 2006

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE MEDICINA

TESE DE DOUTORADO

ALTERAÇÕES DA ESTRUTURA E FUNÇÃO RESPIRATÓRIAS DURANTE A
VIGÍLIA E O SONO NA ACROMEGALIA

Tese apresentada no curso de Pós-
Graduação em Ciências Médicas
como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Doutor

Aluno: Marcelo Palmeira Rodrigues

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas

Ficha catalográfica

RODRIGUES, Marcelo Palmeira

Alterações da estrutura e função respiratórias durante a vigília e o sono na acromegalia / Marcelo Palmeira Rodrigues. Brasília, UnB, Faculdade de Medicina, 2006.

xiv, 71 p, il

Tese (Doutorado) – Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, 2006.

1. Acromegalia. 2. Apnéia do sono. 3. Patogênese. 4. Testes de função respiratória. 5. Tomografia computadorizada. 6. Modelos logísticos. 7. Sinais e sintomas. 8. Medicina – Tese. I Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina – UnB.

A Nelson e Maria Amália

AGRADECIMENTOS

- Ao Professor Carlos Alberto de Assis Viegas pela paciência fraterna, pelo envolvimento em todos os momentos deste estudo
- Ao Professor César Augusto Melo e Silva, cujo exemplo foi fundamental para a retomada dos sonhos
- Aos professores Luciana Ansanelli Naves e Luiz Augusto Casulari, incentivadores em todo momento
- Ao Professor José Nogueira de Aguiar Júnior pela convivência amigável e inspiradora
- Ao Professor Paulo Tavares pela acolhida afetuosa em Brasília
- A Ana Paula Lopes Wanderley, Antônio Côrte Wanderley, Denise Vieira de Souza, Ester do Carmo Silva, Gabriel Magalhães Nunes Guimarães, Maria de Jesus Madalena, Mirian Gonçalves Morbeck, Dr. Rodrigo Storck Carvalho e Tatiane Chaves dos Santos, todos profundamente solícitos
- A Renata Rodrigues de Araújo, Dr. Wagner Diniz de Paula e Dra. Márcia Andréia Teixeira de Holanda Cabral, pacientemente envolvidos na realização deste estudo
- Ao Dr. Jefferson Guimarães de Resende e Dr. Rogério Carvalho Toledo, pelo apoio
- A todos os pacientes que participaram deste estudo
- A minha família, especialmente a Paula, por todo carinho recebido

Por Nelson Palmeira

Nelson Soares Palmeira

Hermeto Pascoal

Tenor Sax

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS E TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
RESUMO	xi
ABSTRAC.....	xiii
INTRODUÇÃO.....	01
OBJETIVOS.....	07
MÉTODOS.....	09
Delineamento do estudo	10
Pacientes.....	10
Ética.....	12
Exame funcional respiratório.....	12
Exame radiológico.....	16
Análise dos dados	20
RESULTADOS	23
DISCUSSÃO.....	46
CONCLUSÕES.....	61
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
ANEXOS.....	69

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Tabela 1.....	26	Figura 1.....	18
Tabela 2.....	27	Figura 2.....	19
Tabela 3.....	28	Figura 3.....	19
Tabela 4.....	29	Figura 4.....	20
Tabela 5.....	30	Figura 5.....	31
Tabela 6.....	33	Figura 6.....	38
Tabela 7.....	34	Figura 7.....	39
Tabela 8.....	35	Figura 8.....	41
Tabela 9.....	36	Figura 9.....	42
Tabela 10.....	37	Figura 10.....	43
Tabela 11.....	37		
Tabela 12.....	44		
Tabela 13.....	45		

LISTA DE ABREVIATURAS

GH: hormônio de crescimento

IGF-I: fator de crescimento insulina-símile 1

ULNV: percentual de IGF-I acima do limite superior da normalidade

IMC: índice de massa corporal

CEFALOMETRIA

ArF: área da faringe

ANB: ângulo com vértice no nasion e semi-retas passando pelos pontos subespinhal e supramentoniano

Cd-A: distância do côndilo da mandíbula ao ponto subespinhal (comprimento do maxilar superior)

Cd-Po: distância do côndilo da mandíbula ao pogônio (comprimento da mandíbula)

CL: comprimento da língua

CPM: comprimento do palato mole

DCP: diâmetro da coluna aérea posterior

EPM: espessura do palato mole

IPL: índice de parâmetros lineares

PMH: distância do plano mandibular ao osso hióide

MEDIDAS FUNCIONAIS

RESPIRATÓRIAS

CPT: capacidade pulmonar total

VR: volume residual

CRF: capacidade residual funcional

CVF: capacidade vital forçada

VEF₁: volume expirado forçado no 1º segundo

PFE: pico de fluxo expiratório

FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital

FEF_{50%}: fluxo expiratório forçado a 50% capacidade vital

FIF_{50%}: fluxo inspiratório forçado a 50% capacidade vital (durante a inspiração)

D_{LCO}: capacidade de difusão pelo monóxido de carbono

VA: volume alveolar

PaO₂: pressão parcial arterial de oxigênio

PaCO₂: pressão parcial arterial de gás carbônico

SpO₂: saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio

PEmaxCPT: pressão máxima expiratória ao nível da capacidade pulmonar total

PEmaxCRF: pressão máxima expiratória ao nível da capacidade residual funcional

PImaxCRF: pressão máxima inspiratória ao nível da capacidade residual funcional

PImaxVR: pressão máxima inspiratória ao nível do volume residual

ESTATÍSTICAS

RC: razão de chances

IC: intervalo de confiança

VP: verdadeiro positivo

VN: verdadeiro negativo

FP: falso positivo

FN: falso negativo

RV: razão de verossimilhança

P_{pos}: probabilidade pós-teste

P_{pre}: probabilidade pré-teste

O_{pre}: chance pré-teste

O_{pos}: chance pós-teste

ROC: curva de sensibilidade em função do complemento da especificidade

RESUMO

Introdução: Pacientes com acromegalia apresentam índice de mortalidade respiratória mais elevados que os encontrados na população. A hipoxemia secundária a apnéia do sono é comumente encontrada na acromegalia e parece ser a alteração sobre a qual se estabelece considerável morbidade e mortalidade. Este estudo pretende reconhecer sua presença a partir de dados clínicos, avaliar o peso relativo de fatores patogênicos na sua determinação e observar possíveis alterações da estrutura pulmonar, relacionando-as a testes funcionais respiratórios.

Métodos: Foram estudados transversalmente 36 pacientes com acromegalia, os quais foram submetidos a oximetria durante o sono e avaliados quanto à presença de roncos, a medida do índice de massa corporal (IMC), da circunferência do pescoço, da sonolência pela escala de Epworth. A hipoxemia durante o sono foi definida como mais de 5 episódios de dessaturação por hora. Também foram submetidos à tomografia do canal rinolaríngeo e do tórax, oximetria de esforço, espirometria e medidas dos volumes pulmonares, capacidade de difusão pelo monóxido de carbono (D_{LCO}) e pressões inspiratórias e expiratórias máximas. Foi constituído um grupo controle de 24 pacientes para comparações de achados na tomografia de tórax. Dosagens de GH e IGF-I e valores de ULNV foram obtidos de todos os pacientes. O índice de parâmetros lineares (IPL) foi criado para expressar o conjunto de anormalidades do aspecto crânio-facial. Foi construído um modelo de regressão logística para predição de hipoxemia durante o sono com variáveis indicadoras de obesidade, anormalidade crânio facial e de alteração hormonal, sendo seus coeficientes padronizados para observação de suas magnitudes relativas frente ao desfecho.

Resultados: A sensibilidade e especificidade para predizer hipoxemia durante o sono foram respectivamente: $IMC > 28,5 \text{ Kg/m}^2$ (71,4% e 60%); circunferência do pescoço $>44 \text{ cm}$ (28,6% e 95%); Epworth > 10 pontos (42,9% e 70%); roncos (92,9% e 35%). Se

presente circunferência do pescoço maior que 44 cm, a probabilidade de hipoxemia aumenta de 41% (pré-teste) para 80% (pós-teste). Se ausente este dado, a presença de dois ou três dos demais (ronco, Epworth > 10, IMC > 28,5 Kg/m²) eleva a probabilidade pós-teste para 62%, enquanto a presença de no máximo um deles é capaz de reduzir para 8%. O modelo construído se mostrou significativo ($p < 0,01$) e compreendeu as variáveis sexo, idade, IPL, IMC e ULNV. Na ausência das variáveis idade e sexo, a razão de chances do IPL (1,60) se mostrou pouco superior ao IMC (1,49) e a ULNV (1,40). Quando os dados foram controlados pela idade, a ULNV apresentou pouca alteração (1,49), porém o IPL (1,21) diminuiu muito e o IMC (2,18) aumentou muito. O peso relativo do IPL foi dependente da idade. A variável sexo não introduziu alterações de relevância nas demais. Comparado ao controle, não houve achados à tomografia em proporção significativa. Sete pacientes (21%) apresentaram hipoxemia, dos quais 6 apresentavam outras doenças pulmonares, 8 (22%) apresentaram distúrbio ventilatório, 5 dos quais com diagnósticos de outras doenças, 3 (8%) redução de pressão inspiratória e 5 (14%) de pressão expiratória máxima. Todos apresentaram D_{LCO} normal

Conclusões: Os achados clínicos avaliados permitem com alta probabilidade predizer ou não hipoxemia durante o sono na acromegalia. O aspecto crânio-facial, a obesidade e as alterações hormonais contribuem em magnitude similar para a hipoxemia durante o sono. As alterações funcionais pulmonares são explicáveis em grande parte por diagnósticos alternativos, não apresentando relação plausível com o aspecto da estrutura pulmonar.

ABSTRACT

Purposes: Patients with acromegaly have increased mortality due to respiratory disease when compared to whole population. Hypoxemia secondary to sleep apnea is commonly seen in patients with acromegaly, and this alteration apparently leads to considerable morbidity and mortality among such patients. This research has the objective of identifying hypoxemia based on clinical data, of knowing pathogenic factors proportion in its establishment and to realize pulmonary structure, connecting it to respiratory function tests.

Methods: We conducted a cross-sectional study of 36 patients with acromegaly, all of whom were submitted to nocturnal oximetry and evaluation of snoring, as well as to the determination of body mass index (BMI) and neck circumference. In addition, daytime sleepiness was evaluated using the Epworth Sleepiness Scale (ESS). In this study, sleep hypoxemia was defined as five or more episodes of desaturation per hour. They also were submitted to an upper airway and chest computerized tomography, spirometry, lung volumes measure, oximetry during exercise, diffusion capacity (D_{LCO}) and maximal inspiratory and expiratory pressure. A control group of 24 patients were used to compare chest tomography. Serum levels of GH, IGF-I and ULNV were obtained from all patients. An index that measure craniofacial abnormalities (CAI) was created, as well as a logistic regression model with standardized coefficients to predict hypoxemia using variables which represent obesity, craniofacial abnormalities and hormone dysfunction.

Results: The sensitivity and specificity of the various parameters in predicting such hypoxemia were, respectively, as follows: snoring (92.9% and 35%); BMI > 28.5 kg/m² (71.4% and 60%); neck circumference > 44 cm (28.6% and 95%); ESS score > 10 (42.9% and 70%). For patients with a neck circumference of more than 44 cm, the probability of sleep hypoxemia was found to increase from 41% (pre-test) to 80% (post-test). For patients

with a neck circumference of less than 44 cm, positivity for two or three of the other parameters (snoring, ESS score > 10 and BMI > 28.5 kg/m²) increased the post-test probability to 62%, whereas positivity for only one (or none) reduced post-test probability to 8%. A logistic model was shown to be significant (p<0,01) and was created with age, sex, BMI, CAI and ULNV. In the absence of age and sex, the CAI odds ratio (1,60) was a bit higher than BMI (1,49) and ULNV (1,40). When the data were controlled by age, ULNV remained almost the same (1,49), but the CAI decreased (1,21) and the BMI increased (2,18). The CAI's influence in sleeping hypoxemia was age dependent. Control by sex variable didn't change other variables significantly. There weren't any change in the chest tomography, when compared to control group. Seven patients (21%) showed awakening hypoxemia, although six of whom had another respiratory disease. Eight (22%) showed obstructive dysfunction, but five of whom had another respiratory disease. Three (8%) showed low inspiratory and five (14%) low maximal expiratory pressure. No one had an abnormal D_{LCO}.

Conclusions: We can conclude that the clinical parameters evaluated allowed us to predict, with considerable accuracy, whether or not sleep hypoxemia would occur in patients with acromegaly. Craniofacial abnormalities, obesity and hormone dysfunction contribute in a similar way to produce sleep hypoxemia. The majority of respiratory function disorders founded in these patients were explained by another disease than acromegaly and there isn't any relationship with lung structure.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A Acromegalia é afecção crônica resultante de secreção excessiva de hormônio do crescimento (*Growth Hormone* – GH), geralmente decorrente de um adenoma hipofisário. Esta condição implica importante aumento da morbidade e da mortalidade, sendo descritos acometimentos cardiovasculares, cerebrovasculares, respiratórios, além de aumento da incidência e da gravidade de neoplasias.¹

Quanto ao seu tratamento, sabe-se que há diversas formas: cirúrgico, radioterápico, radioterapia estereotáxica e farmacológico. Entre o último se destacam os agonistas dopaminérgicos, os análogos da somatostatina e os antagonistas de receptores do hormônio de crescimento.² Cada forma de tratamento apresenta limitações em suas capacidades de controle da doença, sendo comum utilização de tratamento combinado. Por outro lado, estas limitações também proporcionam o surgimento de casos não controlados ou com baixo índice de controle, porquanto permitindo maior nível de morbidade e mortalidade.

Quando estratificados por sexo e faixa etária, pacientes com acromegalia apresentam maiores índices de mortalidade respiratória. Em 1970, Wright et al³ relataram que pacientes portadores de acromegalia faleciam prematuramente e que a mortalidade atribuída a afecções respiratórias incidia 3 vezes mais freqüentemente do que seria esperado em toda população. Neste estudo retrospectivo não foi descrito o tipo de afecção respiratória responsável pelo óbito. Orme et al¹ encontraram risco relativo de mortalidade por afecções respiratórias de 1,85 comparado à população geral. Este risco aumenta para 2,32 quando o GH após tratamento permanece elevado, situado entre 2,5 ng/mL e 9,9 ng/mL.

Muitas são as anormalidades respiratórias descritas nos pacientes com acromegalia. Aumento dos volumes pulmonares foi inicialmente descrito por autores na década de

1970.⁴⁻⁶ A observação de desproporcionalidade entre capacidade de difusão do monóxido de carbono (D_{LCO}) e sua medida após correção pelo volume alveolar (VA), bem como à observação de normalidade das propriedades elásticas, conduziu à idéia de que o aumento volumétrico pulmonar se dava pelo aumento do tamanho alveolar.⁴

De Troyer et al ⁷, estudando pacientes com hipopituitarismo, todos com deficiência de GH vigente, e comparando-os com pacientes portadores de acromegalia, encontraram redução do volume pulmonar entre os primeiros. A complacência estática esteve reduzida ou aumentada, conforme o nível de GH foi deficiente ou excessivo, porém a complacência específica foi normal em ambos. Também não encontraram alterações de força muscular. Concluíram que o nível de GH está associado ao volume pulmonar, não se podendo determinar se por aumento do tamanho ou do número de alvéolos no pulmão.

Donnelly et al ⁸ propuseram que o aumento dos volumes pulmonares se devia ao crescimento do número de alvéolos, ao invés de seu tamanho. Os autores estudaram pacientes com acromegalia e os compararam com normais que apresentavam capacidade pulmonar total acima ou abaixo de 110% do valor de referência. Em ambos os grupos foram feitas mensurações dos volumes, da mecânica respiratória e da D_{LCO} durante o repouso e exercício.

Estes autores se apoiaram sobretudo nos dados de O`Brodovich et al, ⁹ os quais apontavam uma queda da razão D_{LCO} / VA em função do aumento da estatura em posição sentada ou mesmo em função do crescimento pulmonar de *per se*. Também se apoiaram nas conclusões de Haber et al ¹⁰ de que a distensibilidade pulmonar não está relacionada ao número de alvéolos, portanto só poderia estar vinculada ao seu tamanho. Sob esta óptica, a queda da razão D_{LCO} / VA e a normalidade da distensibilidade pulmonar encontradas neste estudo ⁸ apontariam para o crescimento do número de alvéolos e não do tamanho alveolar.

Posteriormente, Garcia-Rio et al ¹¹ observaram que o aumento da complacência pulmonar encontrado em pacientes com acromegalia era minimizado ou mesmo desaparecia após o controle hormonal. Este dado tornou improvável explicar o aumento dos volumes pulmonares com base em crescimento do número de alvéolos. Portanto, seria mais inteligível admitir aumento do tamanho alveolar.

Os volumes pulmonares estáticos dependem das propriedades elásticas do sistema respiratório e da força muscular. Iandelli et al ¹² encontraram que alguns pacientes com acromegalia apresentaram decréscimo na força muscular respiratória, embora a magnitude desta alteração não tenha se correlacionado de forma relevante com o aumento dos volumes pulmonares, tampouco com as medidas de pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO₂) e oxigênio (PaO₂).

