



**Escola Superior
de Tecnologia
da Saúde**

Politécnico de Coimbra

Andreia Narciso Gabriel

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO EM TRANSPLANTE PULMONAR – REVISÃO SISTEMÁTICA

VOLUME 1

Dissertação no âmbito do Mestrado em Fisiologia Clínica – Especialização em Fisiopatologia do Sono e Ventilação Não Invasiva, orientada pelo Professor Doutor Paulo Júlio Moreira Caseiro e apresentada à Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

Março de 2025



**Escola Superior
de Tecnologia
da Saúde**
Politécnico de Coimbra

Agradecimentos

A realização desta dissertação de mestrado contou com importantes apoios e incentivos sem os quais este marco não se teria tornado uma realidade.

Ao meu orientador, professor Paulo Caseiro, agradeço por todo o apoio e orientação.

Ao professor Telmo Pereira, gratidão por todo o apoio, sugestões, orientação e disponibilidade ao longo da realização da dissertação de mestrado.

De seguida, gostaria de dirigir os meus agradecimentos à minha família.

Aos meus amigos uma palavra de agradecimento pelo apoio e compressão para atingir este objetivo.

Resumo

Introdução: O transplante pulmonar é realizado em pacientes com insuficiência respiratória crônica com terapêutica médica otimizada, para os quais não existe outra terapêutica alternativa, possibilitando aumentar a sua qualidade de vida e sobrevivência. Segundo a *International Society for Heart and Lung Transplantation*, a patologia cardiovascular representa 4,5% das causas de morte após o primeiro ano da realização do transplante pulmonar. A Síndrome de Apneia do Sono constitui um problema de saúde pública, sendo considerada um fator de risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares.

Objetivo: Realizar revisão sistemática incluindo artigos que versem sobre distúrbios respiratórios do sono em indivíduos que realizaram transplante pulmonar, averiguando quais os distúrbios respiratórios do sono mais prevalentes nesta população e, também, sugerir oportunidades de melhoria para estudos futuros.

Metodologia: Foram utilizadas diferentes combinações de palavras-chave para pesquisa de artigos nos motores de pesquisa *Pubmed* e *Cochrane Library* (última pesquisa realizada em fevereiro 2025). Como critérios de inclusão refere-se realização de polissonografia depois da realização de transplante pulmonar, sem utilização de ventilação (*continuous positive airway pressure*, *auto-continuous positive airway pressure*, *bilevel positive airway pressure*), artigos publicados entre 2000 e 2024 e de livre acesso. O critério de exclusão utilizado foi artigos redigidos em outras línguas que não português, inglês e espanhol.

Resultados: A pesquisa obteve 1974 resultados dos quais apenas 8 foram considerados elegíveis para a elaboração da revisão sistemática. Globalmente, obteve-se uma amostra total constituída por 448 indivíduos, dos quais 106 apresentavam resultados de polissonografia antes do transplante pulmonar. Foram, também, obtidos resultados para a escala de sonolência de *Epworth*, pressão de dióxido de carbono através de avaliação transcutânea, medicação e tratamento dos distúrbios respiratórios do sono.

Conclusão: Os distúrbios respiratórios do sono são prevalentes no transplante pulmonar, tendo-se verificado uma prevalência mínima de 36%. A apneia obstrutiva do sono é o principal distúrbio respiratório do sono encontrado nesta revisão sistemática. Pelo

número limitado de artigos, sugere-se realização de mais estudos com amostras de maiores dimensões e com seguimento das mesmas.

Palavras-Chave: *“sleep disordered breathing”; “sleep apnea”; “sleep”; “lung transplant”; “polysomnography”.*

Abstract

Introduction: Lung transplantation is performed on patients with chronic respiratory failure who are receiving optimized medical therapy and for whom there is no other alternative therapy, increasing their quality of life and survival. According to the International Society for Heart and Lung Transplantation, cardiovascular disease accounts for 4.5% of the causes of death after the first year of lung transplantation. Sleep apnea syndrome is a public health problem and is considered a risk factor for the occurrence of cardiovascular events.

Objective: To conduct a systematic review of articles about sleep-related breathing disorders in individuals who underwent lung transplantation, to determine which sleep-related breathing disorders are most prevalent in this population and to suggest opportunities for improvement in future studies.

Methodology: Different combinations of keywords were used to search for articles in the Pubmed and Cochrane Library search engines (last search conducted in February 2025). Inclusion criteria were polysomnography after lung transplantation, without use of ventilation (continuous positive airway pressure, auto-continuous positive airway pressure, bilevel positive airway pressure), articles published between 2000 and 2024 and with open access. The exclusion criterion used was articles written in languages other than Portuguese, English and Spanish.

Results: The research obtained 1974 results, of which only 8 were considered eligible for the elaboration of the systematic review. Overall, a total sample of 448 individuals was obtained, of which 106 had polysomnography results before lung transplantation. Results were also obtained for the Epworth Sleepiness Scale, carbon dioxide pressure through transcutaneous assessment, medication and treatment of sleep-disordered breathing.

Conclusion: Sleep-disordered breathing is prevalent in lung transplantation, with a minimum prevalence of 36%. Obstructive sleep apnea is the main sleep-disordered breathing found in this systematic review. Due to the limited number of articles, it is suggested that further studies be carried out with larger samples and with follow-up.

Keywords: *“sleep disordered breathing”; “sleep apnea”; “sleep”; “lung transplant”; “polysomnography”.*

Lista de siglas/abreviaturas e símbolos

AASM: *American Academy of Sleep Medicine* – Academia Americana de Medicina do Sono

ACS: Apneia Central do Sono

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono

APAP: Auto- pressão contínua positiva na via aérea (auto-CPAP)

AVC: Acidente Vascular Cerebral

BPAP: *Bilevel Positive Airway Pressure* - pressão positiva em dois níveis nas vias aéreas

CFTR: *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* - regulador de condutância transmembranar da fibrose cística

CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure* - pressão positiva continua na via aérea

CO₂: Dióxido de carbono

DA1AT: Défice de α -1 antitripsina

DAM: Dispositivo de avanço mandibular

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DRS: Distúrbio Respiratório do Sono

ESE: Escala de Sonolência de *Epworth*

FA: Fibrilhação auricular

FPI: Fibrose Pulmonar Idiopática

FQ: Fibrose Quística

HTA: Hipertensão Arterial

IAH: Índice Apneia-Hipopneia

ICSD-3: *The International Classification of Sleep Disorders, versão 3*

IMC: Índice de Massa Corporal

Kg/m²: Quilograma por metro quadrado

LG: *Loop gain* – ganho

mmhg: Milímetros de mercúrio

O₂: Oxigénio

PaCO₂: Pressão parcial arterial de dióxido de carbono

PaO₂: Pressão parcial arterial de oxigénio

PC: Perímetro cervical

PEEP: *Positive end-expiratory pressure* – pressão positiva no fim da expiração

PSG: Polissonografia

PtCO₂: Pressão de CO₂ através de avaliação transcutânea

PSQ: Índice de Qualidade de Sono de *Pittsburgh*

Rácio PaO₂-FiO₂: Rácio entre a pressão parcial de oxigénio e a fração inspirada de oxigénio

REM: *Rapid Eye Movement* – movimentos rápidos dos olhos

RDI: *Respiratory Disturbance Index* - índice de distúrbios respiratórios

RERA: *Respiratory Effort Related Arousals* - micro-despertares relacionados com o esforço respiratório

SAS: Síndrome de Apneia do Sono

SpO₂: Saturação periférica de oxigénio

UMA: Unidade Maço Ano

VNI: Ventilação Não Invasiva

α: Alfa

®: Marca registada

%: Percentagem

Lista de tabelas

Tabela 1: Características gerais dos artigos selecionados.....	45
Tabela 2: Avaliação da qualidade através da escala de “The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies”.....	48
Tabela 3: Tipo de transplante e a patologia relacionada.	50
Tabela 4: Comparação entre IAH antes e após transplante pulmonar.	52
Tabela 5: Resultados (média $\pm$ desvio-padrão) relativos à SpO ₂ nos momentos antes e após realização de transplante pulmonar.	55
Tabela 6: DRS e tipo de transplante pulmonar.	56
Tabela 7: Resultados de PtCO ₂ (mmHg).	57
Tabela 8: Resultados quanto à ESE (média $\pm$ desvio padrão).	58

Lista de figuras

Figura 1: Processo de seleção dos artigos (adaptado das guidelines PRISMA).	40
Figura 2: DRS antes do transplante pulmonar.	51
Figura 3: Prevalência de DRS no Transplante Pulmonar.	53

Índice

Introdução	12
Parte I – Enquadramento teórico	15
1.1. Transplante pulmonar	16
1.2. Métodos para diagnóstico de distúrbios do sono	20
1.3. Distúrbios Respiratórios do Sono	24
1.4. Transplante Pulmonar e Sono	31
Parte II – Revisão Sistemática	35
Metodologia	36
1.1. Questão de pesquisa	36
1.2. Fontes de pesquisa	36
1.3. Estratégia de pesquisa	37
1.4. Critérios de elegibilidade	37
1.5. Seleção de estudos e extração de dados.....	37
1.6. Avaliação da qualidade	38
Resultados	39
1.1. Artigos selecionados	39
1.2. Características metodológicas dos artigos selecionados	41
1.3. Avaliação da qualidade	47
A. Transplante pulmonar e patologia respiratória associada	49
B. DRS antes da realização do transplante pulmonar	51
C. IAH/RDI antes e após transplante pulmonar.....	52
D. Prevalência de DRS	53
E. Saturação Periférica de Oxigénio	54
F. Tipo de transplante pulmonar e DRS.....	55
G. Medicação.....	56
H. Avaliação da capnografia transcutânea	57
I. Escala de Sonolência de Epworth	57
J. Tratamento dos DRS	58
Discussão	60
Limitações.....	66
Conclusão.....	67
Referências Bibliográficas.....	69

Introdução

O transplante pulmonar é realizado em casos selecionados de insuficiência respiratória crónica com terapêutica médica otimizada, para os quais não existe terapêutica alternativa, possibilitando aumentar a sua qualidade de vida e sobrevivência (Cypel, 2012; Soares & Marques, 2013; Adegunsoye et al., 2017).