Também foi observado aumento da resistência ao fluxo aéreo em pacientes com acromegalia. Redução dos fluxos a baixos volumes pulmonares, sugerindo comprometimento das pequenas vias aéreas,⁶ bem como franco distúrbio ventilatório obstrutivo em pacientes não fumantes com acromegalia.¹³ Por outro lado, o aumento da resistência da via aérea superior nestes pacientes ^{6;13} parece exercer papel fundamental no estabelecimento de síndrome de apnéia obstrutiva do sono nestes pacientes.

No que se refere às trocas gasosas, Luboshitzky et al ¹⁴ descreveram diversos graus de hipoxemia com aumento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio, sugerindo distúrbio da relação ventilação / perfusão. Este dado não foi observado por outros autores.^{11;12} Deve-se salientar, entretanto, que as amostras estudadas foram pequenas e não houve pesquisa de hipoxemia induzida pelo esforço ou de ocorrência durante o sono.

A despeito das alterações funcionais observadas, até hoje os pacientes com acromegalia não foram estudados quanto a possíveis alterações na estrutura pulmonar por

exame tomográfico. Apenas é relatada observação de alguns pacientes por R-X simples do tórax com parênquima pulmonar normal.^{5;14}

Quanto aos distúrbios respiratórios do sono, sabe-se que estão implicados no aparecimento de doença cardiovascular na população geral¹⁵ e são muito prevalentes entre os pacientes com acromegalia.¹⁶⁻¹⁸ Pelo menos em parte, eles poderiam explicar a grande morbidade e mortalidade observada nestes pacientes.¹⁹

Um fator subjacente aos distúrbios respiratórios do sono, especialmente à síndrome de apnéia do sono, é a presença de hipoxemia durante o mesmo. Ela é caracteristicamente transitória e repetida, induzindo por um lado fragmentação do sono, que se apresenta então com muitos microdespertares e com redução de seus estágios mais profundos. O paciente passa a exibir sono não reparador, queixando de sonolência diurna excessiva e prejuízo de suas atividades cognitivas. Por outro lado, nesse contexto a hipoxemia parece ser a alteração sobre a qual se estabelece doença cardiovascular.²⁰

No desenvolvimento dos distúrbios respiratórios do sono estão presentes fatores ligados às características anatômicas do arcabouço ósseo e do tecido mole adjacente à faringe, associados ao controle da ventilação, fatores relacionados à complacência e ao grau do tônus da musculatura da faringe, entre outros.²¹

No que se refere à acromegalia, os estudos têm sido discordantes quanto ao papel da ação hormonal direta no estabelecimento da apnéia do sono. Assim é que alguns autores^{18;22} observam correlação entre medidas hormonais e índices de apnéia e de hipoxemia durante sono, enquanto outros não a observam.^{16;17;23} Também não há consenso sobre que medidas de alteração crânio-facial são mais importantes e principalmente qual magnitude dessas alterações contribuem para o surgimento destes distúrbios.

A identificação clínica de subgrupos de risco para apnéia do sono entre os portadores de acromegalia é muito importante. Como se sabe, o controle bioquímico do

paciente com acromegalia por si só é insuficiente para eliminar a apnéia do sono e hipoxemia causada por ela, embora possa atenuar seu grau. A apnéia do sono pode mesmo persistir em alguns pacientes considerados como curados.²⁴ Na maioria das vezes se torna necessário o tratamento diretamente voltado para a apnéia obstrutiva do sono. O uso de ventilação com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) é freqüentemente necessário e capaz de reduzir o número de hospitalizações por doenças pulmonares e cardiovasculares,²⁵ alterando substancialmente o prognóstico dos portadores da síndrome apnéia obstrutiva do sono.

A presença de roncos, o aumento do índice de massa corporal e da circunferência do pescoço, além da sonolência diurna excessiva, são achados clínicos habitualmente associados a apnéia do sono e, por conseguinte a hipoxemia.²⁶ O reconhecimento destes achados é simples e fácil na avaliação clínica de rotina. O papel destes indicadores em predizer distúrbio do sono, isoladamente ou em conjunto, também não está definido no contexto da acromegalia.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Geral

Avaliar possíveis alterações funcionais respiratórias durante a vigília e o sono e relacioná-las com achados clínicos, dosagens hormonais e a estrutura das vias aéreas superiores e do parênquima pulmonar em pacientes com acromegalia.

Específicos

Determinar quantitativamente a relação entre as medidas de alteração crânio-facial, obesidade e as dosagens de hormônio de crescimento e fator de crescimento insulina-símile 1 com a hipoxemia durante o sono em pacientes com acromegalia.

Avaliar o poder dos achados clínicos de presença de ronco, aumento do índice de massa corporal, aumento da circunferência do pescoço e o grau de sonolência em estimar hipoxemia durante o sono nos pacientes com acromegalia.

Relacionar alterações da ventilação pulmonar, das trocas gasosas e de força muscular respiratória com sintomas respiratórios, dosagens de hormônio de crescimento e fator de crescimento insulina-símile 1 e possíveis alterações do parênquima pulmonar observadas por tomografia de tórax de alta resolução.

MÉTODOS

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Foi utilizado um delineamento transversal, por meio do qual o paciente em um só dia foi submetido a avaliação para dados clínicos e testes funcionais respiratórios, entre os quais a oximetria de esforço, realizada por último. Em outro dia próximo foi então submetido a registro da oximetria durante o sono e num terceiro dia à tomografia computadorizada do canal rinolaríngeo e do tórax.

Pacientes

Foram examinados consecutivamente 36 pacientes assistidos na unidade de endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília - Brasil. O diagnóstico de acromegalia foi estabelecido com base nas características clínicas e nos achados bioquímicos: não supressão do GH para valor inferior a 1 ng/mL durante o teste padrão de tolerância oral com 75 g de glicose anidra e níveis elevados de fator de crescimento insulina-símile 1 (*Insulin-like Growth Factor I* - IGF-I) para a idade e gênero. Não foram incluídos pacientes que apresentassem hipopituitarismo não controlado. A amostra abrangeu paciente considerado com doença controlada ou não.

A amostra incluiu pacientes com idade média de $49 \pm 12,5$ (intervalo de 24 a 67 anos), 19 do sexo masculino e 17 do feminino. O tempo médio desde o diagnóstico de acromegalia foi de $6,9 \pm 5,2$ anos (intervalo de 7 meses a 25,1 anos).

Exceto por 3 (8,3%) que foram incluídos antes do tratamento da acromegalia, os demais pacientes tinham recebido as seguintes abordagens terapêuticas na época do estudo: 13 (36,1%) foram submetidos à cirurgia, radioterapia e octreotíde; 8 (22,2%) foram submetidos à cirurgia e uso de octreotíde; 7 (19,4%) recebiam tratamento primário com

octreotide; 4 (11,1%) tinham sido tratados somente com cirurgia e 1 (2,8%) apenas com cirurgia e radioterapia.

Foram utilizadas nas comparações dosagens contemporâneas de GH (quimioluminescência – DPC – Immulite 2000) e de IGF-I (radioimunoensaio após extração). Também foi considerada a média das últimas três dosagens de IGF-I, utilizando-se para isso dois valores anteriores feitos em intervalos mensais. Esta dosagem não esteve disponível em dois pacientes. Ainda considerando o valor normal para a idade da IGF-I, foi assumido o valor percentual que excedia tal limite (*upper limit normal value* - ULNV), atribuindo zero para as dosagens normais.

Os pacientes foram submetidos à avaliação de parâmetros antropométricos: peso, altura, índice de massa corporal (IMC) definido como $\{\text{peso (Kg)}\} / \{\text{altura (m)}\}^2$, circunferência do pescoço medida na altura da borda superior da membrana crico-tireóidea com o paciente em posição ortostática.

Após breve explicação o paciente respondeu a perguntas simples com sim ou não: apresenta freqüentemente roncos durante o sono? Costuma sentir sonolência ao longo do dia? Em seguida foi aplicado a escala de sonolência de Epworth,²⁷ que visa mensurar o grau de sonolência diurna do paciente. Trata-se de uma escala fácil, auto-aplicável, que utiliza a informação do paciente sobre sua chance de cochilar ou dormir frente a oito situações da vida diária e demonstra boa correlação com o teste de múltiplas latências do sono, padrão áureo para medida de sonolência diurna excessiva.²⁸ A escala de medida vai de 0 até 24, nível de maior sonolência. O limite de 10 pontos tem sido sugerido para separar pacientes com presença de sonolência excessiva durante a vigília. Acima deste patamar quase sempre indica sonolência patológica.²⁷

Estes dados foram anotados em uma ficha clínica (anexo I), onde também se registrava idade, sexo, tempo de diagnóstico, sintomatologia respiratória, além das informações pertinentes ao tabagismo, incluindo-se sua quantificação em anos-maço.

Apenas no que diz respeito à tomografia computadorizada de tórax de alta resolução, um grupo controle foi eleito a partir do contingente de pacientes que se submeteram a este exame no Hospital Universitário de Brasília no período deste estudo e que o fizeram sem menção de doença torácica estabelecida.

Um total de 24 pacientes constituiu o grupo controle, 19 dos quais voluntários em outro protocolo, cujo objetivo foi avaliar alterações coronarianas pela tomografia. Os demais 5 pacientes eram portadores de neoplasia: adenocarcinoma de pâncreas, de cólon, linfoma de Hodgkin, doença trofoblástica gestacional e carcinoma baso-celular na face. Submeteram ao exame tomográfico como parte de um processo de rastreamento de metástases, conquanto não apresentassem evidência clínica a seu favor no trato respiratório. De todos foram coletadas as informações sobre idade, sexo e tabagismo.

Ética

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos participantes (anexo II).

Exame funcional respiratório

Curvas inspiratórias e expiratórias forçadas foram obtidas segundo critérios de mensuração, de aceitabilidade e de reprodutibilidade recomendados pela *American Thoracic Society*.²⁹ Foram avaliados: a capacidade vital forçada (CVF), o volume expirado forçado no 1º segundo (VEF₁), o índice VEF₁/CVF%, o fluxo expiratório forçado entre

25% e 75% da capacidade vital ($FEF_{25-75\%}$), além de parâmetros indicadores de obstrução de vias aéreas altas, quais sejam a razão entre o volume expiratório forçado no 1º segundo em ml e o pico de fluxo expiratório em L por minuto (VEF_1/PFE) e a razão entre os fluxos expiratório e inspiratório forçados a 50% da capacidade vital expiratória e inspiratória ($FEF_{50\%} / FIF_{50\%}$), respectivamente (Aparelho Vmax 229 – SensorMedics - EUA). Os valores de referência utilizados foram os propostos por Pereira et al.³⁰

Os volumes pulmonares foram mensurados pela técnica de diluição com gás He em circuito fechado com respirações múltiplas (MasterScreen PFT – Jaegger - Alemanha). Para a capacidade pulmonar total (CPT), a capacidade residual funcional (CRF), o volume residual (VR) foram utilizados os valores de referência de Quanjer et al.³¹

No que concerne à interpretação do distúrbio ventilatório, foi admitido o tipo obstrutivo se o índice VEF_1/CVF estivesse abaixo do limite inferior, definido como 90% do valor previsto.³⁰ Para o tipo restritivo, fez-se necessário que a CPT estivesse abaixo do limite inferior, estabelecido pela subtração ao valor previsto de 1,645 vezes o erro padrão da estimativa.³¹ Para o distúrbio misto, a presença das duas condições anteriores.

A capacidade de difusão para o monóxido de carbono (D_{LCO}) foi medida por meio da técnica de respiração única sustentada por 10 segundos (Aparelho Vmax 229 – SensorMedics - EUA). Os critérios para aceitabilidade técnica do exame seguiram as recomendações da *American Thoracic Society*.³² O teste foi realizado com o paciente na posição sentada. Nenhum paciente fumou ou ingeriu bebida alcoólica ou submeteu-se a esforço físico cansativo pelo menos nas 2 horas que antecederam o exame. Entre a medida dos volumes pulmonares e da D_{LCO} foi feito um intervalo de no mínimo 1 hora. Os valores de referência utilizados foram os descritos por Miller et al.³³ No propósito de explorar o efeito do volume pulmonar sobre a medida da D_{LCO} foi utilizada a equação de Chinn et al.³⁴ e a razão $D_{LCO} /$ volume alveolar (VA) com valores de referência de Miller et al.³³

Também foi estabelecido como limite inferior a subtração ao valor previsto de 1,645 vezes o erro padrão da estimativa.

Para a medida das pressões inspiratória e expiratória máximas foi utilizada peça bucal de plástico rígido com diâmetro de 15 mm e comprimento de 26 mm, apresentando uma saída frontal conectada a transdutor absoluto de pressão (Honeywell / EUA) e daí a um módulo condicionador de sinais biológicos (EMG System do Brasil / São José dos Campos, Brasil), até finalmente a um conversor analógico-digital de 12 bits (EMG System do Brasil / São José dos Campos, Brasil). A leitura do sinal foi feita em microcomputador através de programa *Windaq Lite* (DATAQ Instruments / Akron, EUA). A frequência de amostragem utilizada foi de 200 Hz.

A pressão inspiratória máxima foi tomada ao nível do volume residual (P_{ImaxVR}) e da capacidade residual funcional (P_{ImaxCRF}). A pressão expiratória máxima foi tomada ao nível da capacidade pulmonar total (P_{E_{max}CPT}) e da capacidade residual funcional (P_{E_{max}CRF}). Empregou-se pelo menos 3 manobras para cada medida, sem vazamentos, observando-se um platô de 2 ou mais segundos de duração. Todas as manobras foram feitas com o paciente em posição sentada. Foi utilizada presilha nasal. Durante a manobra o pesquisador comprimia manualmente os lábios do paciente em torno da peça bucal, enquanto sua outra mão ocluía a saída da própria peça. O paciente foi estimulado a efetuar o máximo de esforço, permitindo-se um intervalo de repouso de pelo menos 30 segundos entre uma manobra e outra. Os maiores valores atingidos entre as manobras inspiratórias e as expiratórias foram os escolhidos. Os valores de referência utilizados foram os de Bruschi et al.³⁵ O limite inferior foi definido pela subtração ao valor previsto de 1,645 vezes o erro padrão da estimativa.

A gasometria arterial foi realizada colhendo sangue da artéria radial preferencialmente do membro superior não dominante. O paciente permanecia sentado em

repouso por no mínimo 20 minutos, quando então se fazia um botão anestésico com solução de lidocaína a 2% administrada por seringa de 1 ml e agulha 13 / 4 mm. O sangue arterial era coletado em volume de pelo menos 2 ml, utilizando-se seringa de vidro com volume de 3 ml e agulha 25 / 7 mm introduzida com inclinação aproximada de 45° em relação ao antebraço. O êmbolo deveria se deslocar sem tração do examinador. Após a coleta o sangue foi examinado em gasômetro em tempo inferior a 3 minutos (AVL Compact 3 / EUA).

O valor de referência da pressão arterial parcial de oxigênio (PaO_2)³⁶ foi corrigido para altitude de Brasília, considerando a média da pressão atmosférica no local de exame de 680 mmHg. O limite inferior foi assumido pela subtração ao valor previsto de 1,96 vezes o erro padrão da estimativa.

Na realização da oximetria de esforço, utilizou-se uma bicicleta tipo ergométrica magnética (DJ168 Vênus / Belo Horizonte, Brasil). Solicitava-se esforço crescente até o tempo máximo de 6 minutos. Iniciava-se sem carga até atingir um patamar próximo a 60 W. O teste era prontamente interrompido se observada queda da saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio (SpO_2) da ordem de 4%. Para leitura da SpO_2 foi empregado um oxímetro de pulso (Healthdyne 950 / EUA).

No que se refere ao registro da SpO_2 durante o sono utilizou-se outro oxímetro de pulso (Nonin 3100 – Minneapolis - EUA), o qual foi conectado à extremidade do 2º quirodáctilo da mão dominante, registrando-se todo o tempo permanecido na cama, aceitável se no mínimo por 5 horas. O instrumento marca um valor a cada 4 segundos. O registro de toda a noite foi analisado pelo programa *nvision versão 5.1e* (Nonin – Minneapolis – EUA). Considerou-se episódio de queda da SpO_2 , quando seu valor diminuiu de pelo menos 4% em relação a SpO_2 basal durante um período não inferior a 8 segundos. Este critério de redução da SpO_2 também se aplicou ao intervalo de 90 a 100%

de valores de SpO₂. O índice de queda da SpO₂ foi expresso pelo número total de episódios de dessaturação dividido pelo tempo de registro. Quando igual ou superior a 5 episódios por hora, admitiu-se que o paciente apresentava hipoxemia significativa durante o sono, uma vez que este valor apresenta boa sensibilidade e especificidade³⁷ para diagnóstico de distúrbio respiratório do sono, especialmente em pacientes com níveis normais de SpO₂ em vigília.

Exame radiológico

O estudo radiológico consistiu de tomografia computadorizada helicoidal do canal rinolaríngeo, realizada em equipamento multicorte de quatro canais (LightSpeed QX/i – GE Medical Systems / EUA). Na figura 1 apresentamos os pontos de referência para as medidas utilizadas e nas figuras de 2 a 4 ilustramos as medidas utilizadas de parâmetros ósseos e de partes moles que podem comprometer o diâmetro das vias aéreas superiores, obtidos a partir do escanograma lateral (radiografia digital empregada para o planejamento dos cortes tomográficos), dos cortes tomográficos transversais e de reformação no plano sagital dos cortes tomográficos. Na figura 2 observamos: comprimento (CPM) e espessura (EPM) do palato mole e comprimento da língua (CL). Na figura 3: ângulo com vértice no *nasion* e retas passando pelos pontos *supramental* e *subspinal* (ANB), o qual reflete a desproporção entre o maxilar superior e a mandíbula; comprimento do ramo da mandíbula (Cd-Po); comprimento do maxilar superior (Cd-A); distância do plano mandibular ao osso hióide (PMH) e diâmetro ântero-posterior da coluna aérea posterior (DCP). Na figura 4: menor área ao longo da faringe (ArF).

Um índice de soma de parâmetros lineares (IPL) foi obtido para cada paciente, a fim de expressar o comportamento do conjunto de medidas no sentido do risco de menor diâmetro das vias aéreas superiores, normalizando os valores de cada parâmetro ao dividi-

lo pela média do respectivo parâmetro em toda a amostra estudada. Assim, $IPL = [(CL/CL \text{ média})+(PMH/PMH \text{ média})+(CPM/CPM \text{ média})+(EPM/EPM \text{ média})-(CdPo/CdPo \text{ média})-(CdA/CdA \text{ média})-(DCP/DCP \text{ média})] \div [\text{Número de parâmetros com sinal positivo} - \text{Número de parâmetros com sinal negativo}]$. Neste índice, se o aumento da medida implica redução do diâmetro da via aérea ela é somada, do contrário, ela é subtraída.

Os parâmetros de aquisição da tomografia computadorizada foram: colimação de 4 x 1,25 mm; densidade horizontal de 1,5; reconstrução (espessura nominal de corte) e intervalo de corte de 2,5 mm, com algoritmo de reconstrução padrão (Standard), sem uso de agente de contraste exógeno, durante inspiração lenta. As medidas lineares, de área e de ângulo foram feitas manualmente em estação de trabalho (Advantage Windows Workstation, versão 4.2, GE Medical Systems, Milwaukee, EUA). Para avaliação de partes moles (CL, PMH, CPM, EPM, DCP), usou-se aumento de 1,8 vezes no escanograma e de 1,5 vezes nos cortes tomográficos (ArF), além de ajustes de janela para o escanograma (largura de 343 UH e centro de -129 UH) e para observação da área na tomografia (largura de 400 UH e centro de 100 UH). No que se refere às partes ósseas (ANB, Cd-Po, Cd-A), o aumento na imagem foi de 1,6 e a janela foi ajustada em cada caso para obtenção do melhor contraste visual para as estruturas de interesse.

Por fim, foram feitos cortes de alta resolução espacial para observação da estrutura do parênquima pulmonar. A técnica segue aquisição seqüencial, em apnéia inspiratória máxima, colimação de 2 x 0,625 mm, incremento de 10 mm, algoritmo de reconstrução de alta frequência espacial, também sem administração intravenosa de agente de contraste exógeno.

A descrição dos achados foi feita de maneira consensual por dois especialistas em radiologia sem quaisquer conhecimentos dos dados clínicos ou funcionais de cada paciente e seguiu nomenclatura padronizada.³⁸ Após descrição, os achados foram agrupados:

bronquiectasia, opacidades lineares, opacidades nodulares, aumento da atenuação, redução da atenuação, alterações ateromatosas da aorta ou das coronárias, alterações degenerativas vertebrais. Também foi avaliado o grupo *qualquer anormalidade*, o qual incluía pacientes com quaisquer achados acima. As opacidades nodulares pequenas de alta densidade (granuloma calcificado) foram excluídas da análise.

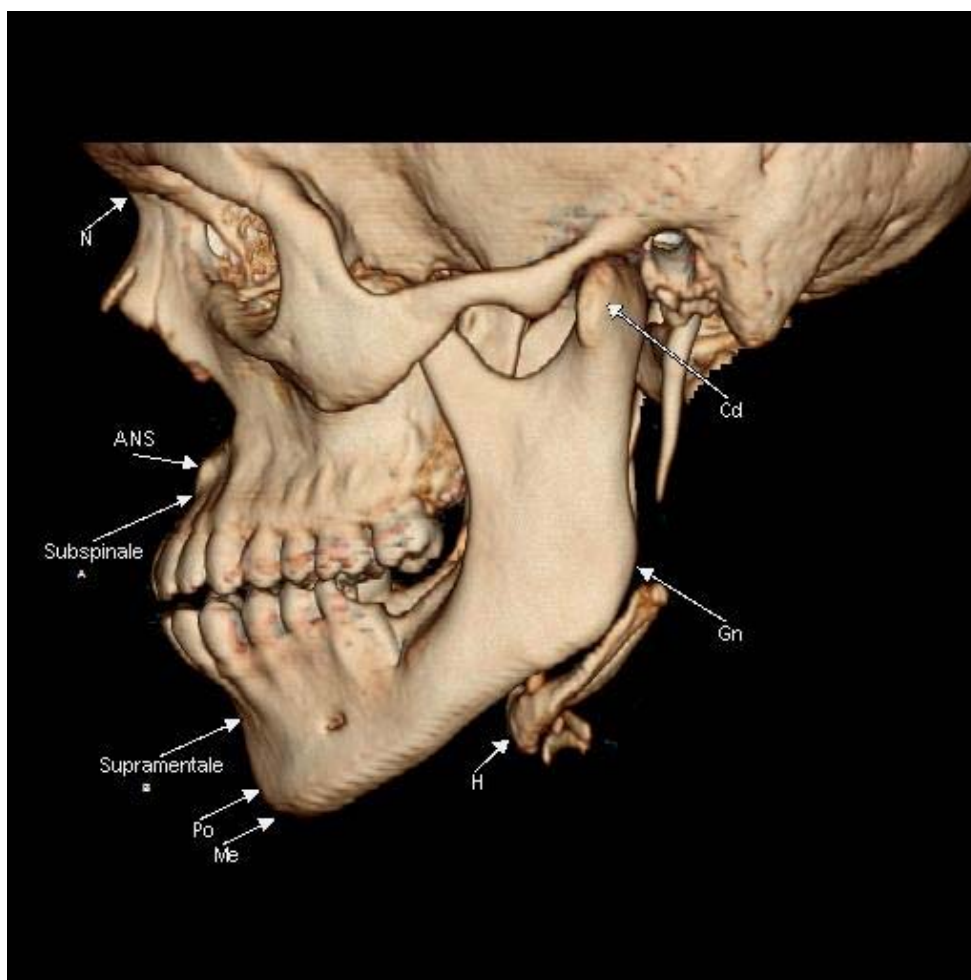


Figura 1 – Pontos de referências utilizados para as medidas crânio-faciais

Gn: *Gonion* – ponto formado pelas tangentes do corpo e do ramo da mandíbula; H: hióide; Cd: côndilo da mandíbula; Me: *menton* – ponto mais inferior da sínfise mandibular; Po: *pogonion* – ponto mais anterior; B: *supramentale* – ponto mais profundo na concavidade da sínfise mandibular; A: *subspinale* – ponto mais profundo na concavidade subspinal; ANS: espinha nasal anterior; N: *nasion*



Figura 2 – Medidas do (1) comprimento do palato mole (CPM), da (2) espessura do palato mole (EPM) e do (3) comprimento da língua (CL)



Figura 3. 1- Medida do comprimento do maxilar superior (Cd-A); 2 - comprimento da mandíbula (Cd-Po); 3- linha perpendicular ao plano mandibular (linha do Gn ao Me) até o hióide (PMH); 4- diâmetro da coluna aérea (linha passando por Gn e B) (DCP); 5- ângulo com vértice no nasion e semi-retas pelos pontos A e B (ANB)



Figura 4. Medida da (1) área da faringe

Análise dos dados

Na análise estatística foi empregado o teste t de *Student* para amostras independentes, quando pertinente, na comparação de variáveis entre os grupos de pacientes com e sem hipoxemia durante o sono ou entre os grupos controle e pacientes com acromegalia. A avaliação de distribuição normal de cada variável foi feita pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Quando a variável em questão não preencheu critérios para uma distribuição normal de valores, foi empregado o teste de *Wilcoxon*. No que se refere aos dados nominais, foi utilizado o teste do qui quadrado para proporções. As variáveis foram expressas por seus valores médios \pm desvio padrão, quando se apresentaram com distribuição normal. Do contrário, as variáveis foram expressas pela mediana e o intervalo inter-quartil.

Foi utilizada regressão logística bivariada para explorar o risco de associação ao desfecho hipoxemia durante o sono pelas variáveis relativas ao aspecto crânio-facial, às dosagens hormonais, ao IMC e à circunferência do pescoço e aos índices de fluxo aéreo

que sugerem obstrução nas vias aéreas superiores, o VEF_1/PFE e o $FEF_{50\%} / FIF_{50\%}$. Estas variáveis independentes são então mostradas pelos valores de razão de chance (RC) e seus intervalos de confiança (IC).

Ainda no que concerne a este desfecho, na análise multivariada, foi buscado um modelo construído com três variáveis independentes: um indicador hormonal, de obesidade e de anormalidade crânio-facial. A escolha de cada indicador se deu em função do maior valor de RC alcançado no modelo a partir das diversas combinações. Foi observado também o impacto do controle ou não da variável interveniente idade e da variável sexo. Os coeficientes de regressão foram padronizados multiplicando-os pela razão entre o desvio padrão da variável independente respectiva e a constante 1,81. O conjunto de coeficientes no modelo foi avaliado pelo teste da razão de chances ($-2 \log\text{-likelihood}$). A proporção de variância na variável dependente explicável pelas variáveis independentes foi expressa pelo *Nagelkerke R²*. A concordância entre os valores preditos e os observados foi avaliada pelo teste de *Hosmer-Lemeshow*.

No que se refere às variáveis de predição clínica para hipoxemia durante o sono, os valores da circunferência do pescoço, do IMC e da pontuação atingida pela escala de Epworth foram submetidos à avaliação pela construção de curvas de sensibilidade em função do complemento da especificidade (*receiver operating characteristic – ROC*) a fim de determinar o melhor ponto de corte, definido como aquele que melhor discrimina a presença ou ausência de hipoxemia durante o sono. Desta forma as variáveis foram logo em seguida tornadas dicotômicas para simplificar a análise clínica.

As informações relativas à presença de roncos, à pontuação de sonolência e os valores de IMC e circunferência do pescoço acima do ponto de corte foram tomadas isolada e coletivamente no sentido de predição de hipoxemia durante o sono. A análise coletiva se fez conforme um, dois, três ou mesmo os quatro dados indicadores de risco

estivessem presentes em um mesmo paciente. Nova construção de curvas ROC foi realizada a fim de discriminar o melhor número de indicadores presentes.

Determinou-se a frequência de verdadeiros positivos (VP), verdadeiros negativos (VN), falsos positivos (FP) e falsos negativos (FN). Calculou-se então a sensibilidade ($VP/VP+FN$), especificidade ($VN/VN+FP$), razão de verossimilhança positiva (sensibilidade / 1-especificidade) e razão de verossimilhança negativa (1-sensibilidade / especificidade). Razão de verossimilhança positiva ou negativa (RV+ ou RV-) se refere à presença ou ausência do achado clínico em avaliação. A probabilidade pré-teste de hipoxemia durante o sono na acromegalia foi assumida como a prevalência encontrada em nossa amostra e comparada com probabilidade pós-teste para cada achado, conforme presente ou ausente. A probabilidade pós-teste (P_{pos}) foi obtida primeiramente convertendo a probabilidade pré-teste (P_{pre}) em chance (*odds*) pré-teste (O_{pre}): $P_{pre}/(1 - P_{pre})$. Em seguida a O_{pre} é multiplicada pela RV+ ou RV- para se obter a chance pós-teste (O_{pos}). Finalmente a O_{pos} é convertida de volta à probabilidade pós-teste: $O_{pos} / (1 + O_{pos})$.

A correlação entre o índice de dessaturação por hora e as variáveis quantitativas IMC, circunferência do pescoço e pontuação da escala de Epworth foi expressa pelo coeficiente de *Spearman*, dado que o índice de dessaturação por hora não apresentou distribuição normal pelo teste de *Shapiro-Wilk*. A área sob a curva ROC foi expressa com intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Foram considerados estatisticamente significativos os achados nos quais a probabilidade associada p em testes bicaudais fosse menor que 0,05. O programa estatístico utilizado foi o *SPSS versão 13.0 para Windows*®.

Para as referências bibliográficas foi utilizado o sistema numérico de citações no texto e para a elaboração de sua lista foi seguido o *Estilo de Vancouver*.

RESULTADOS

RESULTADOS

Entre os 36 pacientes alocados, 2 se recusaram se submeter a oximetria durante o sono. Dos 34 pacientes estudados no período de sono, 14 (41%) apresentaram hipoxemia, cuja distribuição foi semelhante para ambos sexos ($p = 0,16$): 9 do masculino (64,3%), 5 do feminino (35,7%). A média da SpO_2 em vigília foi de $94,9 \pm 1,1\%$ para toda a amostra, dentro da normalidade, e não diferiu entre os grupos com e sem hipoxemia durante o sono ($94,8 \pm 1,3\%$ e $94,9 \pm 0,9\%$, respectivamente, $p=0,71$).

Quando avaliada em função da forma de tratamento, a proporção de hipoxemia durante o sono entre os que se submeteram à radioterapia (42,9%) não diferiu ($p=0,86$) daqueles não submetidos (40%). De modo similar, a proporção entre aqueles submetidos ao tratamento com octreotide (39,3%) não diferiu ($p=0,62$) daqueles não submetidos (50%).

Conforme se pode observar na tabela 1, somente a idade ($p = 0,006$) e a circunferência do pescoço ($p = 0,04$) foram significativamente diferentes entre os dois grupos, apresentando RC de 1,09 e 1,19; respectivamente. Os demais parâmetros examinados não apresentaram diferença estatística ($p>0,05$): GH, IGF-I, a média das últimas três avaliações mensais de IGF-I, ULNV, IMC, VEF1/PFE e FEF_{50%}/FIF_{50%}.

Em relação às medidas de anormalidade crânio-facial apresentadas na tabela 2, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na espessura do palato mole (EPM) ($p = 0,01$); RC 1,58; e no índice de parâmetros lineares (IPL) ($p = 0,03$); RC 3,22; mas não em relação às demais medidas: CL, PMH, CPM, Cd-Po, Cd-A, DCP, ArF e ANB.

Na análise multivariada, o modelo foi construído utilizando-se a variável independente idade, sexo, IMC, IPL e ULNV. O modelo se mostrou significativo ($p =$

0,002), atingindo um nível de explicação do desfecho de 56,6%. Não houve diferença significativa ($p = 0,73$) entre os valores preditos pelo modelo e aqueles efetivamente observados. O índice geral de acerto com o modelo foi de 88,2% dos casos.

Quando a idade e sexo foram retirados do modelo, este ainda se manteve significativo ($p=0,02$), porém com menor nível de explicação do desfecho (33,7%) e menor índice de acertos (70,6%). Se somente a variável sexo for retirada ($p=0,002$), o nível de explicação do desfecho atinge 53,7% e o índice de acertos 82,4%.

Na tabela 3 podemos observar RC para cada variável obtida a partir de coeficientes padronizados. Isto permite que possamos avaliar o peso relativo de cada variável, por sua vez representativa cada uma de um mecanismo fisiopatológico. Na ausência das variáveis idade e sexo, o IPL (1,60) se mostrou pouco superior ao IMC (1,49) e a ULNV (1,40). Quando os dados foram controlados pela idade, a ULNV apresentou pouca alteração (1,49), porém o IPL (1,21) diminuiu muito e o IMC (2,18) aumentou muito. Vê-se que o peso relativo do IPL foi dependente da idade e, quando atenuado, sobressaiu-se o peso relativo do IMC, mantendo-se similar o peso relativo da ULNV. A presença da variável sexo introduziu alterações de pouca relevância nas demais.

Os parâmetros clínicos circunferência do pescoço, IMC, sonolência e ronco foram estudados no que diz respeito ao seu poder de predição da hipoxemia durante o sono. Entre estes parâmetros, para as variáveis quantitativas, foi utilizada a curva ROC para definição do ponto de corte. A curva ROC que se refere ao IMC como previsor da hipoxemia durante o sono apresenta área de 0,634 (IC 95% 0,447 – 0,821; $p=0,18$) e aponta o valor de 28,5 Kg/m^2 como melhor ponto de discriminação. Em relação à circunferência do pescoço a área foi de 0,691 (IC 95% 0,508 – 0,875; $p=0,06$), tendo como melhor ponto de corte 44 cm. O valor para a pontuação de sonolência pela escala de Epworth foi de 10, tendo esta variável área sob a curva ROC de 0,525 (IC 95% 0,323 – 0,727; $p=0,80$).