Segundo Fragata, (2015), o transplante pulmonar é considerado uma cirurgia complexa, carecendo de uma equipa multidisciplinar e de uma correta avaliação dos candidatos e dos dadores (Fragata, 2015). Trata-se de uma técnica cirúrgica que surgiu em 1963, por James Hardy, tendo o primeiro transplante com sucesso sido realizado 20 anos mais tarde por Cooper e a sua equipa (Chang et al., 2023; Angel & Levine, 2023).

Em Portugal, a transplantação pulmonar iniciou-se em 2001 na Unidade Local de Saúde São José, no Hospital de Santa Marta (Fragata, 2015; Vasconcelos, 2025). As patologias com maior representatividade são as Doenças Pulmonares Fibrosantes Progressivas (incluindo a Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)), a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), a Deficiência de α 1-antitripsina (DA1AT), a Fibrose Quística (FQ), as Bronquiectasias e a Hipertensão Arterial Pulmonar (Soares & Marques, 2013).

De acordo com dados publicados em 2023, a sobrevivência média após transplante pulmonar entre 2010 e 2017 foi de 6,3 anos (Singh et al., 2023). Segundo a *International Society for Heart and Lung Transplantation*, a patologia cardiovascular representa 4,5% das causas de morte após o primeiro ano da realização do transplante pulmonar (Davidson, 2019).

A Síndrome de Apneia do Sono (SAS) corresponde a um distúrbio que representa um problema de saúde pública, sendo considerada um fator de risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares (Wang et al., 2023). Tornando-se essencial o seu diagnóstico. A história clínica é o primeiro passo para um correto diagnóstico de distúrbios respiratórios do sono (DRS), onde a avaliação da sonolência diurna e complicações cardiovasculares constituem dois pontos de análise importantes (Rente, 2016). Além da pesquisa da história clínica, existem diferentes escalas e questionários com o objetivo de avaliar o risco de DRS e qualidade do sono (Nagappa et al., 2015; Rente, 2016; Senaratna et al., 2017; Louren & Eiras, 2021; Cox et al., 2022; Luzzi et al., 2023). No que diz respeito ao exame de

diagnóstico, a polissonografia (PSG) nível I é considerada o exame *gold standard* para a avaliação dos distúrbios do sono, sendo realizada a avaliação de parâmetros neurofisiológicos e cardiorrespiratórios (Rente, 2016; Kapur et al., 2017).

O conhecimento científico relativo à fisiopatologia dos DRS após transplante pulmonar encontra-se em evolução (Voth et al., 2015; Testelmans et al., 2021). Uma percentagem significativa de indivíduos aumenta de peso após a intervenção cirúrgica, o que constitui um fator precipitante para a ocorrência de DRS (Testelmans et al., 2021). Para além deste, as alterações que ocorrem a nível do *drive* respiratório e o uso de medicamentos como os imunossupressores, podem representar fatores importantes para a ocorrência destes distúrbios (Testelmans et al., 2021).

O objetivo principal desta revisão sistemática é realizar uma revisão exaustiva da literatura que verse sobre DRS em indivíduos que realizaram transplante pulmonar a fim de averiguar quais os DRS mais prevalentes nesta população sensível e, após analisar os artigos e as suas metodologias, sugerir estudos futuros. Com este fim, esta dissertação encontra-se dividida em duas partes, sendo a primeira o enquadramento teórico e a segunda a revisão sistemática.

Parte I – Enquadramento teórico

Na primeira parte da dissertação de mestrado, intitulada de enquadramento teórico, encontra-se exposta uma abordagem teórica sobre o transplante pulmonar, os DRS e o seu diagnóstico.

1.1. Transplante pulmonar

O transplante pulmonar é realizado em indivíduos com patologia respiratória crónica para os quais as terapêuticas não invasivas são insuficientes, permitindo aumentar a sua sobrevivência e qualidade de vida (Cypel, 2012; Soares & Marques, 2013; Chang et al., 2023; Subramanian & Meyers, 2023).

Em 1963, James Hardy realizou o primeiro transplante unilateral num prisioneiro com antecedentes de enfisema pulmonar, tendo este sobrevivido durante 18 dias (Chang et al., 2023; Angel & Levine, 2023). Após a realização da autópsia, foi possível concluir que não existiu rejeição do transplante, no entanto, verificaram-se sinais de inflamação na anastomose brônquica (Angel & Levine, 2023). Em 1983, Cooper e a sua equipa realizaram o primeiro transplante unilateral com sucesso. Três anos mais tarde, realizaram um transplante bilateral com sucesso, num adulto do género masculino com enfisema e DA1AT (Chang et al., 2023). Desde então, o transplante pulmonar tem sofrido alterações progressivas refletindo-se num aumento do número de transplantados bem como na melhoria da qualidade de vida desta população (Angel & Levine, 2023).

Segundo Fragata, (2015), o transplante pulmonar é considerado uma cirurgia complexa, necessitando de uma equipa multidisciplinar constituída por diferentes especialidades como a cardiotorácica, pneumologia, nutrição, anestesiologia, entre outros (Fragata, 2015). Para o sucesso do transplante pulmonar é necessário realizar uma correta avaliação dos candidatos bem como dos dadores (Fragata, 2015).

No que diz respeito aos critérios de seleção do dador, deve referir-se que deve ter idade inferior a 55 anos, rácio $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2 > 400$, *positive end-expiratory pressure* (PEEP) de 5 cmH_2O , sem trauma torácico, sem antecedentes de cirurgia cardiotorácica, sem evidência de falência multiorgânica, choque séptico ou bacteremia, carga tabágica inferior a 20 Unidade Maço Ano (UMA), ausência de infiltrado com radiografia do tórax normal, broncoscopia normal, ausência de microrganismos nas culturas bronco-alveolares, sem

evidência de hipertensão pulmonar, asma severa, DPOC ou fibrose pulmonar (Copeland et al., 2020; Lesko & Angel, 2023). Para além destes fatores é avaliado o tipo de sangue e tamanho do tórax (Copeland et al., 2020).

As patologias que desencadeiam necessidade de realizar transplante pulmonar com maior frequência são as Doenças Pulmonares Fibrosantes Progressivas (onde se inclui a FPI), a DPOC, a DA1AT, a FQ, as Bronquiectasias e a Hipertensão Arterial Pulmonar (Soares & Marques, 2013; Mannem et al., 2023). De seguida, realizar-se-á uma breve resenha sobre as mesmas.

A FPI corresponde a uma patologia crónica com uma esperança média de vida de 3 a 5 anos após o diagnóstico (Cho & Stout-Delgado, 2020; Luppi et al., 2021). Pertencente às patologias do interstício, manifesta-se por uma fibrose progressiva, com causa desconhecida, em que ocorre uma deterioração progressiva da função pulmonar. Maioritariamente corresponde a um diagnóstico tardio, podendo apresentar agravamento respiratório rápido, com exacerbação aguda da função pulmonar em que se verifica inflamação, fibrose e destruição da arquitetura pulmonar, com hipoxémia e surgimento de novos infiltrados sem etiologia conhecida (Pereira, 2016; Glass et al., 2022). Ocorre sobretudo em indivíduos com idades compreendidas entre os 50 e os 60 anos, do género masculino, com antecedentes pessoais de tabagismo, história familiar, refluxo gastroesofágico e exposição a ambientes de risco (Urteaga et al., 2023).

A DPOC é uma patologia com elevada mortalidade, tendo sido considerada, em 2019, a terceira maior causa de morte a nível mundial (Campos, 2024). Trata-se de uma patologia pulmonar obstrutiva crónica caracterizada pela associação de fatores genéticos, ambientais (exposição a tabaco e/ou gases tóxicos) e de tempo, em que se verifica inflamação crónica heterogénea do pulmão com manifestações sobretudo numa idade mais avançada (Cho & Stout-Delgado, 2020; Agusti et al., 2024). Os sintomas crónicos são a dispneia, tosse e expectoração originada por alterações da via aérea e/ou alveolares que levam à obstrução do fluxo aéreo (Campos, 2024; Agusti et al., 2024).

A DA1AT é uma condição genética caracterizada pela diminuição de α 1-antitripsina, através de mutações genéticas que ocorrem no cromossoma 14 (Monteiro, 2018; Dasí, 2024). Esta proteína é produzida no fígado, libertada na corrente sanguínea sendo um dos objetivos principais a proteção dos pulmões contra agressões internas ou

externas, estando assim associada a diferentes patologias como a asma, bronquite crónica, enfisema pulmonar e bronquiectasias (Monteiro, 2018; Dasí, 2024).

Relativamente à FQ, é de referir que se trata de uma patologia genética e multissistémica, caracterizada por mutações na proteína transmembranar *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) e que afeta sobretudo a população caucasiana (Barreto, 2005; Damas et al., 2008; Navarro, 2016). Esta proteína é responsável pelo transporte de iões cloreto e tem expressão em diferentes sistemas como o respiratório, pancreático, vias biliares, glândulas sudoríparas e sistema urinário, sendo o comprometimento respiratório a principal causa de mortalidade na FQ (Barreto, 2005; Oliveira, 2008; Quintana-Gallego et al., 2014). Esta patologia é caracterizada pela alteração da secreção de iões cloreto pelo epitélio respiratório, com aumento da absorção do sódio, originando secreções mais espessas e pela ocorrência de infeções respiratórias de repetição (Oliveira, 2010).

As bronquiectasias são definidas como uma dilatação crónica em que ocorre destruição progressiva e irreversível da parede brônquica (Hansell, 1998; Romero & Graziani, 2018). Apresentam como sintomas a presença de tosse crónica, dispneia, dor pleurítica e expectoração com exacerbações infecciosas agudas e repetitivas (Romero & Graziani, 2018).

A hipertensão arterial pulmonar (tipo I) é um tipo de hipertensão pulmonar pré-capilar originada por um complexo processo de disfunção endotelial e consequente *remodeling* vascular (Raposo et al., 2024). Caracterizada por ser uma patologia progressiva com impacto a nível da função cardíaca, diminuição da qualidade de vida e consequente morte (Raposo et al., 2024).

As contraindicações à realização de transplante pulmonar dividem-se em contraindicações absolutas e relativas (Verleden et al., 2017). No que diz respeito às contraindicações absolutas refere-se a história recente de processo oncológico maligno (é aceitável um intervalo de dois anos após o processo oncológico com baixo risco de recidiva, no entanto, maioritariamente é requerido um intervalo de cinco anos), disfunção intratável de outro órgão a menos que possa ser realizado um transplante, como por exemplo, transplante coração-pulmão, doença aterosclerótica com suspeita ou confirmação de isquémia ou disfunção, doença arterial coronária não passível de revascularização,

instabilidade médica aguda (por exemplo enfarte agudo do miocárdio, insuficiência hepática e sépsis aguda), diátese hemorrágica, infecção crónica com agentes altamente virulentos, evidência de infecção ativa por *Mycobacterium tuberculosis*, deformidade significativa da parede torácica ou da coluna vertebral, índice de massa corporal (IMC) $\geq 35,0$ quilograma por metro quadrado (kg/m^2), sem adesão à terapêutica médica, condições psiquiátricas ou psicológicas que comprometam a aderência ao tratamento, ausência de apoio social adequado, estado funcional severamente limitado com reduzido potencial de reabilitação e abuso ou dependência de substâncias (por exemplo álcool, tabaco ou outras substâncias ilícitas). Relativamente às contraindicações relativas refere-se a idade superior a 65 anos, obesidade classe I ou IMC inferior a $14\text{kg}/\text{m}^2$, osteoporose grave e sintomática, cirurgia torácica extensa prévia com ressecção pulmonar, colonização com microrganismos multirresistentes ou agressivos, necessidade de ventilação mecânica invasiva, condições médicas sem lesão do órgão-alvo, como por exemplo a *Diabetes Mellitus*, hipertensão arterial (HTA), doença coronária, entre outras (Verleden et al., 2017).

As complicações mais comuns são a rejeição de órgão e processo infeccioso. Relativamente à primeira, pode-se dividir em rejeição celular aguda (mediada por células T), rejeição humoral aguda (mediada por células B) e rejeição crónica (Adegunsoye et al., 2017). A rejeição celular aguda é prevalente no primeiro ano após realização de transplante pulmonar e normalmente não apresenta sintomas pelo que deve existir um acompanhamento reforçado neste espaço temporal (Adegunsoye et al., 2017). Poderá ainda apresentar sintomas não específicos como dispneia, tosse, hipoxémia, febre e fadiga (Adegunsoye et al., 2017). O tratamento com altas doses de esteróides ou anticorpos depletors de células T é necessário uma vez que rejeições agudas frequentes podem originar disfunção do enxerto (Adegunsoye et al., 2017). A rejeição mediada por células B encontra-se presente em 15% dos transplantados pulmonares (Adegunsoye et al., 2017). Apresenta uma clínica semelhante à rejeição mediada por células T (Adegunsoye et al., 2017). Como tratamento refere-se a imunoglobulina intravenosa, *rituximab* com ou sem plasmaferese (Adegunsoye et al., 2017).

Os transplantados pulmonares apresentam risco constante de infecção, representando uma das causas de morte após transplante. Podem ter origem endógena, dos dadores ou do ambiente (Adegunsoye et al., 2017). São diversos os fatores

responsáveis pela diminuição dos mecanismos de defesa da via aérea: desnervação cirúrgica, diminuição da barreira mucosa e da vascularização brônquica, entre outros. Para além destes fatores, a imunossupressão e a exposição contínua a ambientes prejudiciais aumentam o risco de infeção (Adegunsoye et al., 2017).

Relativamente ao tipo de transplante pulmonar, segundo Subramanian e Meyers, (2023), não existe evidência científica que prove que o transplante bilateral seja preferível ao unilateral ou vice-versa, sendo necessário realizar mais estudos (Subramanian & Meyers, 2023).

Em 2019, a *International Society for Heart and Lung Transplantation*, descreve que a sobrevivência média após a realização de um transplante pulmonar, entre 1992 e 2017, foi de 6,7 anos, verificando-se uma maior sobrevivência após 1 ano de transplante quando realizado transplante bilateral quando comparado com o transplante unilateral (Subramanian & Meyers, 2023).

Segundo a *International Society for Heart and Lung Transplantation*, a patologia cardiovascular representa 4,5% das causas de morte após o primeiro ano da realização do transplante pulmonar (Davidson, 2019).

1.2. Métodos para diagnóstico de distúrbios do sono

O diagnóstico de distúrbios do sono engloba diversos instrumentos como a história clínica, o preenchimento de escalas e/ou questionários e realização de exames de diagnóstico (Rente, 2016; Peñafiel et al., 2018).

Os estudos do sono dividem-se em quatro tipos: nível I que corresponde à PSG realizada em laboratório, nível II ou PSG realizada em ambulatório, nível III, caracterizado pela avaliação de parâmetros cardiorrespiratórios, e, o estudo do sono nível IV, em que apenas é realizada a monitorização de um ou dois canais (oximetria de pulso podendo estar, por exemplo, associada ao fluxo respiratório) (Pepperell et al., 2002; Rente, 2016). A PSG é considerada o exame *gold standard* para a avaliação dos distúrbios do sono, sendo realizada a avaliação de parâmetros neurofisiológicos e cardiorrespiratórios (Rente, 2016; Kapur et al., 2017). No entanto, pelo custo associado e dificuldade de acesso, o estudo do sono nível III corresponde a uma alternativa mais acessível para avaliar DRS (Kapur et al.,

2017). Este, é caracterizado pelo registo de parâmetros cardiorrespiratórios tais como a avaliação de duas variáveis respiratórias, saturação de oxigénio e frequência cardíaca ou eletrocardiograma (Kapur et al., 2017). No entanto, esta alternativa diagnóstica apresenta algumas limitações de onde se destaca a impossibilidade de marcação de hipopneias em que não ocorre dessaturação de oxigénio significativa uma vez que não tem registo de eletroencefalograma, para associar o evento a um micro-despertar (Platon et al., 2023; Troester et al., 2023).

Os eventos respiratórios têm uma duração mínima de 10 segundos e dividem-se em apneias, hipopneias e *Respiratory Effort Related Arousals* (RERA's) (Rente, 2016). A apneia é caracterizada pelo colapso da via aérea superior em que existe uma redução $\geq 90\%$ do fluxo respiratório relativamente ao basal, durante pelo menos 10 segundos (Troester et al., 2023). No que diz respeito à classificação do evento, refere-se que a apneia obstrutiva é caracterizada pela presença de movimentos toraco-abdominais durante o evento, a apneia central pela sua ausência e a apneia mista pela ausência seguida de esforço respiratório (Troester et al., 2023). Relativamente à hipopneia, é caracterizada por um colapso parcial, com uma redução $\geq 30\%$ do fluxo respiratório, associado a um micro-despertar e/ou dessaturação de oxigénio ($\geq 3\%$). Dividem-se em hipopneias centrais e hipopneias obstrutivas sendo esta uma classificação opcional. As hipopneias centrais são descritas como um evento em que não se verifica presença de roncopatia, achatamento da curva de fluxo respiratório e movimento paradoxal nas bandas torácica e abdominal (Troester et al., 2023). No caso das hipopneias obstrutivas, são caracterizadas pela presença de pelo menos um dos três critérios referidos anteriormente (Troester et al., 2023). Os RERA's, micro-despertares relacionados com o esforço respiratório, são caracterizados pelo aumento do esforço respiratório ou achatamento da porção inspiratória da curva da pressão nasal associado a um micro-despertar, com duração mínima de 10 segundos, mas que não cumpre os critérios para marcação de apneia ou hipopneia (Troester et al., 2023).

De referir ainda que um micro-despertar é caracterizado por um aumento abrupto da frequência da atividade eletroencefalográfica, por pelo menos 3 segundos, precedido de pelo menos 10 segundos de sono estável (Troester et al., 2023).

Perante a marcação dos eventos respiratórios é de referir que a sua valorização pode ocorrer de acordo com o índice de distúrbios respiratórios (RDI) que corresponde ao somatório de apneias, hipopneias e RERA's ou pelo índice de apneia-hipopneia (IAH) que tal como o nome indica, não inclui os RERA's (Santos et al., 2019).

A história clínica é o primeiro passo para um correto diagnóstico de DRS, onde a avaliação da sonolência diurna e complicações cardiovasculares correspondem a dois aspetos bastante importantes (Rente, 2016). Existem diferentes escalas e questionários com o objetivo de avaliar risco de DRS e qualidade do sono, de entre as quais, se destaca a Escala de Sonolência de *Epworth* (ESE), o Questionário *STOP-Bang*, o Índice de Qualidade de Sono de *Pittsburgh* (PSQI), o Questionário de Berlim, a escala de *Mallampati* e de *Friedman* (Nagappa et al., 2015; Rente, 2016; Senaratna et al., 2017; Louren & Eiras, 2021; Cox et al., 2022; Luzzi et al., 2023).

A ESE foi desenvolvida por *Murray Johns*, em 1990, com o objetivo de avaliar a sonolência diurna excessiva (Johns, 1991; Pahwa et al., 2012; El-sayed, 2013; Lapin et al., 2018). São apresentadas diferentes atividades do dia-a-dia (8 questões) e é solicitado ao indivíduo que classifique a probabilidade de dormir ou adormecer em cada situação, tendo por base os últimos tempos (Pahwa et al., 2012; El-sayed, 2013; Lapin et al., 2018). Para classificar cada situação, existe um intervalo de zero a três em que zero corresponde a “nenhuma probabilidade”, um corresponde a “ligeira probabilidade”, dois corresponde a “moderada probabilidade” e três corresponde a “forte probabilidade” de adormecer/dormir (Pahwa et al., 2012). Relativamente à análise de pontos, considera-se normal um somatório até dez, entre onze e doze considera-se sonolência ligeira, valores entre doze e dezasseis são considerados sonolência moderada e superiores a dezasseis considera-se sonolência grave (Santos, 2001).

O Questionário *STOP-Bang* foi desenvolvido em 2008 tendo inicialmente o intuito de avaliar o risco de apneia obstrutiva do sono (AOS) no doente cirúrgico (Nagappa et al., 2015). Pela facilidade de utilização e alta sensibilidade passou a ser utilizado como ferramenta de análise na população em geral (Nagappa et al., 2015). É um acrónimo para designar Roncopatia, Cansaço, Apneias presenciadas, HTA, IMC, Idade, Perímetro cervical (PC) e Género, cujas respostas a cada item correspondem a “sim” ou “não” (El-sayed, 2013;

Nagappa et al., 2015). Perante três ou mais respostas “sim”, isto é, três ou mais pontos é considerado alto risco (El-sayed, 2013; Nagappa et al., 2015).

O Questionário de Berlim corresponde a um método simples que tem como objetivo a avaliação do risco de AOS. É constituído por dez questões divididas em três categorias: roncopatia, sonolência diurna, HTA e obesidade. Duas respostas positivas por categoria sugerem alto risco de AOS (Senaratna et al., 2017).