Tabela 1 Variáveis antropométricas, hormonais e funcionais respiratórias entre os pacientes com e sem hipoxemia e razão de chances associada a hipoxemia durante o sono

Variável	Com hipoxemia (n = 14)	Sem hipoxemia (n = 20)	p	RC 95%IC
Idade (anos)	55,8 ± 7,7	45,1 ± 13,5	0,006	1,09 (1,01-1,18)
IMC (Kg/m ²)	29,4 ± 2,5	28,0 ± 3,7	0,22	1,14 (0,92-1,42)
Circunferência do pescoço (cm)	41,0 ± 4,6	38,0 ± 3,7	0,04	1,19 (0,99-1,43)
GH (ng/mL)	1,85 (1,1-4,0)	2,75 (0,7-4,7)	0,83*	0,90 (0,66-1,22)
IGF-I (ng/mL)	362 (122-599)	347 (220-529)	0,98*	1,00 (0,99-1,01)
IGF-I média (ng/mL)†	237 (138-475)	317 (153-510)	0,70*	0,99 (0,99-1,01)
ULNV (%)	40 (0-114)	11 (0-41)	0,21*	1,01 (0,99-1,03)
VEF ₁ /PFE	5,76 (5,2-6,4)	5,97 (5,2-7,0)	0,30*	0,90 (0,55-1,49)
FEF _{50%} /FIF _{50%}	0,68 (0,41-0,95)	0,76 (0,48-0,87)	0,66*	1,82 (0,32-10,1)

*Teste de Wilcoxon (neste caso os valores são expressos pela mediana e intervalo interquartil)

†Somente 32 pacientes

Tabela 2 Variáveis de medida crânio-facial entre os pacientes com e sem hipoxemia e razão de chances associada a hipoxemia durante o sono

Variável	Com hipoxemia (n = 14)	Sem hipoxemia (n = 20)	p	RC 95%IC
Comprimento da Língua - CL (mm)	84,3 ± 5,8	81,9 ± 6,0	0,25	1,07 (0,94-1,21)
Plano Mandibular ao Hióide - PMH (mm)	21,0 ± 7,7	16,6 ± 9,2	0,15	1,06 (0,97-1,15)
Comprimento Palato Mole - CPM (mm)	44,1 ± 4,5	41,0 ± 5,2	0,08	1,13 (0,97-1,32)
Espessura Palato Mole - EPM (mm)	12,8 ± 1,7	10,9 ± 2,3	0,01	1,58 (1,05-2,37)
Côndilo ao Pogônio -Cd-Po (mm)	124,5 ± 13,7	122,9 ± 11,7	0,71	1,01 (0,95-1,06)
Côndilo ao ponto subespinal - Cd-A (mm)	81,2 ± 9,3	84,0 ± 5,7	0,28	0,94 (0,86-1,04)
Diâmetro da Coluna Posterior - DCP (mm)	12,9 ± 4,9	13,2 ± 3,7	0,86	0,98 (0,83-1,16)
Área da Faringe - ArF (mm ²)	98,8 ± 60,9	113,8 ± 43,5	0,41	0,99 (0,98-1,01)
Ângulo - ANB (graus)	3,75 (-1,0 / +5,0)	2,25 (2,0 / 3,5)	0,26*	1,05 (0,87-1,26)
Índice Parâmetros Lineares - IPL	1,31 ± 0,62	0,77 ± 0,77	0,03	3,22 (0,99-10,4)

*Teste de Wilcoxon (neste caso os valores são expressos pela mediana e intervalo interquartil)

Tabela 3 Comparação entre a razão de chances obtida a partir de coeficientes de regressão padronizados conforme a inclusão ou não das variáveis idade e sexo no modelo

<i>IMC</i>	<i>IPL</i>	<i>ULNV</i>	<i>Idade</i>	<i>Sexo Masculino</i>	<i>p</i>
1,49	1,60	1,40	Não inclusa	Não incluso	0,02
2,18	1,21	1,49	2,89	Não incluso	0,002
2,17	1,20	1,49	2,78	1,35	0,002

Conforme se observa na tabela 4, os achados clínicos de presença de ronco, IMC maior que 28,5 Kg/m², circunferência do pescoço maior que 44 cm e mais de 10 pontos na escala de sonolência de Epworth com estão presentes em diferentes proporções nos grupos de pacientes com e sem hipoxemia, porém estes valores não diferiram de forma estatisticamente significativa, provavelmente em função do pequeno tamanho da amostra estudada.

A tabela 5 apresenta para cada variável a sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhança positiva e negativa, a probabilidade pré-teste e a pós-teste quando o achado clínico está presente ou ausente. A presença de ronco é muito sensível para predizer hipoxemia durante o sono, atingindo um valor de 92,9%. Quando presente isoladamente aumenta a probabilidade de hipoxemia de 41 para 50%. Todavia, quando ausente, reduz a probabilidade de hipoxemia para somente 12%.

A tabela 5 também revela que circunferência do pescoço maior que 44 cm representa um dado clínico de alta especificidade, atingindo 95%. Quando presente, isoladamente, eleva a probabilidade do desfecho de 41% para 80%, embora sua ausência seja um dado de pouca relevância, pois reduz a probabilidade de 41 para 34%. A pontuação na escala de

sonolência maior que 10 e o IMC > 28,5 Kg/m² apresentam valores de sensibilidade e especificidade intermediários em relação aos anteriores. Desta forma, estes achados de forma isolada não alteram acentuadamente para mais ou para menos a probabilidade pós-teste.

A análise coletiva destes achados clínicos, em termos de quantos deles estão presentes ou ausentes, foi observada a fim de se determinar também os valores relativos aos parâmetros estudados para cada variável isoladamente. Assim, se excluirmos a circunferência do pescoço maior que 44 cm, a presença de dois ou três dos demais eleva a probabilidade de hipoxemia durante o sono de 41 para 62%, enquanto a ausência dos três ou a presença de apenas um é capaz de reduzir a probabilidade pós-teste para apenas 8%. Este ponto de corte foi também determinado por curva ROC com área de 0,730 (IC 95% 0,558 – 0,903; p=0,02).

Tabela 4 Proporção do achado clínico entre pacientes com e sem hipoxemia durante o sono

	<i>Hipoxemia durante o Sono</i>		<i>p</i>
	<i>SIM (14)</i>	<i>NÃO (20)</i>	
Epworth > 10	42,9%	30,0%	0,44
Presença de Ronco	92,9%	65,0%	0,06
IMC > 28,5 Kg/m ²	71,4%	40,0%	0,07
Circunferência pescoço >44 cm	28,6%	5,0%	0,06

Quando adicionamos a circunferência do pescoço maior que 44 cm na análise, o ponto de corte determinado pela curva ROC foi o mesmo, isto é, a presença de dois ou mais achados. A área sob a curva foi de 0,757 (IC 95% 0,595 – 0,920; p=0,01).

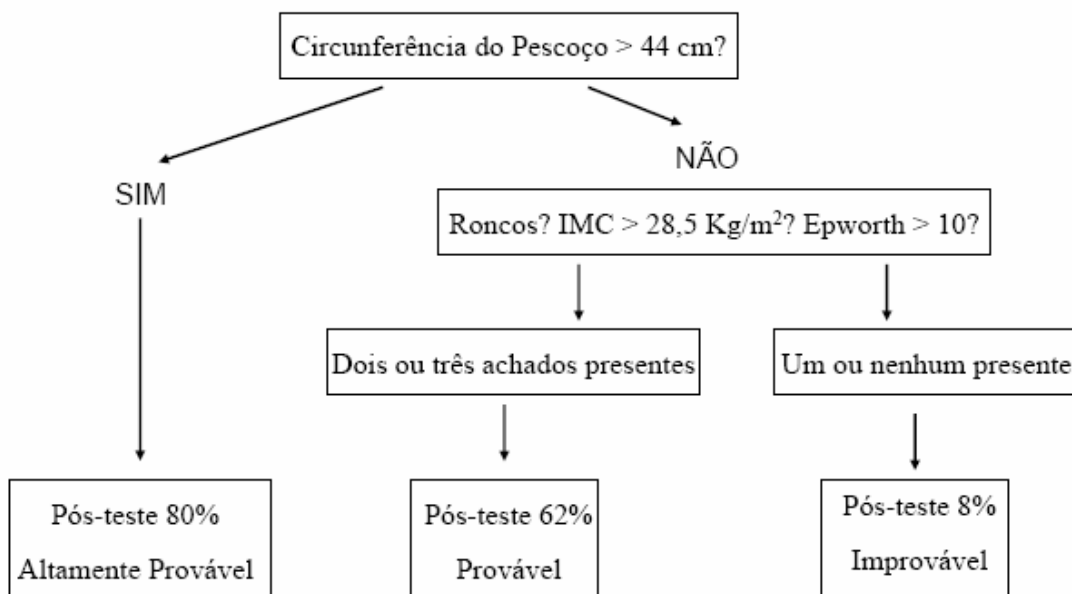
Tabela 5 Acurácia diagnóstica dos achados clínicos

	<i>Sensibilidade</i>	<i>Especificidade</i>	<i>RV+</i>	<i>RV-</i>	<i>P_{pre}</i>	<i>P_{pos}</i> (<i>presente</i>)	<i>P_{pos}</i> (<i>ausente</i>)
Epworth > 10	42,9%	70%	1,43	0,81	41%	50%	36%
Presença de Ronco	92,9%	35%	1,42	0,20	41%	50%	12%
IMC > 28,5 Kg/m ²	71,4%	60%	1,79	0,48	41%	56%	25%
Dois ou três achados acima*	92,8%	60%	2,32	0,12	41%	62%	8%
Circunferência pescoço >44 cm	28,6%	95%	5,71	0,75	41%	80%	34%

* Desde que a circunferência do pescoço **não** seja maior que 44 cm

FIGURA 5

Algoritmo para diagnóstico de hipoxemia durante o sono em pacientes com acromegalia



No ponto de corte encontrado, os valores de sensibilidade e especificidade e, portanto, a probabilidade pós-teste foram os mesmos que os encontrados na análise sem achado de circunferência do pescoço.

Desta forma, não houve vantagem em se utilizar os quatro parâmetros juntos, pois o achado de circunferência do pescoço maior que 44 cm isoladamente elevou muito mais a probabilidade pós-teste. A exploração clínica se torna mais eficiente se for estabelecida em duas etapas, conforme sugerido na figura 5. Na primeira, a presença de circunferência do pescoço maior que 44 cm torna altamente provável a hipoxemia durante o sono. A ausência deste achado remete à segunda etapa. São então avaliadas as presenças dos outros três achados clínicos estudados. Se pelo menos dois estão presentes, a hipoxemia é provável. Caso contrário, é improvável.

Exceto pelo IMC, não se observou correlação linear significativa dos achados clínicos quantitativos com o índice de queda da SpO₂ por hora: circunferência do pescoço

(rho = 0,31;p = 0,07); Epworth (rho = 0,15;p = 0,38); IMC (rho = 0,36;p = 0,03).

Quando a frequência de pontos maior ou igual a 10 ou menor que 10 da escala de Epworth foi comparada à resposta em termos de sim ou não à existência de sonolência diurna, observou-se diferença significativa na informação ($p < 0,01$). Todos os 11 pacientes que responderam *não* à existência de sonolência alcançaram pontuação inferior a 10 na escala. No outro extremo, todos os 12 pacientes que atingiram pontuação maior que 10 responderam *sim* à existência de sonolência diurna. Entretanto, os 11 demais pacientes responderam *sim* e atingiram valores inferiores a 10 pontos.

A proporção dos achados clínicos também foi analisada em função do tratamento com octreotide ou com radioterapia. Nenhuma dessas proporções se mostrou estatisticamente significativa em relação à forma de tratamento. A proporção dos pacientes que apresentaram ronco entre os submetidos à terapia com octreotide em relação aos não submetidos foi de 79% e 67% ($p=0,53$), respectivamente. Para circunferência do pescoço maior que 44 cm: 14% e 17% ($p=0,88$). Para IMC maior que 28,5 Kg/m²: 50% e 67% ($p=0,45$). Para somatória de 10 ou mais pontos na escala de Epworth: 36% e 33% ($p=0,91$).

No que se refere à proporção entre os que receberam comparado aos que não receberam radioterapia observou-se: roncos, 71% e 80% ($p=0,56$); circunferência de pescoço maior que 44 cm, 21% e 10% ($p=0,35$); IMC maior que 28,5 Kg/m², 71% e 40% ($p=0,07$); 10 ou mais pontos na escala de Epworth 43% e 50% ($p=0,44$), respectivamente.

No que concerne à realização dos testes de função respiratória, dos 36 pacientes alocados para o estudo, 1 se recusou a se submeter à medida da DLCO, 3 se recusaram à punção arterial para gasometria. Em relação a oximetria de esforço houve perda dos dados em 4 pacientes: 1 se recusou, 1 não conseguiu por causa de artralgia no joelho, 1 era portadora de seqüela de trauma de bacia com limitação funcional e 1 foi impedido pela equipe de pesquisadores em função de sabidamente apresentar doença coronariana. Após 5

tentativas sem alcançar os critérios de aceitabilidade 1 paciente desistiu de se submeter à medida das pressões inspiratórias e expiratórias máximas

O estudo tomográfico do parênquima pulmonar pôs em evidência anormalidades diversas, conforme se observa na tabela 6. No grupo de aumento da atenuação apenas se observou lesão tipo vidro fosco, enquanto no grupo de redução da atenuação apenas lesão tipo enfisema. Nenhuma opacidade nodular apresentou diâmetro maior que 1 cm. Todo o conjunto de lesões observadas foi de pequena extensão. Se pudesse dispor em contigüidade cada conjunto de lesões para um dado paciente, a área ocupada seria inferior a de um segmento bronco-pulmonar, à exceção de enfisema, que se apresentou de maneira difusa. Quando comparado à proporção de lesões parenquimatosas encontrada no grupo controle, não se observaram diferenças estatisticamente significativas. Por outro lado, houve diferença entre a proporção de alterações ateromatosas, maior no grupo controle, e de alterações degenerativas vertebrais, maior no grupo com acromegalia.

Tabela 6 Proporção de alterações radiológicas entre os grupos acromegalia e controle

Alteração radiológica	Acromegalia (n = 36)	Controle (n = 24)	p
Bronquiectasia cilíndrica leve	22,2%	16,7%	0,59
Opacidades lineares	44,4%	58,3%	0,29
Opacidades nodulares	36,1%	50,0%	0,28
Aumento da atenuação (vidro fosco)	13,9%	20,8%	0,48
Redução da atenuação (enfisema)	8,3%	16,7%	0,32
Ateromatose aórtica ou coronária	11,1%	50,0%	<0,01
Alterações degenerativas vertebrais	83,3%	41,7%	<0,01

Potenciais confundidores são observados na tabela 7. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no tocante à idade, sexo e tabagismo, analisado enquanto proporção de pacientes ou mesmo na sua quantificação em anos-maço.

Tabela 7 Distribuição por idade, sexo e tabagismo entre os grupos acromegalia e controle

Variáveis	Acromegalia	Controle	p
	(n = 36)	(n = 24)	
Idade (anos)	49,5±12	55,0±17	0,15
Sexo masculino	53%	58%	0,67
Proporção de tabagismo	42%	48%	0,64
Tabagismo em anos-maço	0 (0-12)	0 (0-20)	0,68*

* Teste de Wilcoxon (valores expressos pela mediana e intervalo interquartil)

Conforme se pode observar nas tabelas 8 e 9, foram feitas comparações entre dosagens de GH e IGF-I e parâmetros de função respiratória com as anormalidades do parênquima pulmonar encontradas na tomografia. De um total de 84 comparações, apenas 2 (2,4%) se mostraram estatisticamente significativas. Entre aqueles com qualquer anormalidade do parênquima pulmonar à tomografia, a relação VR/CPT se mostrou maior (36±6%) do que entre aqueles com parênquima totalmente normal (30±8%). Entre os pacientes que apresentaram opacidades nodulares, a PEmaxCPT foi menor (77±15%) do que entre os que não apresentaram (96± 34%).

A tabela 10 revela que não houve diferença estatisticamente significativa entre a proporção dos achados pulmonares na tomografia, conforme os pacientes apresentassem ULNV igual ou maior que zero. Diferentemente, a tabela 11 ilustra diferença significativa no sentido de maior proporção de tosse entre aqueles com bronquiectasias e enfisema e maior proporção de dispnéia entre os pacientes com bronquiectasias.