O PSQI, criado em 1989 por Buysse et al., é utilizado com o objetivo de avaliar a qualidade do sono durante o último mês (Cox et al., 2022; Zitser et al., 2022). É composto por 19 questões sobre a qualidade, latência, duração e eficiência do sono bem como distúrbios, necessidade de uso de medicação para dormir e sonolência diurna (Cox et al., 2022; Zitser et al., 2022; Sampol et al., 2023). Cada uma destas questões é avaliada numa escala de zero a três, podendo obter um máximo de 21 pontos. No entanto, considera-se que somatórios inferiores ou iguais a cinco correspondem a “boa qualidade de sono” e para resultados superiores a 5 “má qualidade de sono” (Cox et al., 2022; Zitser et al., 2022; Sampol et al., 2023).

A escala de *Mallampati*, surgiu em 1985, tendo sido modificada em 1987 por Samsoon and Young, acrescentando uma classe à escala original (I-IV) (Lesavoy et al., 2022). Trata-se de uma análise simples, não invasiva e indolor que permite avaliar a orofaringe, com o objetivo de estimar a dificuldade de intubação da via aérea sendo também útil na estratificação do risco de AOS (Kumar et al., 2014; Louren & Eiras, 2021; Athayde et al., 2023). Para realizar esta avaliação, é solicitado ao paciente que projete a língua para o exterior, classificando como classe I caso se visualize o palato mole, fauce, úvula e os pilares amigdalinos, classe II caso se visualize o palato mole, fauce e a úvula, classe III caso se visualize o palato mole e a base da úvula, e, por fim, a classe IV caso não seja possível visualizar o palato mole (Lesavoy et al., 2022).

A escala de *Friedman*, corresponde à análise da orofaringe, observando as estruturas e classificando-as numa escala de 1 a 4, em que a posição da língua se encontra dentro da cavidade bucal, posição semelhante à adotada a dormir (Luzzi et al., 2023).

1.3. Distúrbios Respiratórios do Sono

Os DRS incluem a AOS, apneia central do sono (ACS), distúrbios da hipoventilação relacionados com o sono e hipoxémia noturna (AASM, 2014; Foldvary-schaefer & Waters, 2017; Mohammadiéh, 2017). Destes, a síndrome da AOS é a mais comum estando associada a patologia cardiovascular (Bonsignore, 2019; Cowie et al., 2021). Representa um problema de saúde pública, afetando cerca de 1 bilhão da população mundial, sobretudo com idades compreendidas entre os 30 e os 69 anos (Platon et al., 2023). Segundo Platon et al., (2023), a AOS é caracterizada por episódios de obstrução da via aérea superior durante o sono, classificando-se em hipopneia quando ocorre uma redução parcial e em apneia quando ocorre uma redução total do fluxo aéreo, com diminuição da saturação de oxigénio no sangue, terminando num despertar (Platon et al., 2023).

A sintomatologia diurna engloba sonolência diurna excessiva, cansaço, cefaleias matinais, alterações de memória e/ou de concentração, maior irritabilidade e diminuição da libido, depressão e refluxo gastroesofágico (Berg, 2008; Rente, 2016; Platon et al., 2023). Relativamente aos sintomas noturnos destacam-se a fragmentação do sono, insónia, roncopatia, sensação de asfixia/engasgamento, pausas respiratórias, sonilóquia, xerostomia, nictúria/enurese noturna (Silva & Giacon, 2006; Berg, 2008; Mohammadiéh, 2017; Seravalle & Grassi, 2022; Platon et al., 2023).

De acordo com o *The International Classification of Sleep Disorders*, versão 3 (ICSD-3), a AOS pode ser diagnosticada utilizando os seguintes critérios: pelo menos um dos critérios de sintomas/antecedentes pessoais (sonolência diurna, sono não reparador, cansaço ou insónia; sensação de asfixia/ engasgamento; parceiro refere pausas respiratórias e/ou roncopatia; diagnóstico anterior de HTA, transtorno de humor, disfunção cognitiva, doença arterial coronária, acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca congestiva, fibrilhação auricular (FA) ou *diabetes mellitus* tipo 2) associado a pelo menos cinco eventos respiratórios por hora predominantemente obstrutivos ou, apenas verificação da existência de 15 ou mais eventos respiratórios essencialmente obstrutivos por hora de sono/hora de registo (AASM, 2014; Cowie et al., 2021).

No que diz respeito à classificação da severidade da AOS, refere-se que perante um RDI superior ou igual a 5 eventos por hora e inferior a 15, classifica-se como AOS ligeira,

para RDI superior ou igual a 15 eventos por hora e inferior a 30, classifica-se como AOS moderada e, por fim, para RDI superior ou igual a 30 eventos por hora, classifica-se como AOS grave (Rente, 2016; Platon et al., 2023).

No que diz respeito aos fatores de risco, sabe-se que a AOS é mais prevalente no género masculino, no entanto, após a menopausa a prevalência no género feminino aumenta (Cowie et al., 2021; Yayan & Rasche, 2024). É mais prevalente em indivíduos a partir da meia idade, pela associação a comorbilidades bem como pela alteração das vias aéreas com o avançar da idade (Cowie et al., 2021; Yayan & Rasche, 2024). Os indivíduos obesos apresentam maior risco de desenvolver AOS pelo acumular de tecido na língua/faringe bem como pela redução da complacência da parede torácica e aumento do trabalho respiratório (Javaheri et al., 2017; Cowie et al., 2021). No que diz respeito às alterações craniofaciais, refere-se que a retrognatia, macroglossia, PC aumentado e excesso de tecido mole na garganta são fatores que influenciam o surgimento de AOS (Javaheri et al., 2017; Cowie et al., 2021; Bassetti et al., 2021; Seravalle & Grassi, 2022). Existe ainda referência a uma componente genética, justificada pela associação a obesidade, alterações craniofaciais, alterações do controlo ventilatório e comorbilidades como as patologias metabólicas (Cowie et al., 2021; Yayan & Rasche, 2024). O tabagismo, o consumo de bebidas alcoólicas e o uso de relaxantes musculares são também fatores importantes para a ocorrência de AOS (Berg, 2008; Platon et al., 2023; Yayan & Rasche, 2024). Para além destes, deve referir-se que AOS apresenta uma elevada prevalência em patologias como a HTA, AVC, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar, arritmias cardíacas, patologia metabólica e depressão (Mohammadieh, 2017; Javaheri et al., 2017; Cowie et al., 2021; Seravalle & Grassi, 2022).

A fisiopatologia da AOS é complexa e multifatorial, sendo caracterizada por quatro fatores: predisposição anatómica, ineficiência neuromuscular, *loop gain* (LG) e *arousal threshold* (Arnaud et al., 2020; Kryger et al., 2022; Antonaglia et al., 2023). A predisposição anatómica isolada é responsável por cerca de 30% dos casos sendo que nos restantes encontra-se associada a outro fator não anatómico (Antonaglia et al., 2023). Alterações anatómicas na via aérea superior, em que a estrutura craniofacial ou depósitos de gordura têm como consequência a diminuição do lúmen da faringe, aumentando o colapso da mesma (G. A. Silva & Giacon, 2006). A via aérea mantém-se permeável através

da atividade de diversos músculos, estando descrito que o colapso desta ocorre quando a pressão negativa durante a inspiração é superior à atividade exercida pelos músculos dilatadores, de entre os quais se destaca a atividade do músculo genioglosso (White, 2006; Pereira, 2007).

Outra variável é o LG (Antonaglia et al., 2024). Este é um conceito utilizado para descrever a estabilidade do controlo ventilatório, isto é, avaliar a resposta respiratória perante um reflexo químico negativo (Antonaglia et al., 2024). Perante LG elevado, existe uma resposta respiratória elevada, podendo representar respostas exageradas às variações nos níveis de dióxido de carbono (CO₂), originando instabilidade respiratória, que por sua vez, influencia a atividade dos músculos dilatadores da via aérea superior (White, 2006; Antonaglia et al., 2024). Indivíduos com AOS e elevado LG apresentam maior suscetibilidade de desenvolver apneia complexa e indivíduos com AOS e LG reduzido apresentam maior benefício de tratamento através de cirurgia à via aérea superior (Kryger et al., 2022).

O limiar de despertar (conhecido como “*arousal threshold*”) corresponde a outro fator importante na fisiopatologia da AOS (White, 2006). Como referido anteriormente, os eventos respiratórios terminam na ocorrência de um micro-despertar (A. Pereira, 2007). Perante um limiar de despertar baixo, ou seja, capacidade de despertar perante um estímulo mínimo, o indivíduo irá ter um sono mais fragmentado, não conseguindo manter um sono estável e repousante assim como sem margem para ativação dos músculos dilatadores da via aérea superior, facilitando a ocorrência do colapso (Kryger et al., 2022; Hsu et al., 2023).

O tratamento da AOS engloba a alteração de estilos de vida/perda de peso, utilização de pressão positiva contínua na via aérea (CPAP), utilização de dispositivo de avanço mandibular (DAM), terapia posicional e estimulação do nervo hipoglosso, cirurgia à via aérea superior e terapêutica medicamentosa (Cowie et al., 2021; Gambino et al., 2022).

O uso de CPAP é o tratamento mais comum para a AOS (Gambino et al., 2022). Consiste na utilização de um equipamento que mantém a via aérea permeável durante a noite, através da utilização de uma pressão positiva contínua na via aérea (Gambino et al., 2022). Encontra-se recomendado quando o índice de apneia-hipopneia (IAH) ou RDI é ≥ 30

eventos por hora ou perante um índice $\geq 5/h$ associado a hipersonolência diurna e/ou a patologia cardiovascular (Direção Geral da Saúde, 2015). No entanto, pela difícil adesão, tem existido procura de alternativas terapêuticas (Gambino et al., 2022).

Sabe-se que a AOS apresenta elevada prevalência na população obesa, pelo que a mudança de estilos de vida/perda de peso é apresentada como uma alternativa para a redução do IAH (Gambino et al., 2022). Medidas antitabágicas, redução do consumo de bebidas alcoólicas e toma de sedativos antes de ir dormir são também outras alterações sugeridas (Cowie et al., 2021).

No que diz respeito à terapia posicional, refere-se que a AOS posicional é caracterizada por um rácio de eventos de 2:1 relativamente à posição supina e não supina (Gambino et al., 2022). Ainda é de referir que em alguns casos, apenas se verificam eventos na posição supina. Para a AOS posicional existe a terapia posicional que é caracterizada pela utilização de dispositivos que previnam a adoção dessa posição durante a noite, através da utilização de vibração no pescoço ou nas costas (Gambino et al., 2022).

O DAM é utilizado, tal como o nome indica, para avançar a mandíbula e estabilizar a via aérea, diminuindo o ronco e a ocorrência de eventos respiratórios (Cowie et al., 2021; Gambino et al., 2022). Tem como vantagens o facto de ser portátil e silencioso (Mohammadieh, 2017).

A estimulação do nervo hipoglosso é outra alternativa terapêutica para a AOS, introduzida em 2014. O nervo hipoglosso contém fibras motoras que inervam diferentes músculos, dos quais se destaca o genioglosso, responsável pela dilatação da faringe. Contudo apresenta como desvantagem o facto de se tratar de uma intervenção cirúrgica para implantação de dispositivo (Gambino et al., 2022).

Para além da implantação do dispositivo de estimulação do nervo hipoglosso, existem ainda outras alternativas cirúrgicas de onde se destacam a uvulopalatoplastia, cirurgia de avanço maxilomandibular e a cirurgia bariátrica (Gambino et al., 2022).

A ACS, não tão comum quanto a AOS, é caracterizada por eventos respiratórios onde não se verifica esforço respiratório ou seja, pelo menos 50% dos eventos são centrais, estando frequentemente associada a falência do ventrículo esquerdo, patologias neurológicas e/ou uso de opióides (Malhotra & Owens, 2010; Muza, 2015; Mohammadieh,

2017). Encontra-se dividida em subgrupos: ACS primária/idiopática, ACS com respiração *Cheyne-Stokes*, ACS associada a outra patologia médica, ACS associada a altitude, ACS associada a medicação/substância, apneia do sono complexa, ACS associada a prematuridade/infância (AASM, 2014). Esta classificação é de extrema importância, uma vez que permite compreender o mecanismo que a desencadeia e adotar a terapêutica adequada (Malhotra & Owens, 2010).

A ACS é resultado da inibição transitória do *drive* respiratório influenciada por diversos fatores como o estadio do sono, hipocapnia transitória, instabilidade no sistema de controlo ventilatório e o reflexo da via aérea superior (Baillieul et al., 2019). Relativamente à fisiopatologia da ACS, refere-se que esta é caracterizada essencialmente por três conceitos: LG, *apneic threshold* e reserva de CO₂ (Randerath et al., 2024). Perante um LG elevado ocorre uma resposta exagerada a um estímulo, desencadeando instabilidade ventilatória (Randerath et al., 2024). O principal componente responsável pelo elevado LG é a quimiosensibilidade ao CO₂ (Randerath et al., 2024). Relativamente ao conceito de *apnoea threshold*, refere-se que corresponde ao nível de CO₂ abaixo do qual a respiração é interrompida, ou seja, perante hiperventilação, ocorre maior eliminação de CO₂, diminuindo o seu nível para um valor abaixo do limiar pelo que a ventilação é interrompida (Randerath et al., 2024).

Segundo a Academia Americana de Medicina do Sono (AASM), a respiração *Cheyne-Stokes* é identificada perante a ocorrência de pelo menos 3 episódios de eventos respiratórios centrais, separados por um crescendo e decrescendo na amplitude da respiração, em que o ciclo tem uma duração mínima de 40 segundos, juntamente com a necessidade de ocorrência de pelo menos 5 eventos respiratórios centrais com o padrão crescendo e decrescendo por cada hora de sono e em pelo menos 2 horas do registo (Troester et al., 2023). Segundo a ICSD-3, a respiração *Cheyne-Stokes* é caracterizada pela presença de um pelo menos um dos critérios de A (sonolência, dificuldade em iniciar ou manter o sono, despertares noturnos frequentes, sono não reparador, roncopatia, apneias presenciadas ou sensação de asfixia) ou B (antecedentes pessoais de FA, flutter auricular, insuficiência cardíaca congestiva ou patologia neurológica) associados a achados na PSG (cinco ou mais eventos centrais por hora de sono, o número total de eventos centrais é superior a 50% do número total de eventos respiratórios e o padrão de ventilação

caracterizado anteriormente e a patologia não é melhor explicada por outra patologia do sono, medicação ou substância) (AASM, 2014). Apresenta como fatores predisponentes a insuficiência cardíaca congestiva, AVC e insuficiência renal (AASM, 2014). Dentro da população com insuficiência cardíaca (considerada a principal causa para a ocorrência de respiração *Cheyne-Stokes*), refere-se que os fatores de risco são o género masculino, idade superior a 60 anos, presença de FA e hipocapnia diurna (AASM, 2014; Muza, 2015).

Relativamente à ACS associada a outra patologia médica, refere-se que a alteração ocorre consequentemente a uma causa médica ou distúrbio neurológico (AASM, 2014). A maior parte dos indivíduos apresenta lesões no tronco cerebral, com origem no desenvolvimento, neoplasias, lesões degenerativas, desmielinizantes ou traumatismos (AASM, 2014). No que diz respeito aos diferentes critérios para diagnóstico, refere-se que tem de existir pelo menos referência a um sintoma como sonolência excessiva, insónia, acordar com sensação de asfixia, roncopatia ou apneias presenciadas, associado a pelo menos 5 eventos centrais por hora de sono e 50% da totalidade dos eventos corresponderem a eventos centrais, ausência de critérios para respiração *Cheyne-Stokes* e, por fim, o distúrbio ocorrer como consequência a uma patologia médica (AASM, 2014).

A ACS associada a altitude é caracterizada pela presença de respiração periódica após período recente de elevada altitude, resultado da hiperventilação induzida pela hipóxia resultante da altitude (AASM, 2014). Segundo *ICSD-3*, este padrão surge tipicamente a uma altitude de 2500 metros, no entanto, alguns indivíduos poderão apresentar esta alteração perante uma altitude de 1500 metros (AASM, 2014). Para que ocorra diagnóstico, as alterações têm de estar associadas a sintomatologia como sonolência, dificuldade em manter ou iniciar o sono, despertares frequentes e sensação de sono não reparador, acordar com falta de ar ou cefaleias matinais ou apneias presenciadas (AASM, 2014). Segundo Muza, a utilização de benzodiazepinas poderá auxiliar no distúrbio, tal como a utilização de acetazolamida (Muza, 2015).

ACS associada a medicação/substância, tal como o nome indica, tem origem numa medicação e/ou substância, como é o caso do uso de opióides (AASM, 2014).

A apneia do sono complexa, também denominada por apneia central do sono emergente, é caracterizada pelos seguintes critérios: PSG de diagnóstico com presença de pelo menos cinco eventos predominantemente obstrutivos por hora de sono, PSG com

recurso a pressão positiva na via aérea, em que ocorre redução significativa dos eventos obstrutivos, no entanto, com surgimento de eventos centrais (índice de eventos centrais $\geq 5/h$; $\geq 50\%$ dos eventos totais correspondem a eventos centrais) e a apneia central do sono não pode ser melhor justificada por outro distúrbio central, como por exemplo ser secundário a substâncias (AASM, 2014).

De uma forma geral, o tratamento para a apneia central do sono engloba a estimulação do nervo frénico, oxigenoterapia, CPAP, pressão positiva em dois níveis na via aérea (BPAP), servoventilação e tratamento farmacológico (Cowie et al., 2021; Muza, 2015).

No que diz respeito aos distúrbios da hipoventilação relacionados com o sono, é de referir que estes são caracterizados por uma ventilação insuficiente durante o sono, tendo como consequência o aumento da PaCO_2 (AASM, 2014). Segundo a AASM, a monitorização da PaCO_2 durante o estudo do sono, em adultos, é opcional. Para que possa ser considerada hipoventilação durante o sono é necessário que se cumpram um dos seguintes critérios: aumento da pressão arterial de CO_2 para um valor superior a 55 milímetros de mercúrio (mmHg) por pelo menos 10 minutos ou verificação de um aumento de 10 mmHg na PaCO_2 durante o sono comparativamente com a posição de supino, em acordado, para um valor que seja superior a 50 mmHg durante pelo menos 10 minutos (Troester et al., 2023).

A Síndrome de Obesidade - Hipoventilação é um dos distúrbios que se enquadra nos distúrbios de hipoventilação relacionados com o sono e é caracterizada pela presença de hipoventilação diurna, isto é, PaCO_2 superior a 45 mmHg (aumentando o seu valor em sono), associado a um IMC superior a 30 kg/m^2 , e, a hipoventilação não é causada por outra alteração como por exemplo os distúrbios neurológicos, uso de medicação, alteração da parede torácica, etc (AASM, 2014).

Por fim, a hipoxémia noturna é caracterizada pela presença de saturação arterial durante o sono inferior a 88% durante pelo menos cinco minutos, sem que exista hipoventilação relacionada com o sono. Pode estar relacionada com *shunt*, incompatibilidade entre ventilação-perfusão, alta altitude, entre outros (AASM, 2014).

1.4. Transplante Pulmonar e Sono

A relação entre o transplante pulmonar e os DRS não está completamente esclarecida, sobretudo no que diz respeito ao surgimento ou possível agravamento do distúrbio após a intervenção cirúrgica (Pascual et al., 2005; Naraine et al., 2009). No entanto, é possível referir que estes distúrbios são prevalentes em indivíduos com patologias como a DPOC, FPI, DA1AT, FQ, entre outras, que integram o grupo das doenças respiratórias que desencadeiam necessidade de transplante pulmonar (Pierucci & Malouf, 2014; Mermigkis et al., 2017; McNicholas et al., 2019).

Segundo Simanovski e Ralph, indivíduos submetidos a transplante pulmonar apresentam risco acrescido de baixa qualidade de sono, à semelhança de outros tipos de transplante (Simanovski & Ralph, 2022). Na revisão sistemática realizada por Cordoza et al., é referido que os indivíduos submetidos a transplante de órgãos apresentam elevado risco de baixa qualidade do sono (Cordoza et al., 2021). Independentemente do tipo de transplante, esta população apresenta diferentes comorbilidades que desencadeiam baixa qualidade do sono e que esta pode ainda ser influenciada pelo uso de medicamentos como os corticosteroides, diuréticos e imunossuppressores, que afetam negativamente a quantidade e qualidade do sono. Para além destas consequências, referem ainda que esta população apresenta frequentemente distúrbios como a apneia do sono ou síndrome das pernas inquietas (Cordoza et al., 2021).