Tabela 8 Variáveis hormonais e funcionais respiratórias em função da presença ou ausência de achados tomográficos

	<i>Bronquiectasia</i>		<i>p</i>	<i>Opacidades lineares</i>		<i>p</i>	<i>Opacidades nodulares</i>		<i>p</i>
	<i>SIM (n=8)</i>	<i>NÃO (n=28)</i>		<i>SIM (n=16)</i>	<i>NÃO (n=20)</i>		<i>SIM (n=7)</i>	<i>NÃO (n=29)</i>	
CPT (%)	102±13	107±20	0,53	103±19	108±18	0,43	102±12	107±20	0,54
CRF (%)	80 (72-106)	95 (81-118)	0,28*	102 (70-128)	88 (78-106)	0,46*	101 (80-133)	91 (77-110)	0,43*
VR (%)	92 (85-118)	106 (78-138)	0,59*	116 (81-144)	94 (84-123)	0,29*	119 (116-146)	95 (81-127)	0,08*
VR / CPT (%)	33±5	34±8	0,78	37± 7	32 ± 7	0,59	38± 5	33±8	0,14
CVF (%)	111±14	102±15	0,13	100±15	107±15	0,18	101±16	104±15	0,63
VEF ₁ (%)	107±18	98±18	0,24	94±21	104±14	0,10	99±18	100±18	0,90
VEF ₁ / CVF (%)	77±6	78±9	0,70	76±10	80±7	0,19	80±7	77±9	0,54
FEF _{25-75%} (%)	102±40	93±33	0,55	90±40	100±30	0,39	102±35	94±34	0,55
D _{LCO} (%)	97 (86-110)	102 (89-131)	0,36*	109 (89-131)	100 (87-111)	0,48*	109 (89-118)	100 (87-119)	0,77*
PaO ₂ (%)	97±11	96±8	0,76	95± 8	97±9	0,45	93±4	97±9	0,26
P _I maxVR (%)	92 (74-129)	129 (99-221)	0,17*	108 (82-150)	130 (84-236)	0,18*	116 (46-215)	126 (84-213)	0,69*
P _E maxCPT (%)	99±36	91±32	0,53	81±26	101±35	0,07	77±14	96±34	0,04
GH	2,65 (0,94-5,2)	2,35(0,8-4,45)	0,67*	1,9 (0,4 -4,2)	2,52 (1- 4,7)	0,34*	3 (0,54-4,3)	2,2 (1-4,65)	0,70*
IGF-I	404 (155-604)	347 (184-536)	0,74*	372(165-536)	317(214-287)	0,92*	322(219-557)	372(169-556)	0,95*

* Teste de Wilcoxon (neste caso os valores são expressos pela mediana e intervalo interquartil)

Tabela 9 Variáveis hormonais e funcionais respiratórias em função da presença ou ausência de achados tomográficos

	<i>Aumento atenuação</i>		<i>p</i>	<i>Redução atenuação</i>		<i>p</i>	<i>Qualquer alteração</i>		<i>p</i>
	<i>SIM (n=5)</i>	<i>NÃO (n=31)</i>		<i>SIM (n=3)</i>	<i>NÃO (n=33)</i>		<i>SIM (n=25)</i>	<i>NÃO (n=11)</i>	
CPT (%)	105±10	106±20	0,84	103±5	107±109	0,73	103±17	114±21	0,11
CRF (%)	99 (77-120)	91 (77-115)	0,90*	104 (93-106)**	91 (77-116)**	0,71*	99 (77-117)	91 (83-110)	0,87*
VR (%)	108 (89-132)	96 (81-134)	0,56*	87 (86-91)**	105 (82-134)**	0,40*	105 (84-129)	93 (73-140)	0,54*
VR / CPT (%)	36±6	33±7	0,46	31±2	34±8	0,52	36±6	30±9	0,03
CVF (%)	98±13	105±15	0,35	113±8	103±15	0,26	102±15	107±15	0,40
VEF ₁ (%)	100±10	100±19	0,99	108±9	99±18	0,43	98±20	105±13	0,27
VEF ₁ / CVF (%)	82±3	77±9	0,23	74±6	78±9	0,49	76±9	81±7	0,15
FEF _{25-75%} (%)	122±27	91±34	0,06	95±34	95±35	0,99	95±40	96±19	0,92
D _{LCO} (%)	100 (90-135)	100 (85-116)	0,60*	111 (103-121)**	99 (87-117)**	0,44*	99 (89-120)	101 (85-111)	0,94*
PaO ₂ (%)	97±5	96±9	0,95	104±10	96±8	0,09	96±9	98±8	0,58
PI _{max} VR (%)	144 (51-227)	126 (84-204)	1,00*	127 (105-128)**	123 (83-212)**	0,72*	114 (84-145)	178 (81254)	0,15*
PE _{max} CPT (%)	95±44	92±32	0,90	109±40	91±32	0,38	89±29	100±39	0,35
GH	1 (0,2-3,37)	2,54 (1,1-4,5)	0,12*	2,1 (2-14)**	2,5 (0,9-4,3)**	0,47*	2 (0,76-4,19)	3,1 (1,48-4,8)	0,17*
IGF-I	132 (85-446)	373(224-557)	0,12*	510(360-565)**	323(176-538)**	0,49*	322 (169-534)	408(299-592)	0,53*

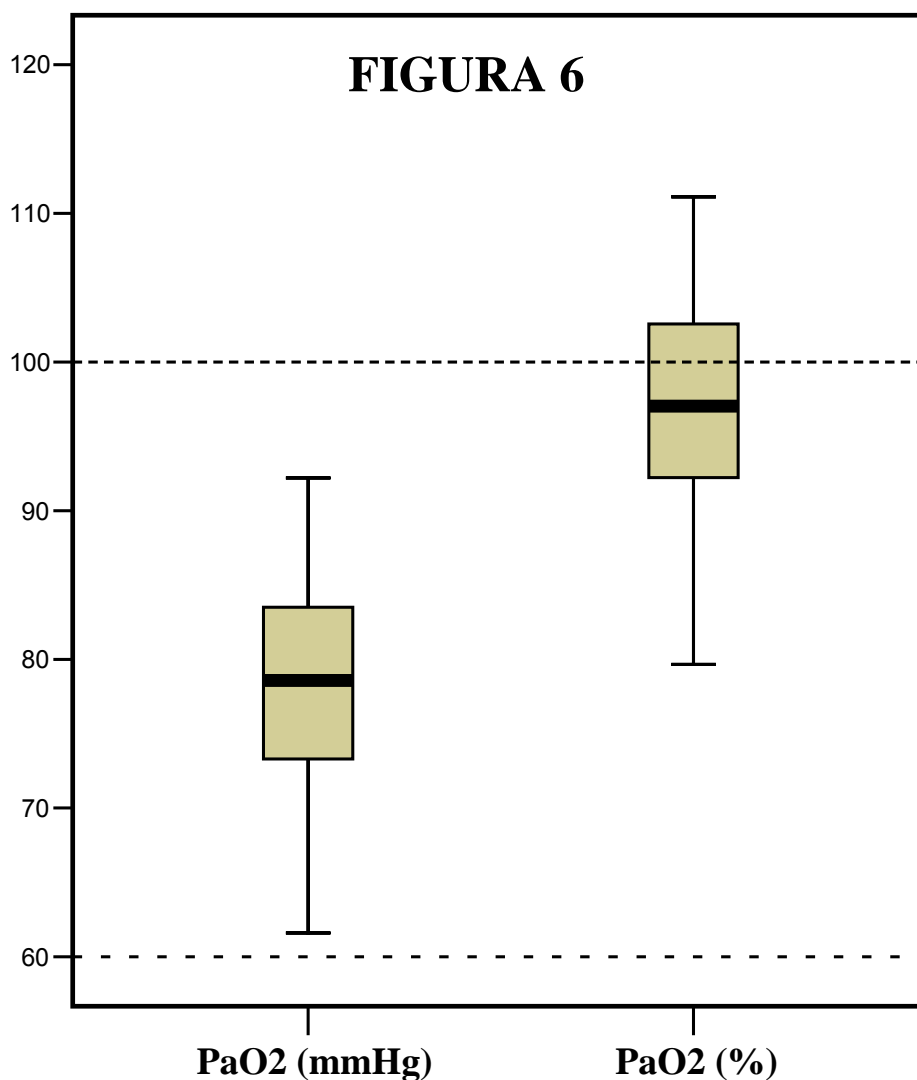
* Teste de Wilcoxon (valores expressos mediana e intervalo interquartil)** Intervalo interquartil Tukey's Hinge (n = 3 subgrupo SIM)

Tabela 10 Proporção de anormalidade radiológica entre pacientes com ULNV maior que zero ou não

<i>Anormalidade</i>	<i>ULNV > 0</i>		<i>p</i>
	<i>SIM (n=21)</i>	<i>NÃO (n=15)</i>	
Bronquiectasia	23,8%	20,0%	0,78
Opacidades lineares	47,6%	40,0%	0,65
Opacidades nodulares	19,0%	20,0%	0,94
Aumento da atenuação	4,8%	26,7%	0,06
Redução da atenuação	9,5%	6,7%	0,76
Qualquer alteração	66,7%	73,3%	0,67

Tabela 11 Proporção de anormalidade radiológica entre pacientes que apresentavam ou não dispnéia ou tosse

<i>Anormalidade</i>	<i>Dispnéia</i>		<i>p</i>	<i>Tosse</i>		<i>p</i>
	<i>SIM (n=15)</i>	<i>NÃO (n=21)</i>		<i>SIM (n=7)</i>	<i>NÃO (n=29)</i>	
Bronquiectasia	40,0%	9,5%	0,03	57,1%	13,8%	0,01
Opacidades lineares	33,3%	52,4%	0,25	28,6%	48,3%	0,34
Opacidades nodulares	20,0%	19,0%	0,94	00,0%	24,1%	0,15
Aumento da atenuação	13,3%	14,3%	0,93	00,0%	17,2%	0,23
Redução da atenuação	6,7%	9,5%	0,76	42,9%	00,0%	<0,01
Qualquer alteração	80,0%	61,9%	0,24	100%	62,1%	0,06

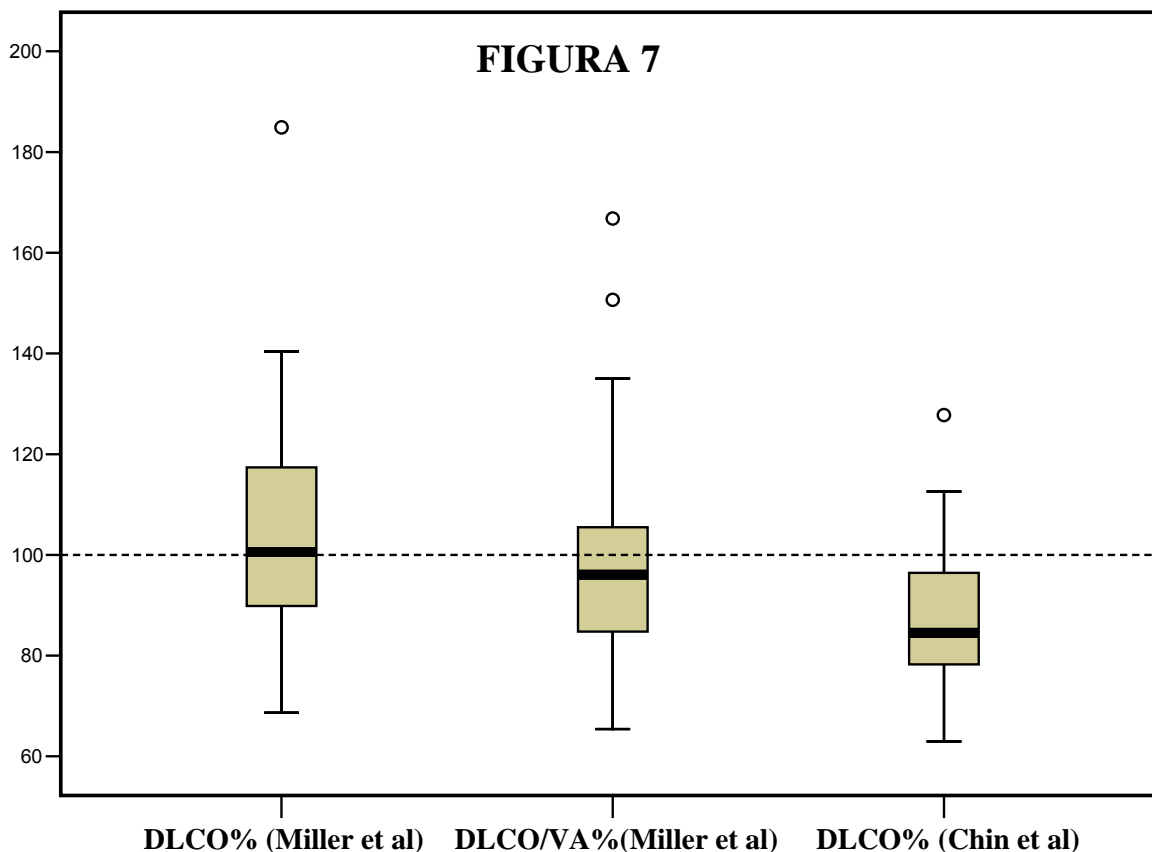


Quando se observa a distribuição de valores absolutos da PaO₂ (figura 6), percebe-se que são relativamente baixos. Todavia, esta visão se transforma assim que os valores são corrigidos para altitude de Brasília. Dos 33 pacientes submetidos à gasometria arterial, 7 (21%) apresentaram nível de PaO₂ abaixo do limite inferior. Nenhum apresentou níveis de insuficiência respiratória. Além disso, nenhum paciente estudado apresentou queda da SpO₂ durante o exercício.

Entre os 7 pacientes com hipoxemia, 1 apresentava asma brônquica com sintomas no dia do exame, 2 apresentavam doença pulmonar obstrutiva crônica, 2 eram obesos, 1

apresentava quadro de infecção brônquica e 1 não apresentava doença respiratória clinicamente aparente seja pela avaliação dos sintomas ou da estrutura pulmonar ao exame tomográfico. Em termos absolutos, nestes pacientes a PaO₂ se situou entre 0,5 até 4,8 mmHg abaixo do limite inferior.

A distribuição de valores da D_{LCO}, bem como de sua correção para o volume pulmonar expressa pela razão entre D_{LCO}/VA e pelos valores de referência de Chin et al são observadas na figura 7. Todos os pacientes apresentaram D_{LCO} acima do limite inferior de normalidade. Na correção para o volume de Chin et al, 14 pacientes (40%) apresentaram valores abaixo do limite inferior, enquanto 3 pacientes (8,6%) apresentaram valores abaixo do limite inferior para a razão D_{LCO}/VA.



A distribuição dos valores de volumes e fluxos aéreos se deu em grande parte em torno dos limites da normalidade, como é mostrada na figura 8. Pode-se observar que

alguns pacientes lograram volumes muito elevados, não obstante a relação VR/CPT permanecesse normal, o que confere uma proporcionalidade no aumento dos volumes pulmonares.

Um total de 7 pacientes foi classificado com distúrbio ventilatório obstrutivo (19,4%) e 1 paciente com distúrbio ventilatório misto (2,8%). Os demais 28 pacientes (77,8%) apresentaram valores de CPT e índice VEF₁/CVF acima do limite inferior de normalidade (figura 9). Dos 7 pacientes com distúrbio obstrutivo, 2 apresentavam asma brônquica, 3 apresentavam doença pulmonar obstrutiva crônica. Os outros 2 pacientes (CVF 107%, VEF₁ 87%, VEF₁/CVF 66% e CVF 105%, VEF₁ 83%, VEF₁/CVF 62%) referiam história de tabagismo, porém negavam sintomas respiratórios e não exibiam enfisema à tomografia do tórax. O paciente com distúrbio misto era portador de cardiopatia aterosclerótica e de discretas opacidades lineares residuais em lobo inferior direito, relatava tabagismo de 120 anos-maço, contudo não apresentava sintoma respiratório, nem apresentava pressões máximas inspiratórias e expiratórias abaixo do limite inferior da normalidade.

A medida das pressões inspiratórias e expiratórias exibiu alta dispersão de valores. Esta dispersão, como se pode observar na figura 10, foi aproximadamente igual se a mensuração foi tomada na CRF ou ao nível do VR ou da CPT, desde que desconsiderados valores extremos. Em valores absolutos, o intervalo interquartil da P_{ImaxVR} foi de 74,8 e o da P_{ImaxCRF} de 74,6 cmH₂O. Para a P_{E_{max}CPT} o intervalo interquartil foi de 43,5 e o da P_{E_{max}CRF} 41,0 cmH₂O.