Pierucci & Malouf, (2014), referem que a qualidade de vida aos seis meses apresenta melhorias comparativamente com momento anterior ao transplante pulmonar, continuando a melhorar após um ano da intervenção cirúrgica, contudo, a ansiedade, depressão e perturbações psicossociais atuam negativamente na qualidade de vida e do sono (Pierucci & Malouf, 2014).

Pascual et al., (2005), estudaram indivíduos em lista de espera para a realização de transplante pulmonar, tendo verificado que esta população apresentava baixa qualidade de sono relativamente a um grupo de controlo saudável, apresentando sono fragmentado e com períodos de acordado frequentes. No que diz respeito aos eventos respiratórios, não foram encontrados eventos em número significativo, no entanto, o exame de diagnóstico foi realizado com recurso a oxigénio (O₂), constituindo uma limitação sobretudo para a marcação de hipopneias (Pascual et al., 2005).

Em indivíduos com patologia respiratória crónica, como a DPOC, ocorrem alterações durante o sono de entre as quais se destaca a diminuição da atividade dos músculos acessórios durante o sono *rapid eye movement* (REM), em que a hiperinsuflação pulmonar pode originar uma redução na eficácia da contração diafragmática, necessitando da contração muscular acessória para manter a ventilação (McNicholas et al., 2019). Alterações no sistema ventilação-perfusão contribuem para a ocorrência de hipoxémia que por sua vez aumenta o grau de dessaturações de O₂ (McNicholas et al., 2019). A posição é outro fator bastante importante referindo-se que a posição supina contribui para um maior colapso da via aérea (McNicholas et al., 2019). Além deste aspeto, a diminuição da atividade muscular contrátil contribui para a obstrução da via aérea superior originada pela diminuição da capacidade de suportar forças de colapso durante a inspiração (McNicholas et al., 2019).

Após a realização do transplante pulmonar, são diversos os mecanismos que podem justificar a ocorrência dos DRS, dos quais se destaca a alteração da sensibilidade dos quimiorreceptores causando variações dos níveis de CO₂, que por sua vez origina oscilações no limiar de apneia, alterações no *drive* respiratório, desnervação pulmonar que pode desencadear variações a nível do controlo da respiração, aumento de peso/depósitos de gordura na região da via aérea superior comprovados por perímetros cervicais aumentados e uso de medicação (Shepherd et al., 2008; Naraine et al., 2009; Testelmans et al., 2021).

No estudo realizado por Naraine et al., (2009), verificou-se um incremento no peso de cerca de 18% após a realização do transplante, comprovando existir relação entre mudança no IMC e o índice de eventos respiratórios, isto é, indivíduos pertencentes ao grupo com DRS apresentaram maiores variações de IMC (Naraine et al., 2009).

Relativamente aos fármacos que esta população em específico necessita tomar, refere-se que o uso de imunossuppressores está recomendado para prevenir rejeições de órgãos transplantados, no entanto, apresentam como efeitos adversos a possibilidade de desencadear HTA, infeção e hiperlipidemia (Parlakpınar & Gunata, 2021). Os imunossuppressores, em especial os esteróides orais, podem ainda influenciar o incremento de peso e a acumulação de líquidos, e os sedativos, opiáceos e antidepressivos podem potenciar a ocorrência de ACS (Shepherd et al., 2008; Naraine et al., 2009; Testelmans et

al., 2021). Segundo Naraine et al., (2009), a relação entre o aumento de peso e o uso de corticosteroides encontra-se bem estudada, estando descrito por Kapugy e Cunningham, (2019), que o uso prolongado de corticosteroides influencia o incremento do peso (Kapugi & Cunningham, 2019).

Para além dos fatores referidos anteriormente, faz-se referência ao tamanho do pulmão do dador, isto é, a incompatibilidade do tamanho do órgão entre o doador e o recetor ou o desacoplamento da via aérea superior das estruturas mediastinais desencadeado pela cirurgia originam uma redução da tração longitudinal na faringe fazendo com que esta aumente o seu colapso (Shepherd et al., 2008).

É de referir ainda que a HTA é comum em indivíduos que realizaram transplante pulmonar, estando descrito que após um ano, a prevalência de HTA é de 45% e após 5 anos é de 67% e que esta comorbidade encontra-se frequentemente associada a DRS (Naraine et al., 2009; Testelmans et al., 2021). Segundo Naraine et al., (2019), a AOS é fator de risco independente para o desenvolvimento de HTA, estando ainda associada a depressão e alteração da função cognitiva (Naraine et al., 2009).

O refluxo gastroesofágico é uma perturbação comum nos indivíduos após realização de transplante pulmonar. Pode ocorrer como condição anterior à intervenção cirúrgica, como resultado da toma de imunossuppressores ou por lesão iatrogénica do nervo vago durante a cirurgia. Este, associado a DRS, aumentam o risco de aspiração pulmonar que por sua vez pode desencadear a síndrome da bronquiólite obliterante, uma das complicações que influencia a sobrevivência destes indivíduos (Shepherd et al., 2008).

Não obstante, a relação dos DRS com o transplante pulmonar constitui matéria manifestamente sub-estudada, ainda que se reconheça a importância destes na qualidade de vida e sobrevivência dos transplantados pulmonares. Os mecanismos subjacentes a esta associação carecem, também, de esclarecimento assente em evidências robustas e replicáveis. Adicionalmente, as melhores opções terapêuticas a adotar para o tratamento dos DRS nesta população estão, ainda, por demonstrar em ensaios clínicos intencionalmente desenhados para dar resposta a esta questão. Nesse sentido, a realização de uma revisão sistemática dirigida a explorar o conhecimento disponível quanto a esta temática constitui uma tentativa necessária de sistematizar as evidências científicas acumuladas sobre este tema, identificando as suas principais fragilidades, e

apontando linhas de investigação futura que se possam assumir como prioritárias para informar adequadamente a prática clínica.

Parte II – Revisão Sistemática

Metodologia

A presente revisão sistemática foi realizada no âmbito do mestrado em Fisiologia Clínica – Especialização em Fisiopatologia do Sono e Ventilação Não Invasiva, ministrado na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

A equipa de investigação foi constituída por dois elementos: Andreia Narciso Gabriel e o orientador, Paulo Júlio Moreira Caseiro, professor adjunto da licenciatura e mestrado em Fisiologia Clínica, na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

Para a elaboração da revisão sistemática foram seguidas as *guidelines Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) (Page et al., 2021).

Não foi requerida avaliação da comissão de ética uma vez que não se trata de realização de investigação em pacientes, mas sim elaboração de uma revisão sistemática.

1.1. Questão de pesquisa

O objetivo principal desta revisão sistemática foi avaliar a prevalência de DRS em indivíduos que realizaram transplante pulmonar e, após analisar os artigos disponíveis, sugerir investigações futuras. A questão em avaliação foi construída com base em Participante e Desfecho (PO) tendo-se obtido: “Será que após a realização de transplante pulmonar existe uma elevada prevalência de DRS?”. Assim, os Participantes são definidos como os indivíduos que tenham realizado transplante pulmonar e o Desfecho como presença de DRS.

1.2. Fontes de pesquisa

As fontes de pesquisa utilizadas foram a *Pubmed* e *Cochrane Library*, tendo os resultados sido analisados pela equipa de investigação. A última pesquisa foi realizada em fevereiro de 2025.

1.3. Estratégia de pesquisa

Para realização da pesquisa foram utilizadas as seguintes combinações de palavras-chave: “*lung transplant and PSG*”, “*lung transplant and polysomnography*”, “*lung transplant and sleep apnea*”, “*lung transplant and apnea*”, “*lung transplant and sleep disorder*”, “*lung transplant and sleep disorder breathing*” e “*lung transplant and sleep*”, tendo-se obtido na fonte de pesquisa *Pubmed* 1687 resultados e na *Cochrane Library* 287 resultados.

O objetivo inicial foi extrair os dados dos artigos que tivessem realizado PSG em indivíduos que tinham sido submetidos a transplante pulmonar.

1.4. Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão utilizados foram a realização de PSG depois da realização de transplante pulmonar, sem utilização de ventilação (*CPAP*, *auto-CPAP (APAP)*, *Bilevel Positive Airway Pressure (BPAP)*), publicação realizada entre 2000 e 2024 e livre acesso.

O critério de exclusão utilizado foi artigos redigidos em outras línguas que não o português, inglês e espanhol.

1.5. Seleção de estudos e extração de dados

Durante a primeira fase da pesquisa, os artigos encontrados foram analisados de acordo com o seu título e *abstract*, por ambos os elementos da equipa. Foi utilizado um ficheiro *Excel*®, a fim de registar os artigos pesquisados e proceder à contagem dos artigos repetidos bem como dos excluídos pelas diferentes razões. Para leitura integral do texto completo obteve-se um total de nove artigos dos quais um foi excluído por motivos relacionados com a metodologia, após discussão e concordância entre os dois elementos da equipa.

Para os artigos a incluir na elaboração da revisão sistemática foram extraídos os seguintes dados: título, autores, ano de publicação, localização geográfica, tipo de estudo, tamanho da amostra, idade, género, IMC, PC, tipo de transplante realizado, tempo decorrido entre o transplante pulmonar e a realização da PSG, IAH, DRS, saturação

periférica de oxigénio (SpO₂), PtCO₂, patologia respiratória que desencadeou a necessidade de realizar transplante, ESE e ainda dados relativos à medicação e ao tratamento.

1.6. Avaliação da qualidade

Com o objetivo de avaliar a qualidade dos artigos foram utilizadas as recomendações do NIH (*“The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies”*) disponíveis em <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.

Perante divergências, as informações relevantes foram discutidas pelos dois elementos da equipa.