FIGURA 8

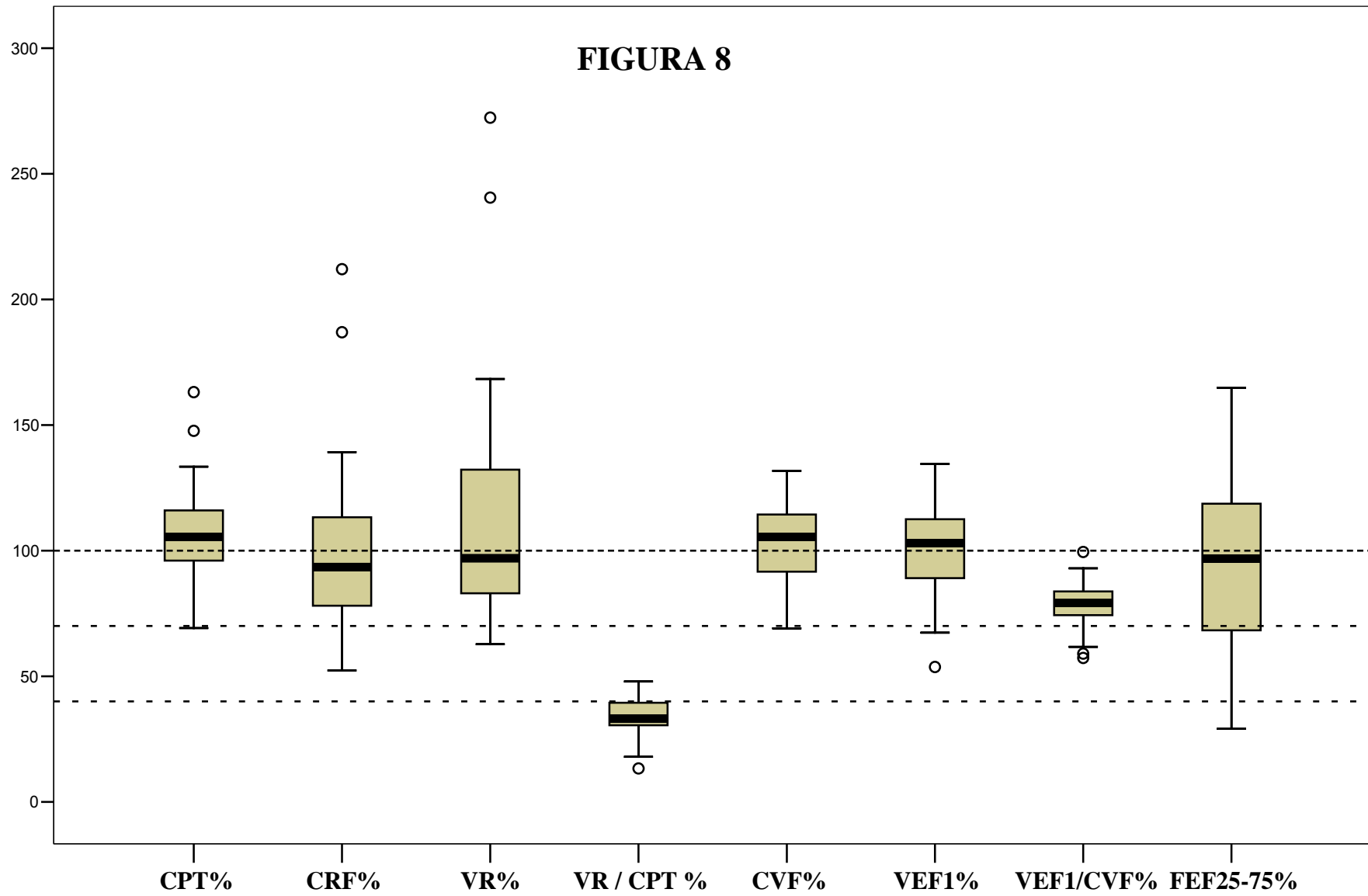
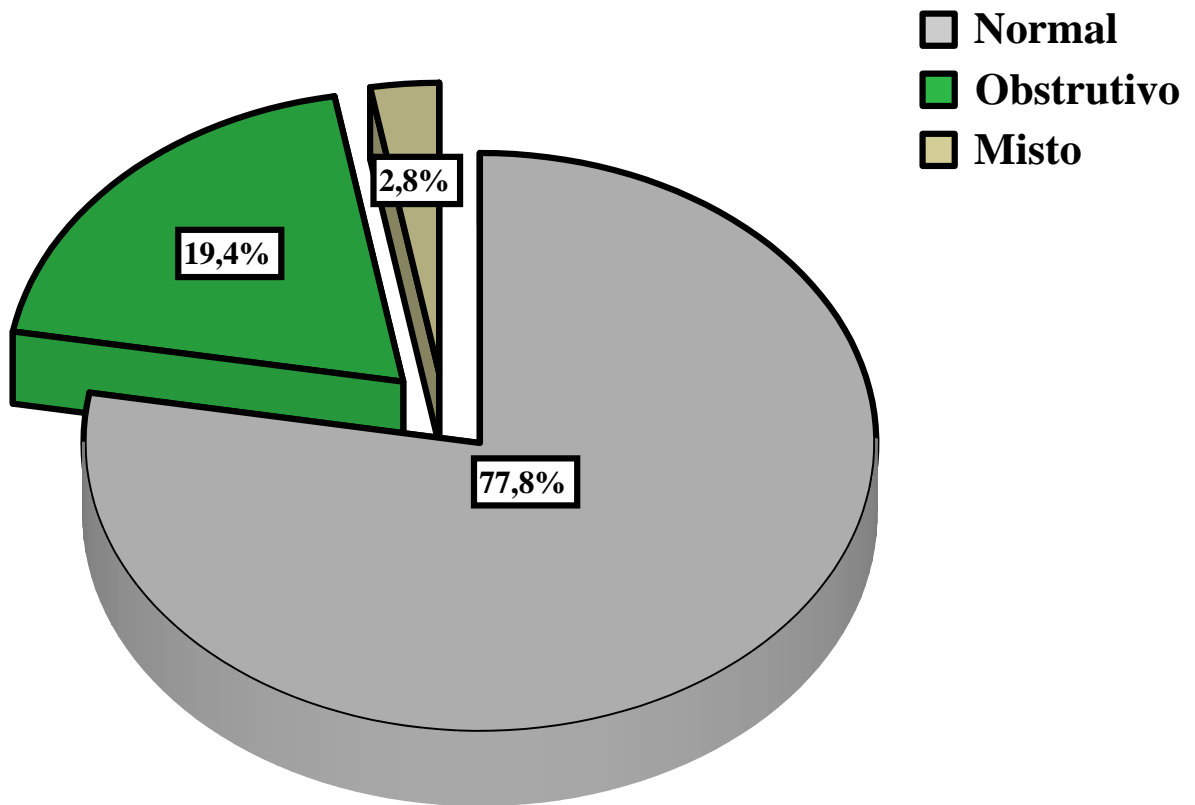


FIGURA 9

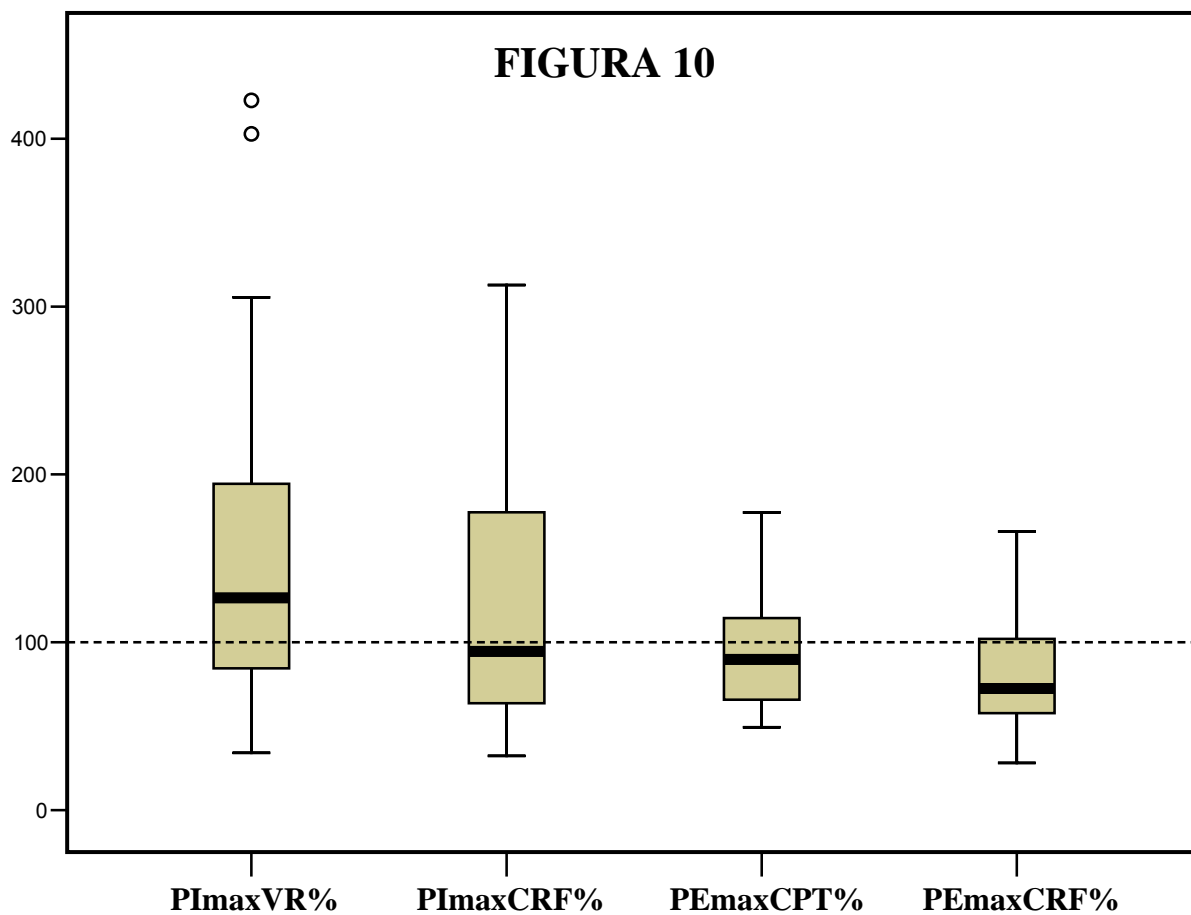


No que concerne às medidas de tendência central, os valores da P_{ImaxVR} e P_{E_{max}CPT} (medianas 81 e 85 cmH₂O, respectivamente) foram maiores que a P_{ImaxCRF} e P_{E_{max}CRF} (medianas 62 e 65 cmH₂O, respectivamente). Destarte, os valores medidos ao nível da CRF tenderam a se manter inferiores aos medidos ao nível do VR ou da CPT num patamar aproximadamente constante.

Considerando os limites inferiores definidos, 3 pacientes (8,6%) apresentaram P_{E_{max}CRF} baixa, enquanto nenhum apresentou P_{E_{max}CPT} abaixo do normal. Um destes

pacientes apresentou elevação da CPT (133%), o que não foi observado nos demais (95% e 100%).

No que se refere às pressões inspiratórias, 5 pacientes (14,2%) apresentaram P_{Imax}VR abaixo do limite inferior, enquanto nenhum teve P_{Imax}CRF baixa. Entre estes 5 pacientes, 2 exibiam VR elevado (168% e 141%), enquanto os demais apresentaram VR igual a 73%, 82% e 119%.



A despeito das alterações de pressão inspiratória e expiratória, nenhum paciente estudado apresentou elevação da PaCO₂, sendo o maior valor observado o de 42,8 mmHg. Um dos pacientes não estudados com gasometria arterial apresentou P_{Emax}CRF baixa.

As comparações dos valores dos testes funcionais respiratórios em função da presença ou não da ULNV maior que zero ou da presença ou não de tosse ou dispnéia podem ser observadas nas tabelas 12 e 13. As dosagens de GH e IGF-I são também comparadas entre os grupos com ou sem tosse ou dispnéia. Foram feitas 40 comparações no total. Em relação aos grupos ULNV maior que zero ou igual a zero, foi verificado 1 (2,5%) diferença estatisticamente significativa para a medida da CRF em valor percentual, a qual foi maior no grupo com ULNV maior que zero. Quando considerados as presenças ou não dos sintomas de tosse e dispnéia, não se observou diferença estatisticamente significativa em quaisquer das comparações feitas.

Tabela 12 Variáveis funcionais respiratórias em relação a ULNV maior ou igual a zero

	<i>ULNV > 0</i>		<i>p</i>
	<i>SIM (n=21)</i>	<i>NÃO (n=15)</i>	
CPT (%)	107±19	106±19	0,90
CRF (%)	104 (86-124)	80 (70-99)	0,04*
VR (%)	105 (82-136)	96 (82-119)	0,57*
VR / CPT (%)	34±8	34±7	0,80
CVF (%)	103±15	104±15	0,86
VEF ₁ (%)	100±20	100±16	0,96
VEF ₁ / CVF (%)	78±9	78±8	0,96
FEF _{25-75%} (%)	91±37	101±29	0,38
D _{LCO} (%)	105 (92-119)	96 (83-121)	0,26*
PaO ₂ (%)	97±10	96±6	0,86
P _I maxVR (%)	127 (84-194)	123 (60-232)	0,73*
P _E maxCPT (%)	94±33	91±32	0,76

* Teste de Wilcoxon (valores expressos pela mediana e intervalo interquartil)

Tabela 13 Variáveis hormonais e funcionais respiratórias em função da presença ou ausência de dispnéia e tosse

	<i>Dispnéia</i>		<i>p</i>	<i>Tosse</i>		<i>p</i>
	<i>SIM (n=15)</i>	<i>NÃO (n=21)</i>		<i>SIM (n=7)</i>	<i>NÃO (n=29)</i>	
CPT (%)	105±15	107±21	0,53	102±10	107±20	0,54
CRF (%)	95 (76-115)	91 (81-121)	0,65*	103 (81-107)	91 (77-124)	0,92*
VR (%)	115 (85-138)	95 (79-118)	0,35*	95 (85-105)	108 (79-136)	0,76*
VR / CPT (%)	34±8	34±7	0,73	35±8	34±7	0,81
CVF (%)	105±16	102±14	0,59	103±11	104±16	0,98
VEF ₁ (%)	103±19	98±17	0,36	95±17	101±18	0,46
VEF ₁ / CVF (%)	80±10	76±7	0,27	72±8	79±8	0,06
FEF _{25-75%} (%)	103±42	90±27	0,26	75±30	100±34	0,09
D _{LCO} (%)	98 (85-108)	110 (89-128)	0,45*	99 (95-130)	101 (86-117)	0,59*
PaO ₂ (%)	94±9	98±8	0,31	95±12	97±7	0,57
PI _{max} VR (%)	130 (84-221)	120 (82-197)	0,41*	127 (84-130)	123 (82-228)	0,50*
PE _{max} CPT (%)	98±30	89±34	0,38	104±34	90±32	0,31
GH	3,1 (1-5,5)	2 (0,57-4,15)	0,26*	2,1 (1,12-5,58)	2,5 (0,76-4,1)	0,39*
IGF-I	505 (299-620)	304 (147-489)	0,06*	510 (211-620)	322 (169-534)	0,23*

* Teste de Wilcoxon (neste caso os valores são expressos pela mediana e intervalo interquartil)

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

A prevalência de hipoxemia durante o sono em nossa amostra foi de 41%. Este valor está dentro do intervalo de valores de prevalência de apnéia do sono em pacientes com acromegalia aferida por outros autores, desde que não submetidos à triagem prévia para suspeita deste quadro: 39%¹⁸; 58,8%¹⁷; 60%¹⁶. O número de 5 episódios de queda da SpO₂ por hora, utilizado como critério, permite que pequena proporção de pacientes com apnéia leve não seja detectada. Portanto, pensando-se em apnéia do sono e não em franca hipoxemia, o valor de 41% pode estar subestimando a real prevalência. Todavia, neste contexto, o principal fator implicado na morbidade e mortalidade parece ser a hipoxemia, o que justifica sua eleição para referência clínica.

Neste estudo, nenhum paciente apresentou valor de SpO₂ baixo em vigília e a média destas mensurações não diferiu entre os grupos com e sem hipoxemia durante o sono. Isto sugere que a hipoxemia observada durante o sono se deva a distúrbio respiratório próprio do sono e não a pneumopatia subjacente.

Quando avaliamos, sem o controle da idade, o valor relativo do indicador de alteração hormonal (ULNV), do aspecto crânio-facial (IPL) e da obesidade (IMC), percebemos que constituem risco para hipoxemia semelhante entre si, sendo o IPL um pouco superior aos demais. O modelo, portanto, aponta para múltiplos mecanismos patogênicos.

As alterações hormonais parecem exercer efeito patogênico direto e indireto sobre a apnéia do sono, por conseguinte sobre a hipoxemia durante o sono. Sabe-se haver correlação entre aumento da reatividade do comando da ventilação e os níveis de GH e IGF-I, o que diretamente relacionaria a dosagem hormonal à apnéia central³⁹. Indiretamente, as alterações hormonais exerceriam efeito principalmente sobre a

modificação do aspecto crânio-facial, por conseguinte favorecendo surgimento de síndrome de apnéia obstrutiva do sono.

Os dados da literatura são controversos. Alguns autores^{18;22} apontam relação entre a dosagem hormonal e o distúrbio respiratório do sono, enquanto outros não.^{16;17;23} Neste estudo, a comparação das dosagens hormonais em termos de valores médios não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem hipoxemia. Isto se deve provavelmente ao pequeno tamanho da amostra. No contexto de múltiplos fatores, é possível que o papel de uma dosagem hormonal isolada seja pouco eminente e traduza apenas parte do desfecho. Neste sentido, Grunstein et al²⁴ assinalaram ausência de correlação entre o grau de melhora no índice de apnéia durante o sono com o tratamento da acromegalia e o de decréscimo na atividade bioquímica.