Resultados

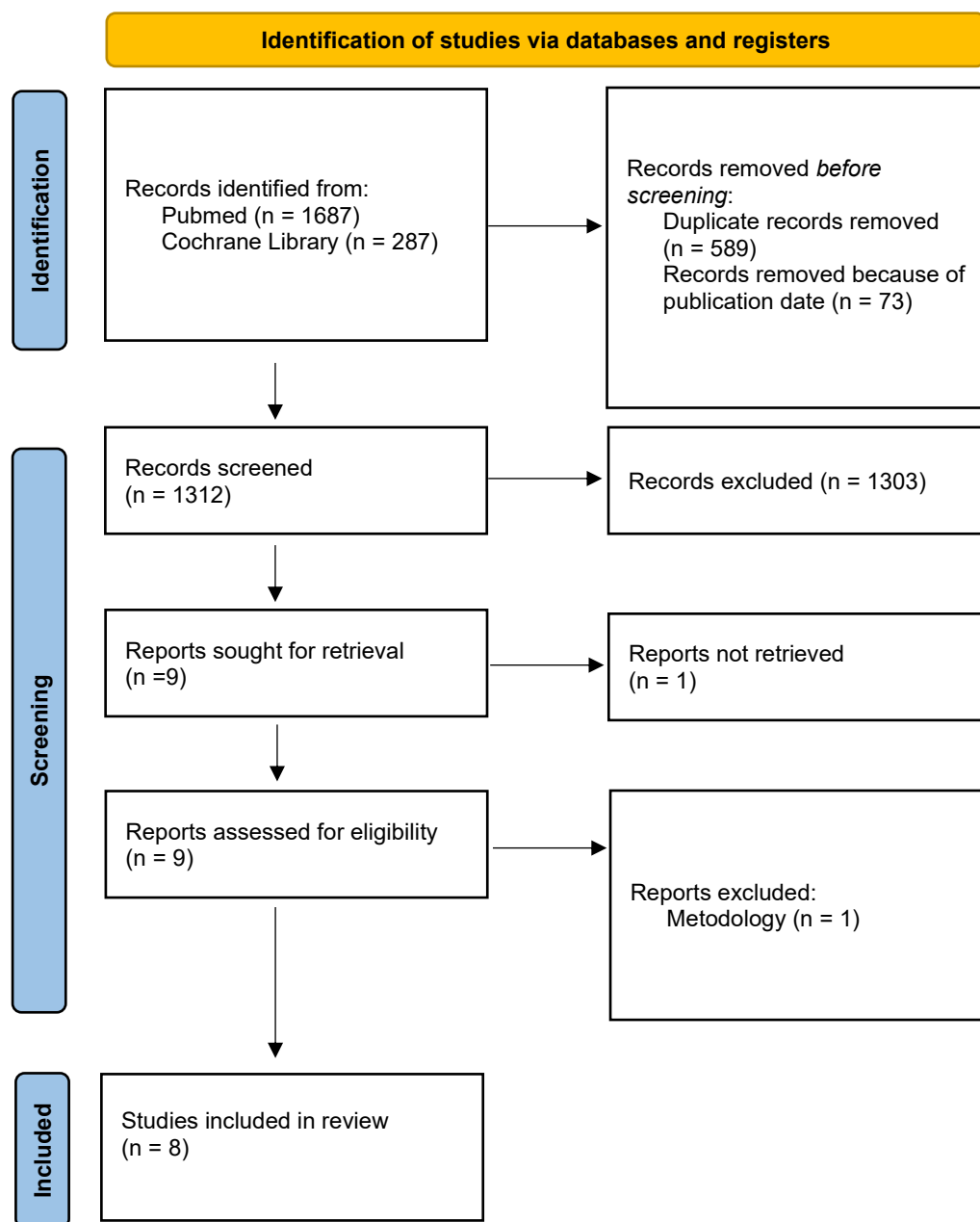
De seguida, serão apresentados os resultados quanto ao número de artigos incluídos nesta revisão sistemática bem como expostos os resultados de interesse para discussão.

1.1. Artigos selecionados

Perante a pesquisa realizada, foram obtidos 1974 resultados, dos quais 73 foram eliminados inicialmente por terem sido publicados fora do intervalo definido (2000-2024). Após esta subtração, 1901 foram analisados segundo título e o *abstract*. Desta análise, foram eliminados 589 por se encontrarem repetidos. Dos 1312 resultados obtidos após as exclusões referidas anteriormente, eliminaram-se 1303 resultados pelos seguintes motivos: por não terem realizado PSG, por estarem escritos noutra língua que não o português, inglês ou espanhol, por não serem de livre acesso, por se tratar apenas de casos clínicos isolados, por não estarem diretamente relacionados com a área em estudo. Por conseguinte, 9 artigos foram considerados elegíveis tendo sido realizada uma análise dos artigos na íntegra, tendo um sido eliminado por motivos relacionados com a metodologia. Por fim, refere-se que foram incluídos na revisão sistemática 8 artigos: *“Obstructive sleep apnoea and nocturnal gastroesophageal reflux are common in lung transplant patients”* (Shepherd et al., 2008), *“Prevalence of Sleep Disordered Breathing in Lung Transplant Recipients”* (Naraine et al., 2009), *“Physiology of Sleep and Breathing Before and After Lung Transplantation”* (Pierucci & Malouf, 2014), *“Sleep-Related Breathing Disorders and Lung Transplantation”* (Voth et al., 2015), *“Sleep disordered breathing after lung transplantation: a prospective study”* (Testelmans et al., 2015), *“Predictors of obstructive sleep apnea in lung transplant recipients”* (Sommerwerck et al., 2016), *“Influence of Sleep-Disordered Breathing on Quality of Life and Exercise Capacity in Lung Transplant Recipients”* (Kruse et al., 2019) e *“Sleep-disordered breathing after lung transplantation: An observational cohort study”* (Testelmans et al., 2021).

A figura 1 ilustra o processo de seleção dos artigos, de acordo com as *guidelines* PRISMA (Page et al., 2021). Dos 8 artigos englobados na revisão sistemática, 4 são transversais e 4 estudos de coorte.

Figura 1: Processo de seleção dos artigos (adaptado das *guidelines PRISMA*).



1.2. Características metodológicas dos artigos selecionados

Analisando globalmente os artigos incluídos nesta revisão sistemática, refere-se que foram publicados entre 2008 e 2021, tendo cinco sido realizados na Europa (Voth et al., 2015; Testelmans et al., 2015; Kruse et al., 2019; Testelmans et al., 2021)), um na América do Norte (Naraine et al., 2009) e dois na Oceânia (Shepherd et al., 2008; Pierucci & Malouf, 2014). Quanto ao tamanho da amostra dos diferentes artigos a mesma varia entre 14 e 219 indivíduos. Globalmente, obteve-se uma amostra total constituída por 448 indivíduos, dos quais 237 são do género masculino e 186 do género feminino com média de idade entre 44 e 59 anos (desconhecem-se dados de 25 indivíduos). Quatro artigos apresentaram, ainda, resultados quanto à avaliação pré transplante pulmonar, resultando num número global de 106 indivíduos (Pierucci & Malouf, 2014; Voth et al., 2015; Testelmans et al., 2015; Testelmans et al., 2021). Dois artigos apresentaram avaliação em dois momentos diferentes após a realização do transplante pulmonar (Voth et al., 2015; Testelmans et al., 2015). Apenas cinco artigos realizaram análise da ESE (Shepherd et al., 2008; Naraine et al., 2009; Voth et al., 2015; Sommerwerck et al., 2016; Testelmans et al., 2021) e dois realizaram avaliação da PtCO₂ (Naraine et al., 2009; Sommerwerck et al., 2016).

O artigo elaborado por Shepherd et al., (2008), teve como objetivo a avaliação da relação entre o distúrbio gastroesofágico noturno, a AOS e a síndrome da bronquiolite obliterante num grupo de indivíduos que realizaram transplante pulmonar (n=14). Os estudos foram analisados com base nas recomendações da AASM 1999. Definem apenas que a severidade dos DRS é caracterizada de acordo com o IAH, não referindo intervalos de gravidade. Apresentaram ainda resultados da ESE (Shepherd et al., 2008).

Relativamente ao artigo realizado por Naraine et al., (2009), refere-se que o objetivo foi avaliar a prevalência e efeitos dos DRS numa coorte de indivíduos que realizaram transplante pulmonar. Com este objetivo, foi realizado um estudo transversal em que a PSG (com capnografia) foi realizada em 24 indivíduos, num período entre 1 e 5 anos após transplante. Como critérios de inclusão utilizaram indivíduos (transplantados pulmonares de primeira vez) que compreendessem a língua inglesa e com estabilidade clínica e como critérios de exclusão utilizaram a necessidade de utilização de fluxo de O₂ superior a 6L/min, necessidade de ventilação não invasiva (VNI) ou necessidade de

hospitalização por disfunção do enxerto. Os estudos foram analisados por profissionais experientes e de acordo com regras padronizadas. Os DRS foram considerados perante IAH superior ou igual a 10 eventos respiratórios por hora. Para além do exame de diagnóstico foi aplicada a ESE, utilizando-se um total superior a 10 como indicativo de sonolência diurna excessiva (Naraine et al., 2009).

O artigo da autoria de Pierucci & Malouf, (2014), apresenta resultados da avaliação dos DRS em indivíduos antes e após realização de transplante pulmonar. A amostra é constituída por 25 indivíduos que realizaram PSG em ar ambiente, sendo apresentados resultados dos momentos antes e após realização de transplante pulmonar. Os DRS foram definidos perante um RDI $\geq 10/h$ e/ou $\geq 10\%$ do tempo total de sono com saturação arterial de O_2 inferior ou igual a 90%, perante uma saturação arterial de O_2 superior a 90% quando o indivíduo está acordado (Pierucci & Malouf, 2014).

O artigo de Voth et al., (2015), apresentou como objetivo a descrição da prevalência de DRS antes da realização de transplante pulmonar e a sua evolução durante um ano após a intervenção. Trata-se de um estudo prospetivo, observacional, descritivo e analítico em que foi realizada PSG antes da realização do transplante com reavaliação após 6 e 12 meses da intervenção cirúrgica. Como critérios de exclusão referem indivíduos com necessidade de utilização de VNI, indivíduos que integraram a lista de transplante de forma urgente, com necessidade de entubação orotraqueal e VNI dada a situação clínica e indivíduos com condição clínica que necessitavam de transplantação urgente, não permitindo realização de PSG de acordo com o protocolo. As PSG foram realizadas em laboratório, em três momentos de acordo com o descrito anteriormente. Os estudos foram analisados por profissionais qualificados tendo sido utilizadas as recomendações da AASM (no entanto não especificaram o ano das recomendações). AOS foi definida como um $IAH \geq 10/h$ sendo considerada grave perante $IAH \geq 30/h$. Relativamente à ESE, fazem referência a sonolência diurna excessiva perante $ESE > 10$ (Voth et al., 2015).