No que se refere as apnéias obstrutivas do sono, tipo predominante nos pacientes com acromegalia,^{17;22;23;40;41} a ação hormonal poderia ser mediada pelas alterações do aspecto crânio-facial. Estas podem se dar de maneira irreversível ou não, conforme atinjam diferentes proporções de partes moles e do arcabouço ósseo. Desta maneira, o controle da doença observado num dado momento não garante o restabelecimento da normalidade durante o sono. Estudos que avaliam o efeito do tratamento com octreotide^{24;40-42} evidenciam melhora significativa dos índices de alterações do sono, mas não uma normalização, sugerindo a permanência de alguns fatores patogênicos.

No que tange ao aspecto crânio-facial, nossos dados apontam para diferenças em geral não significativas entre os grupos com e sem hipoxemia, exceto pela EPM e pelo IPL. Deve-se salientar que pacientes com acromegalia apresentam importantes diferenças no aspecto crânio-facial, quando comparados à população de portadores de síndrome de apnéia do sono sem acromegalia, mas não na comparação entre os próprios pacientes com acromegalia com e sem apnéia do sono.²² É provável que diferenças sutis sejam

subestimadas em função do pequeno tamanho de amostra geralmente estudada. Por isso, torna-se útil a aplicação de índices que possam mensurar o conjunto de alterações que favoreça o risco para distúrbio respiratório do sono.

Diversos autores têm enfatizado um ou outro aspecto crânio-facial em função da significância estatística: o diâmetro mínimo da faringe,²² o volume da língua,⁴¹ uma aparência dólico-facial com redução da DCP e aumento do PMH,²³ ou ainda da CL, PMH, EPM e COM.⁴⁰ É possível que a busca da relevância estatística de medidas individualizadas esteja distorcendo a importância exata de cada uma e obscurecendo o papel do conjunto de alterações de partes moles e ósseas e que, portanto, não apenas uma, mas várias das alterações anatômicas presentes na acromegalia favoreçam o aparecimento de distúrbio respiratório do sono.

A anormalidade mais comum do arcabouço ósseo crânio-facial implicada no desenvolvimento da apnéia do sono é a hipoplasia e / ou deslocamento posterior do maxilar e da mandíbula.^{43;44} Contrariamente, o paciente com acromegalia frequentemente apresenta certo prognatismo da mandíbula e mesmo um aumento do diâmetro da faringe⁴⁵ comparado a indivíduos normais. Portanto, considerando a alta prevalência de apnéia do sono nestes pacientes, é esperado que um aumento de partes moles sobrepuje este tipo de alterações ósseas.

Nas mensurações radiológicas das partes moles, também pode estar embutido um acúmulo de tecido adiposo em função de possível obesidade. De fato, o risco para distúrbio respiratório do sono na população geral se eleva com a obesidade e com anormalidades crânio-faciais, sendo que na ausência de um destes a necessidade do outro aumenta bastante⁴⁴.

Neste estudo, o IMC não diferiu significativamente entre os grupos, mas a circunferência do pescoço sim. Diferentemente, no modelo multivariado o IMC se

comportou melhor. Provavelmente há superposição de fatores patogênicos expressos por estas variáveis. Desta forma, a circunferência do pescoço pode estar expressando o aumento de partes moles que reflete o aspecto crânio-facial e portanto seu coeficiente se reduz na presença do IPL no modelo.

De forma similar, a idade interfere acentuadamente no modelo, reduzindo a importância relativa do IPL. A maior idade pode então estar mensurando o tempo de doença e, por conseguinte a intensidade de anormalidades crânio-faciais que se desenvolve a partir das alterações hormonais subjacentes. A limitação metodológica imposta pelo delineamento transversal deste estudo não permite avaliar o efeito do tempo de doença ativa sobre o desenvolvimento destas anormalidades.

O estudo de índices derivados de medidas de fluxo aéreo que traduzam obstrução de via aérea superior parece a princípio uma abordagem vantajosa. Uma redução destes índices poderia hipoteticamente indicar a presença de obstrução de via aérea superior e, por conseguinte provável síndrome de apnéia obstrutiva do sono. Entretanto, Campbell et al ⁴⁶, estudando pacientes com apnéia sem acromegalia, não encontraram um valor preditivo para estes índices. Em nosso estudo não houve diferença significativa entre os grupos com e sem hipoxemia. É provável que sua medida em vigília não reflita os processos dinâmicos da obstrução, dependente mais do tônus da musculatura dilatadora da faringe do que propriamente de anormalidades anatômicas fixas.

Isono et al ⁴⁷ avaliaram a complacência da faringe em pacientes com acromegalia, um aspecto do processo dinâmico da obstrução. Estes autores identificaram pressões de fechamento positivas ao nível da orofaringe, peculiares aos pacientes com acromegalia e hipoxemia durante o sono, quando comparados a pacientes sem acromegalia, pareados pelo IMC e índice de queda da SpO₂ por hora. Este fato aponta para além de fatores hormonais

e anatômicos da via aérea superior envolvidos na patogênese dos distúrbios respiratórios do sono nestes pacientes.

A despeito de um nível de explicação do desfecho de 53,7% encontrado neste estudo, muito elevado para um modelo de regressão logística, novos estudos se fazem necessários na direção de outros mecanismos para explicar completamente o fenômeno da hipoxemia durante o sono em pacientes com acromegalia.

Dos achados clínicos estudados, o ronco apresentou alta sensibilidade e baixa especificidade para detecção de hipoxemia durante o sono: 92,9% e 35%, respectivamente. Em função destes valores, a ausência de ronco tem forte impacto na redução da probabilidade pós-teste. A presença de ronco, entretanto, tem pouco impacto em aumentar esta probabilidade.

O ronco se dá pela vibração dos tecidos moles que constituem a via aérea superior e quase invariavelmente se associa a aumento da resistência ao fluxo de ar. Em condição extrema prenuncia a cessação do fluxo, a apnéia, por sua vez implicando hipoxemia. Na maioria das vezes, todavia, não há apnéia. O aumento da resistência ao fluxo pode então determinar aumento do esforço respiratório associado a breve despertar, tudo isso resultando num sono fragmentado. Este quadro caracteriza a síndrome de resistência aumentada das vias aéreas superiores, onde se observa também sonolência diurna similar àquela de pacientes com apnéia do sono, mas sem hipoxemia.⁴⁸

Esta síndrome parece então ocupar um espaço intermediário entre a normalidade e a apnéia do sono. O ronco, refletindo alteração precoce, surge como achado sensível, porém pouco específico para hipoxemia durante o sono, que sucede num contexto de apnéia do sono, envolvendo um contingente menor de pacientes.

A sonolência diurna é outro sintoma comumente presente em pacientes com distúrbio respiratório do sono. Em nossa amostra o encontro do melhor ponto de corte em

10 pontos da Escala de Sonolência de Epworth foi coincidente com o nível recomendado e utilizado por outros autores.^{17;27} Observamos sensibilidade de 42,9% e especificidade de 70%, porém não observamos correlação linear com o índice de queda da SpO₂ por hora. Outro estudo também já observou que o grau de sonolência se correlaciona mais com o índice de frequência das apnéias do que com a gravidade da hipoxemia durante o sono.⁴⁹ Portanto, a fragmentação do sono parece ser o fator determinante principal da sonolência diurna excessiva, o que sugere que diferentes pessoas apresentam diferentes tolerâncias a diversos graus de hipoxemia durante o sono.

Conquanto a sonolência diurna esteja vinculada à presença de apnéia do sono em pacientes com acromegalia,^{17;50} alguns autores sugerem que esta sonolência esteja vinculada a efeito direto do GH reduzindo a quantidade de sono REM⁵¹ ou mesmo ao efeito da radioterapia⁵². O grau de sonolência pela Escala de Epworth neste estudo não foi diferente entre os pacientes que receberam ou não radioterapia ou ainda em relação ao uso ou não de octreotida. É possível que pelo menos em parte estas explicações se devam a diferente abordagem conceitual da sonolência. Na Escala de Epworth, a sonolência é avaliada pela probabilidade de cair no sono em um momento e situação particulares. Não há correspondência necessária com a sensação de cansaço ou fadiga.⁴⁹

A simples pergunta se há ou não sonolência, utilizada em diversas fichas clínicas, pode alcançar respostas diferentes, conforme a percepção do paciente ou mesmo do examinador. Comparada à Escala de Epworth, a resposta em termos de sim ou não se apresentou com número elevado de falsos positivos, o que nos leva a considerá-la inadequada para avaliação clínica de sonolência nos pacientes com acromegalia.

O IMC e a circunferência do pescoço são parâmetros clínicos comumente utilizados na avaliação do grau de obesidade, a qual é importante fator patogênico para

apnéia, portanto para hipoxemia durante o sono. Destarte, são úteis na avaliação clínica da presença de distúrbio respiratório do sono.

Pacientes com apnéia do sono tendem a apresentar IMC e circunferência do pescoço elevados, proporcional à gravidade do índice de apnéia / hipopnéia ou ao índice de queda da SpO₂ por hora. Quando pareados por IMC e idade, os pacientes com apnéia apresentam maiores medidas da circunferência do pescoço, sinalizando que esta medida tem maior poder indicador de apnéia do sono que o IMC.⁵³ A circunferência do pescoço apresenta ainda maior correlação com a hipoxemia durante o sono que medidas radiológicas de alteração crânio-facial⁵⁴ ou de outras características clínicas.⁵⁵

Em acordo com estes estudos, os dados obtidos mostram uma RV+ de 5,71 para circunferência do pescoço maior que 44 cm. Isoladamente, a presença deste achado torna altamente provável a existência de hipoxemia durante o sono. Entretanto, a sensibilidade é baixa, apenas 28,6%. Outros autores,⁵⁶ em pacientes sem acromegalia, propuseram um ponto de corte de 40 cm, obtendo sensibilidade de 60,6% e especificidade de 93,4%.

Em pacientes com acromegalia, Rosenow et al¹⁸ evidenciou diferença significativa de hipoxemia durante o sono utilizando um ponto de corte de 41 cm, porém não estabeleceu se este seria o melhor valor discriminatório a partir das diferentes sensibilidades e especificidades. É provável que diferentes populações tenham diferentes valores discriminantes ideais. Igualmente provável é que pacientes com acromegalia apresentem valores mais elevados que os demais.

No que diz respeito às alterações parenquimatosas pulmonares observadas à tomografia, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com acromegalia e o grupo controle. Conquanto os achados tomográficos fossem descritos como discretos e de pequena extensão, parece haver relevância clínica em sua presença, pois tosse está significativamente associada a bronquiectasia e enfisema, enquanto dispnéia

está também significativamente associada a bronquiectasia. Não obstante, o fato de não diferirem em proporção do grupo controle não permite que se possa associá-los à acromegalia.

Quando os achados tomográficos foram comparados aos parâmetros de função respiratória estudados, foi observado que a existência de uma anormalidade qualquer está relacionada a aumento da relação VR / CPT. Também foi observada associação entre opacidades nodulares e PEmaxCPT.

A relação VR / CPT apresenta-se num grupo ou noutro (30 e 36%) com valor médio inferior a 40%, considerado limite aceitável da normalidade.⁵⁷ A relevância clínica, não a estatística, é frágil. Por outro lado, na ausência de conexão estabelecida entre força muscular respiratória e opacidades nodulares observável na literatura, poder-se-ia pensar que estas opacidades expressam um viés de confundimento. O fator confundidor seria atividade da doença, que por sua vez pode estar relacionada a alterações musculares.⁵⁸

Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa da dosagem de GH ou de IGF-I entre aqueles com ou sem opacidades nodulares, que por sua vez não se apresentaram em proporções distintas entre pacientes com ULNV maior ou igual a zero. Ademais, as proporções de opacidades nodulares não diferiram de forma significativa entre os grupos controle e de pacientes com acromegalia, portanto não se pode associar às opacidades nodulares a acromegalia.

Estas relações parecem então caracterizar erro tipo I. Apenas 2 (2,4%) comparações se mostraram estatisticamente significativas. Dado o número elevado de comparações, esta proporção de erro é esperada.

Comparado ao grupo controle, os pacientes com acromegalia apresentaram prevalência muito inferior de ateromatose aórtica e coronariana e prevalência muito superior de alterações degenerativas vertebrais. Ambas diferenças foram estatisticamente

significativas. A artropatia constitui importante fator de morbidade nestes pacientes, comprometendo em cerca de 52% o esqueleto axial,⁵⁹ o que está em acordo com os dados observados.

No que concerne às placas ateromatosas, Colao et al⁶⁰ não encontraram diferenças entre pacientes com acromegalia e controle, embora tenha observado maior espessamento das camadas íntima e média das carótidas entre aqueles com doença ativa ou inativa. É provável que os resultados observados neste estudo reflitam um importante viés de seleção no grupo controle, dado que este foi eleito principalmente a partir de pacientes selecionados para investigação de alterações vasculares.

Neste estudo a PaO₂ se mostrou abaixo do limite inferior de referência em 7 pacientes, dos quais 6 apresentavam quadro clínico outro que não a acromegalia para justificar tais valores. Outros autores estudaram o comportamento da PaO₂ na acromegalia.^{11;12;14} Em um estudo¹¹ houve apenas relato de valor médio normal em todo grupo. Nos outros dois foi descrita a totalidade de valores individuais.^{12;14}

Luboshitzky et al¹⁴ estudaram 11 pacientes, assintomáticos e não fumantes, apenas 10 com PaO₂ disponível, e apontaram 80% de prevalência de hipoxemia. Todos apresentavam R-X de tórax normal, porém cintilografia pulmonar de perfusão anormal em 4 de 5 pacientes estudados. Não definiram, entretanto, um critério de limite inferior de normalidade. Quatro deles eram obesos, um dos quais com IMC de 39,3. Quando foram aplicados os critérios de normalidade utilizados neste estudo³⁶ a prevalência de hipoxemia foi de 70%. Se aplicada a correção da PaO₂ para o IMC⁶¹ a prevalência de hipoxemia foi de 50%.

A hipoxemia se deve a causas intra ou extrapulmonares. As intrapulmonares são os distúrbios de difusão e da relação ventilação-perfusão. A vinculação da hipoxemia à alteração pulmonar pela acromegalia em um estudo transversal deve ser vista com muito

cuidado, uma vez que os distúrbios da relação ventilação-perfusão estão presentes em uma miríade de condições. É portanto necessário que se esgotem a coexistência de outras afecções. A obesidade, por exemplo, pode acarretar hipoxemia por meio de uma zona de baixo quociente ventilação-perfusão formada nas regiões inferiores a partir da alteração de complacência da caixa torácica.⁶²

É possível que os pacientes estudados por Luboshitzky et al¹⁴ apresentassem algum comprometimento vascular pulmonar, cuja natureza até o momento não está relacionada à presença da acromegalia. Contrariamente, mas de forma semelhante ao nosso estudo, quando aplicados os mesmos critérios, pode-se observar em 1 de 10 pacientes estudados por Iandelli et al¹² a presença de hipoxemia.

Cabe aqui a discussão sobre o que é o normal. Este termo pode se referir a diversos aspectos, compreendendo diferentes graus de subjetividade. Conceitos sobre o que é comumente encontrado, habitual ou mesmo o que é convencional. Em ciências biológicas poder-se-ia referir ao que é mais adequado ou adaptado às necessidades de sobrevivência da espécie. Mais precisamente na medicina, normal comumente se refere à condição de não causar algum dano ou doença.⁶³

Neste estudo, a normalidade dos valores de referência se refere à normalidade estatística. Isto pressupõe uma probabilidade permanente de se assumir como anormal aquilo que efetivamente não significa qualquer alteração ou ameaça à saúde do indivíduo. Destarte, ao nível de significância α de 0,05, para cada 20 testes realizados há probabilidade de 50% de que pelo menos um seja anormal. Esta probabilidade aumenta para mais de 90% se são feitos 50 testes.

Os valores de referência são construídos sobre uma amostra saudável da população. Nos testes funcionais respiratórios, habitualmente são expressos em função da idade, sexo e altura. Até que ponto esta *amostra saudável* expressa nestas 3 variáveis esgota a

variabilidade biológica e a variabilidade de medida? Os valores de referência, não importa como são estatisticamente obtidos, não são capazes de exprimir nada a respeito de doença.

64

No diagnóstico de doenças, a melhor abordagem é a busca de um valor teste discriminante para a doença em questão. Frequentemente, o valor discriminante adotado põe em evidência uma superposição de indivíduos sadios e doentes. Portanto, este valor discriminante deve ter determinada sua sensibilidade e especificidade a fim de se estabelecer seu poder e suas limitações clínicas.⁶⁴

Diferente espectro de valores pode ser observado no comportamento da D_{LCO} quando se leva em conta o VA, conforme se utilize os valores de referência de Chinn et al.³⁴ ou de Miller et al.³³ Não obstante, em concordância com outros autores,^{4;5;8} ambos denotam redução da D_{LCO} corrigida pelo VA em comparação ao valor da D_{LCO} sem a correção. Isto provavelmente se deve ao fato de que a relação entre a razão D_{LCO}/VA e o volume pulmonar não é linear.⁶⁵ Desta maneira, o aumento do volume pulmonar observado em pacientes com acromegalia não é acompanhado na mesma proporção pela perfusão e portanto pela D_{LCO} .

O estudo dos volumes pulmonares demonstra em grande parte aumento proporcional do VR, CRF e CPT. Particularmente a CRF encontra-se significativamente elevada entre aqueles com ULNV maior que zero. Conquanto alguns autores,^{7;8} sempre em estudos transversais, tenham observado propriedades elásticas pulmonares dentro da normalidade em pacientes com acromegalia, Garcia-Rio et al,¹¹ em estudo longitudinal, verificaram diminuição da complacência pulmonar após controle hormonal.

Esta complacência levemente maior em pacientes não controlados explica a observação feita neste estudo. A complacência pulmonar aumentada eleva o ponto de equilíbrio entre as elastâncias do pulmão e da caixa torácica, que determina a CRF. Em

relação a CPT e ao VR, seus valores aumentados em pacientes com ULNV maior que zero, pelas mesmas razões, não atingiram patamar estatisticamente significativo, em função provavelmente do tamanho da amostra.

É possível que GH e / ou a IGF-I tenham papel na manutenção da matriz conjuntiva pulmonar, especialmente do arcabouço elástico. Entretanto, se existente, esta função não determina alteração estrutural acima do limite de resolução da tomografia computadorizada, uma vez que não foi observada qualquer associação entre a ULNV maior ou igual a zero e lesão na tomografia.

Sete pacientes (19,4%) apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo e 1 (2,8%) distúrbio misto. Em 3 pacientes, incluindo-se aquele com distúrbio misto, o distúrbio obstrutivo não foi explicado pela existência de doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma. Os 3 pacientes apresentavam história de tabagismo, embora não preenchessem critérios clínicos para bronquite crônica ou achados tomográficos para enfisema.

Enquanto a bronquite crônica com ou sem obstrução possa se apresentar com exame tomográfico normal, o aparecimento de enfisema na tomografia de tórax habitualmente precede a limitação ao fluxo aéreo.⁶⁶ Por outro lado, seria inesperado que alterações das vias aéreas nestes pacientes não se acompanhassem de tosse.

Neste ponto, seria cabível especular associação entre distúrbio ventilatório obstrutivo e acromegalia, ainda que suceda em pequena proporção de pacientes e a nível subclínico. Outros autores¹³ relataram distúrbio ventilatório obstrutivo em pacientes com acromegalia sem qualquer história de tabagismo. A ausência de grupo controle para espirometria limita a discussão a este respeito.

A *American Thoracic Society*⁶⁷ recomenda que se faça confronto entre o distúrbio ventilatório identificado e sua correspondência com o conjunto de alterações clínicas.

Quando não há esta correspondência, os valores podem ser considerados extraordinariamente baixos, mas ainda variantes da normalidade.

Os valores de mediana das pressões inspiratórias e expiratórias máximas tomadas na CRF se mostraram inferiores àqueles tomados ao nível da CPT ou do VR. A dispersão de valores, contrariamente, se mostrou semelhante entre as tomadas ao nível da CRF e da CPT ou VR. Como se sabe, além da força muscular, fatores ligados à elasticidade do pulmão e caixa torácica, incluindo-se o efeito do volume pulmonar, contribuem para os valores de pressão.⁶⁸ A tomada ao nível da CRF, ponto de equilíbrio elástico entre pulmão e caixa torácica, é mais fidedigna enquanto medida de força muscular e não esteve neste estudo mais sujeita à variabilidade que as medidas clássicas ao nível da CPT ou do VR.

Cinco pacientes (14,3%) apresentaram P_{ImaxVR} abaixo do limite inferior, dos quais apenas 3 (8,6%) não apresentaram a medida do VR elevada. Nenhum apresentou P_{ImaxCRF} abaixo do limite inferior, o mesmo em relação à P_{E_{max}CPT}. A P_{E_{max}CRF} esteve abaixo do limite inferior em 3 pacientes (8,6%).

Em função da elevação dos volumes pulmonares, pacientes com acromegalia podem ter a P_{ImaxVR} falsamente reduzida e a P_{E_{max}CPT} falsamente elevada. Deve-se então ter cuidado na interpretação destes valores. Brody et al⁴ relataram normalidade de P_{ImaxCRF} e P_{E_{max}CRF}, porém estabeleceram como limite -40 e +40 cmH₂O, respectivamente, valores considerados muito baixos. Outros autores¹² têm descrito reduções de P_{E_{max}CPT} e força muscular inspiratória medida por pressões esofágica e transdiafragmática em aspirações máximas, sugerindo comprometimento muscular na acromegalia.

A avaliação de possível comprometimento muscular respiratório através de pressões inspiratórias e expiratórias máximas deve levar em consideração alguns fatores. Este tipo de avaliação é muito dependente da colaboração de cada indivíduo. Os valores de

referência são muito variáveis entre si, seja porque são derivados de amostras pequenas e diferentes umas das outras, seja porque são muito diversos os métodos de medida.⁶⁹

Uma consequência importante da fraqueza muscular respiratória é hipoventilação alveolar e consequente elevação de PaCO₂. Deve-se salientar, entretanto, que a hipercapnia tende a ocorrer quando a força muscular respiratória reduz-se a níveis abaixo de 30% do normal.⁷⁰ Nenhum paciente neste estudo nem nos dados de Iandelli et al¹² apresentaram PaCO₂ elevada, portanto o déficit encontrado foi subclínico.

Quando as alterações funcionais respiratórias são sutis, a investigação clínica com base nos valores de referência, dentro de delineamento transversal, torna mais difícil distinguir quem apresenta ou não alterações. A criação de valores discriminantes específicos para alterações funcionais da acromegalia exigiria primeiramente uma definição de quais anormalidades estão inequivocamente associadas a esta afecção.

O delineamento longitudinal é particularmente interessante neste sentido, pois permite avaliar melhor o impacto do tratamento na evolução da doença e simplifica a questão do controle, que pode ser o próprio indivíduo. Todavia, é muito difícil se reunir uma coorte homogênea em relação ao tempo de evolução da doença, dado que sua natureza acentuadamente insidiosa acarreta um tempo muito variável entre o início da doença e seu diagnóstico.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

Para o grupo de pacientes com acromegalia estudados pode-se concluir que:

1. O aspecto crânio-facial, em seguida a obesidade e as alterações hormonais são fatores associados em magnitude similar a hipoxemia durante o sono.
2. O reconhecimento de aspectos clínicos relativos à circunferência do pescoço, IMC, grau de sonolência pela Escala de Epworth e a presença de roncos suscita informações importantes, permitindo com alta probabilidade predizer ou não hipoxemia durante o sono.
3. Não foram observadas alterações da estrutura pulmonar por tomografia de tórax, quando comparadas ao controle. As alterações funcionais respiratórias encontradas são explicáveis em grande parte por diagnósticos alternativos, ou se manifestam de forma subclínica, não apresentando relação plausível com o aspecto da estrutura pulmonar.

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8):2730-2734.
- (2) Merza Z. Modern treatment of acromegaly. *Postgrad Med J* 2003; 79(930):189-193.
- (3) Wright AD, Hill DM, Lowy C et al. Mortality in acromegaly. *Q J Med* 1970; 39(153):1-16.
- (4) Brody JS, Fisher AB, Gocmen A et al. Acromegalic pneumomegaly: lung growth in the adult. *J Clin Invest* 1970; 49(6):1051-1060.
- (5) Evans CC, Hipkin LJ, Murray GM. Pulmonary function in acromegaly 40. *Thorax* 1977; 32(3):322-327.
- (6) Harrison BD, Millhouse KA, Harrington M et al. Lung function in acromegaly. *Q J Med* 1978; 47(188):517-532.
- (7) De Troyer A., Desir D, Copinschi G. Regression of lung size in adults with growth hormone deficiency. *Q J Med* 1980; 49(195):329-340.
- (8) Donnelly PM, Grunstein RR, Peat JK et al. Large lungs and growth hormone: an increased alveolar number? *Eur Respir J* 1995; 8(6):938-947.
- (9) O'Brodovich HM, Mellins RB, Mansell AL. Effects of growth on the diffusion constant for carbon monoxide. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125(6):670-673.
- (10) Haber PS, Colebatch HJ, Ng CK et al. Alveolar size as a determinant of pulmonary distensibility in mammalian lungs. *J Appl Physiol* 1983; 54(3):837-845.
- (11) Garcia-Rio F, Pino JM, Diez JJ et al. Reduction of lung distensibility in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion 1. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(5):852-857.
- (12) Iandelli I, Gorini M, Duranti R et al. Respiratory muscle function and control of breathing in patients with acromegaly 14. *Eur Respir J* 1997; 10(5):977-982.
- (13) Trotman-Dickenson B, Weetman AP, Hughes JM. Upper airflow obstruction and pulmonary function in acromegaly: relationship to disease activity 26. *Q J Med* 1991; 79(290):527-538.
- (14) Luboshitzky R, Barzilai D. Hypoxemia and pulmonary function in acromegaly 37. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121(3):471-475.

- (15) Peker Y, Hedner J, Norum J et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(2):159-165.
- (16) Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991; 115(7):527-532.
- (17) Blanco Perez JJ, Blanco-Ramos MA, Zamarron SC et al. [Acromegaly and sleep apnea]. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(8):355-359.
- (18) Rosenow F, Reuter S, Deuss U et al. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45(5):563-569.
- (19) Wright AD, Hill DM, Lowy C et al. Mortality in acromegaly. *Q J Med* 1970; 39(153):1-16.
- (20) Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling : association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119(4):1085-1091.
- (21) Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99(6):2440-2450.
- (22) Dostalova S, Sonka K, Smahel Z et al. Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2001; 144(5):491-497.
- (23) Hochban W, Ehlenz K, Conradt R et al. Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *Eur Respir J* 1999; 14(1):196-202.
- (24) Grunstein RR, Ho KK, Sullivan CE. Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 1994; 121(7):478-483.
- (25) Peker Y, Hedner J, Johansson A et al. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment. *Sleep* 1997; 20(8):645-653.
- (26) Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R et al. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(5 Pt 1):1279-1285.
- (27) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6):540-545.
- (28) Richardson GS, Carskadon MA, Flagg W et al. Excessive daytime sleepiness in man: multiple sleep latency measurement in narcoleptic and control subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 45(5):621-627.
- (29) Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3):1107-1136.

- (30) Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG et al. Valores de Referência para Espirometria em população brasileira adulta. *Jornal de Pneumologia* 1992; 18:10-22.
- (31) Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung Volumes and Forced Ventilatory Flows. *Eur Respir J* 1993; 6(Suppl 16):5-40.
- (32) American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique--1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1):2185-2198.
- (33) Miller A, Thornton JC, Warshaw R et al. Single breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state. Predicted values, lower limits of normal, and frequencies of abnormality by smoking history. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(3):270-277.
- (34) Chinn DJ, Cotes JE, Flowers R et al. Transfer factor (diffusing capacity) standardized for alveolar volume: validation, reference values and applications of a new linear model to replace KCO (TL/VA). *Eur Respir J* 1996; 9(6):1269-1277.
- (35) Bruschi C, Cerveri I, Zoia MC et al. Reference values of maximal respiratory mouth pressures: a population-based study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(3):790-793.
- (36) Crapo RO, Jensen RL, Hegewald M et al. Arterial blood gas reference values for sea level and an altitude of 1,400 meters. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 1):1525-1531.
- (37) Chiner E, Signes-Costa J, Arriero JM et al. Nocturnal oximetry for the diagnosis of the sleep apnoea hypopnoea syndrome: a method to reduce the number of polysomnographies? *Thorax* 1999; 54(11):968-971.
- (38) Austin JH, Muller NL, Friedman PJ et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* 1996; 200(2):327-331.
- (39) Grunstein RR, Ho KY, Berthon-Jones M et al. Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(2):496-502.
- (40) Ip MS, Tan KC, Peh WC et al. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(4):477-483.
- (41) Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W et al. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(3):309-315.

- (42) Buyse B, Michiels E, Bouillon R et al. Relief of sleep apnoea after treatment of acromegaly: report of three cases and review of the literature. *Eur Respir J* 1997; 10(6):1401-1404.
- (43) Watanabe T, Isono S, Tanaka A et al. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2):260-265.
- (44) Ferguson KA, Ono T, Lowe AA et al. The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1995; 108(2):375-381.
- (45) Dostalova S, Sonka K, Smahel Z et al. Cephalometric assessment of cranial abnormalities in patients with acromegaly. *J Craniomaxillofac Surg* 2003; 31(2):80-87.
- (46) Campbell AH, Guy PA, Rochford PD et al. Flow-volume curve changes in patients with obstructive sleep apnoea and brief upper airway dysfunction. *Respirology* 2000; 5(1):11-18.
- (47) Isono S, Saeki N, Tanaka A et al. Collapsibility of passive pharynx in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(1):64-68.
- (48) Guilleminault C, Do KY, Chowdhuri S et al. Sleep and daytime sleepiness in upper airway resistance syndrome compared to obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2001; 17(5):838-847.
- (49) Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993; 103(1):30-36.
- (50) Pekkarinen T, Partinen M, Pelkonen R et al. Sleep apnoea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27(6):649-654.
- (51) Astrom C, Christensen L, Gjerris F et al. Sleep in acromegaly before and after treatment with adenomectomy. *Neuroendocrinology* 1991; 53(4):328-331.
- (52) Faithfull S. Patients' experiences following cranial radiotherapy: a study of the somnolence syndrome. *J Adv Nurs* 1991; 16(8):939-946.
- (53) Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1992; 5(4):377-381.
- (54) Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990; 3(5):509-514.
- (55) Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992; 47(2):101-105.

- (56) Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1997; 127(8 Pt 1):581-587.
- (57) Barreto S.S.M. Volumes Pulmonares. *Jornal de Pneumologia* 2002; 28(Supl 3):83-94.
- (58) McNab TL, Khandwala HM. Acromegaly as an endocrine form of myopathy: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2005; 11(1):18-22.
- (59) Scarpa R, De BD, Pivonello R et al. Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2):598-603.
- (60) Colao A, Spiezia S, Cerbone G et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54(4):515-524.
- (61) Cerveri I, Zoia MC, Fanfulla F et al. Reference values of arterial oxygen tension in the middle-aged and elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3):934-941.
- (62) Kryger MH. Restrictive Lung Disorders. In: Kryger MH, Roth T., Dement W.C., editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1136-1144.
- (63) Murphy EA. The normal, and the perils of the sylleptic argument. *Perspect Biol Med* 1972; 15(4):566-582.
- (64) Galen RS. The normal range: a concept in transition. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101(11):561-565.
- (65) Frans A, Nemery B, Veriter C et al. Effect of alveolar volume on the interpretation of single breath DLCO. *Respir Med* 1997; 91(5):263-273.
- (66) Sashidhar K, Gulati M, Gupta D et al. Emphysema in heavy smokers with normal chest radiography. Detection and quantification by HCRT. *Acta Radiol* 2002; 43(1):60-65.
- (67) Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(5):1202-1218.
- (68) Rochester DF, Arora NS. Respiratory muscle failure. *Med Clin North Am* 1983; 67(3):573-597.
- (69) Souza R.B. Pressões respiratórias estáticas máximas. *Jornal de Pneumologia* 2002; 28(supl 3):155-165.
- (70) Braun NM, Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax* 1983; 38(8):616-623.

ANEXOS

ANEXO I

FICHA CLÍNICA

Data: Nome Número
Grupo alocado Sexo Data nascimento: Idade
Tratamento recebido (início / duração) Peso Altura IMC

Tempo de diagnóstico	Tempo de doença (estimação)
----------------------	-----------------------------

SINTOMATOLOGIA

<u>Tosse</u>	<u>Escarro</u>	<u>Hemoptise</u>	<u>Dor torácica</u>	<u>Chiado</u>	<u>Cianose</u>
<u>Dispnéia</u>					

Tabagismo Ausculta pulmonar / FR Afecção pulmonar prévia ou atual

<u>Ronco</u>	<u>Sonol diurna</u>	<u>Mallampati</u>	<u>Circ pescoço</u>	<u>Epworth</u>	<u>Med faciais</u>
--------------	---------------------	-------------------	---------------------	----------------	--------------------

Outros

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, _____, abaixo assinado, declaro ter lido ou ouvido o presente termo de consentimento, o qual me informa o seguinte:

1- Concordo em participar da investigação clínica sobre "Acromegalia e Alterações Funcionais Respiratórias", estando ciente do benefício presumível para o esclarecimento do diagnóstico decorrente de tal participação.

2- Que minha participação nesta investigação clínica compreenderá realização de estudo tomográfico das vias aéreas superiores e do tórax em cortes de alta resolução, gasometria arterial, coleta de sangue venoso para mensurações hormonais, espirometria simples, medida do volume residual, medida da difusão pulmonar, medida de pressões inspiratórias e expiratórias máximas, oximetria de esforço, monitoramento da saturação da hemoglobina pelo oxigênio durante o sono.

3- Que me é assegurado o direito de abandonar a participação na investigação a qualquer momento, se assim o desejar, bastando para isto comunicar a minha decisão ao investigador.

4- A equipe investigadora se compromete em assistir o paciente em qualquer situação que possa advir do referido estudo.

Brasília, _____ de _____ de 2005

(Assinatura)