O objetivo do artigo de Testelmans et al., (2015), foi analisar a prevalência e em que momento surgem os DRS nesta população. Como metodologia é de realçar que foi realizada PSG em contexto de laboratório antes, ao primeiro mês e 1 ano após a realização do transplante pulmonar. No artigo obtido não há referência a critérios de inclusão/exclusão, no entanto, através da referência no *clinicaltrials.gov* foi possível obter

a seguinte informação: critérios de inclusão foram indivíduos com patologia pulmonar com referência à lista de transplante e assinatura do consentimento informado e os critérios de exclusão foram idade inferior a 18 anos e indivíduos que foram recusados para transplante pulmonar. A análise foi realizada utilizando as recomendações da AASM de 2007 no que diz respeito ao estadiamento do sono e marcação de micro-despertares e AASM 2012 para marcação de eventos respiratórios. Os DRS foram considerados perante IAH superior ou igual a 15 eventos respiratórios por hora, indicando distúrbio moderado a grave. ACS foi classificada quando 50% dos eventos apresentaram origem central (Testelmans et al., 2015).

O artigo elaborado por Sommerwerck et al., (2016), tinha como objetivo a avaliação da prevalência e os fatores de risco para a apneia obstrutiva do sono em indivíduos que realizaram transplante pulmonar. Com este objetivo, foi realizado um estudo transversal. Foram estudados indivíduos que realizaram transplante pulmonar no intervalo entre um mês e quinze anos tendo-se obtido uma amostra constituída por 77 indivíduos. No que diz respeito aos critérios de inclusão apenas fazem referência a estabilidade clínica/funcional respiratória. Nos critérios de exclusão referem idade inferior a 18 anos, gravidez, sinais ou sintomas de infeção viral/bacteriana, necessidade de utilização de O₂ ou VNI perante uma exacerbação e disfunção aguda do enxerto. A nível de metodologia é feita referência à realização de PSG, utilização de capnógrafo transcutâneo para avaliar a PtCO₂ e aplicação da ESE. Não é feita referência às condições de realização dos exames, pelo que se subentende que terá sido realizada de acordo com o padronizado. A análise foi realizada utilizando as recomendações da AASM de 2007. Como critério de valorização de DRS, utilizaram IAH superior ou igual a 10/hora. AOS foi classificada perante 50% dos eventos caracterizados como obstrutivos e a ACS classificada quando 50% dos eventos tinham origem central (Sommerwerck et al., 2016).

Relativamente ao artigo de Kruse et al., (2019), refere-se que o objetivo dos autores foi analisar a qualidade de vida e a capacidade de exercício após realização de transplante pulmonar em indivíduos com ou sem DRS. Foi obtida uma amostra constituída por 53 indivíduos que tinham realizado transplante pulmonar (entre 9 e 120 meses após a realização da intervenção cirúrgica), tendo realizado PSG (2 dias), prova de marcha de 6 minutos e prova cardiorrespiratória. Nesta revisão sistemática, apenas foram analisados os

dados relacionados com o sono. Os critérios de inclusão foram estabilidade clínica sem declínio da função respiratória (avaliada pela espirometria), nos três meses anteriores à participação no estudo bem como pertencerem ao programa de *follow-up* entre outubro de 2011 e setembro de 2013. Os critérios de exclusão utilizados foram idade inferior a 18 anos, gravidez, infeção viral ou bacteriana sintomática, rejeição aguda, necessidade de O₂ ou VNI de acordo com exacerbações clínicas. Os estudos foram analisados com base nas recomendações da AASM 2007. Os DRS foram considerados perante IAHS superior ou igual a 10 eventos respiratórios por hora (Kruse et al., 2019).

O artigo de Testelmans et al., (2021), foi realizado com o objetivo de analisar a prevalência, fatores associados e o impacto dos DRS na sobrevivência desta população. Relativamente à metodologia refere-se que a PSG foi realizada 1 ano após a realização de transplante pulmonar, tendo-se obtido uma amostra constituída por 219 indivíduos. Neste grupo, 71 elementos tinham realizado PSG antes do transplante pulmonar, no entanto, os autores apenas avaliaram 45 (PSG sem utilização de O₂). Quanto à análise da PSG refere-se que foram utilizadas as recomendações da AASM de 2007 para realizar o estadiamento das diferentes fases do sono e marcação de micro-despertares. Quanto à marcação de eventos respiratórios utilizaram-se as recomendações da AASM 2012, fazendo distinção entre hipopneias obstrutivas e hipopneias centrais. A presença de DRS foi classificada perante a presença de IAHS $\geq$ 15/h, indicando DRS moderado a severo. Quanto à AOS foi classificada perante pelo menos 50% da totalidade dos eventos com origem obstrutiva e a ACS classificada perante pelo menos 50% dos eventos respiratórios com origem central. Para além da realização da PSG foi ainda aplicada a escala ESE (Testelmans et al., 2021).

Na seguinte tabela, encontram-se as características gerais dos artigos selecionados.

Tabela 1: Características gerais dos artigos selecionados.

Autores	Título	Ano de publicação	Cidade/País	Tipo de estudo	Nº de indivíduos	Gênero masculino (n, %)	Idade (anos) (média±dp)	IMC (kg/m²) (média±dp)	PC (cm) (média±dp)	Transplante bilateral	Dias/meses PSG (média±dp)	ESE
Shepherd et al., (2008)	Obstructive Sleep Apnoea and nocturnal gastroesophageal reflux are common in lung transplant recipients	2008	Austrália	Transversal	14	11 (79%)	59 ± 6	27 ± 4	41 ± 5	4 (29%) (2 transplantes coração-pulmão sem definição de bi/unilateral)	38 ± 47 meses	Sim
Naraine et al., (2009)	Prevalence of Sleep Disordered Breathing in Lung Transplant Recipients	2009	Toronto, Canadá	Transversal	24	16 (66,7%)	Sem DRS 43.8 ± 12.6	Sem DRS 24 ± 4	Sem DRS 36.6 ± 5.4	21 (88%)	Sem DRS 37.8 ± 17.6 m	Sim
							AOS 56.7 ± 11*	AOS 28.8 ± 4.2*	AOS 40.9 ± 2.9		AOS 24.3 ± 12.7 m	
							ACS 52 ± 8.1	ACS 27.2 ± 2.7*	ACS 37.7 ± 3.7		ACS 19.8 ± 5 m	
Pierucci & Malouf,(2014)	Physiology of Sleep and Brathing Before and After Lung Transplantation	2014	Austrália	Observacional, coorte	25	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Voth et al., (2015)	Sleep-Related Breathing Disorders and Lung Transplantation	2015	Madrid, Espanha	Observacional, coorte	21	13 (62%)	53.7 ± 10.8	Antes: 22.4 ± 3.7	Antes: 37.05 ± 3.3	12 (57%)	ND	Sim
								6m: 24.1 ± 4.1	6m: 38.3 ± 3.5			
								12m: 24.8 ± 4.1 #	12m: 39.2 ± 3			
Testelmans et al., (2015)	Sleep Disordered Breathing After Lung Transplantation: A Prospective Study	2015	Bélgica	Observacional, coorte	15	12 (80%)	52.3 ± 11.3	23.8 ± 4.5	ND	15 (100%)	Antes: 278 ± 174 dias	ND
											Após: 30 ± 12 dias 366 ± 6 dias	

(cont.)

Autores	Título	Ano de publicação	Cidade/País	Tipo de estudo	Nº de indivíduos	Género masculino (n, %)	Idade (anos) (média±dp)	IMC (kg/m ²) (média±dp)	PC (cm) (média±dp)	Transplante bilateral	Dias/meses PSG (média±dp)	ESE
Sommerwerck et al., (2016)	Predictors of obstructive sleep apnea in lung transplant recipients	2016	Alemanha	Transversal	77	45 (58%)	Sem DRS 52.4 ± 11.2	Sem DRS 23.9 ± 4.5	Sem DRS 38.6 ± 3.6	76 (99%)	Sem DRS 48 ± 40.9 m	Sim
							Com DRS 56.1 ± 8.3	Com DRS 25.7 ± 4.3 *	Com DRS 41.6 ± 3.8 *		Com DRS 46.2 ± 40 m	
Kruse et al., (2019)	Influence of Sleep-Disordered Breathing on Quality of Life and Exercise Capacity in Lung Transplant Recipients	2019	Alemanha	Transversal	53	31 (58%)	Sem DRS 52 ± 12	Sem DRS 24.1 ± 4.76 *	ND	ND	Sem DRS 53 ± 28 m	ND
							Com DRS 57 ± 7	Com DRS 26.9 ± 3.6 *			Com DRS 51 ± 31 m	
Testelmans et al., (2021)	Sleep Disordered Breathing After Lung Transplantation: An observational cohort study	2021	Bélgica	Observacional, coorte	219	109 (48.8%)	52.2 ± 13.8	Sem DRS 21.4 ± 3.7	Sem DRS 35.9 ± 3.7	219 (100%)	364.9±16.9 dias após transplante	Sim
								Com DRS 25.2 ± 4 *	Com DRS 39.4 ± 3.7 *		n=45 com PSG pré-transplante 432.2±357 dias	

Notas:

ACS: Apneia Central do Sono, AOS: Apneia Obstrutiva do Sono, DRS: Distúrbios Respiratórios do Sono; IMC: Índice de Massa Corporal, M: meses, PC: Perímetro Cervical, PSG: Polissonografia, ND: Não definido.

*estatisticamente significativo comparativamente com o grupo sem DRS;

#estatisticamente significativo comparativamente com o momento anterior (6-12m).

1.3. Avaliação da qualidade

Através da utilização da escala de avaliação qualitativa do NIH (*“The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies”*), apresentada na tabela 2, refere-se que as amostras são heterogéneas, realçando como pontos negativos a ausência de cálculo amostral bem como a ocultação dos *outcomes* aos observadores.

Tabela 2: Avaliação da qualidade através da escala de “The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies”.

Major Components	Shepherd et. al., (2008)	Naraine et. al., (2009)	Pierucci & Malouf, (2014)	Voth et. al., (2015)	Testelmans et. al., (2015)	Sommerwerck et. al., (2016)	Kruse et. al., (2019)	Testelmans et. al., (2021)
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?	😊	😊	😬	😊	😬	😊	😊	😊
2. Was the study population clearly specified and defined?	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?	😬	😊	😡	😊	😡	😊	😬	😊
5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?	😡	😊	😡	😡	😡	😡	😡	😡
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?	😊	😊	😬	😊	😊	😬	😬	😊
8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	😬	😬	😬	😬	😊	😬	😬	😊
12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?	😡	😡	😡	😡	😡	😡	😡	😡
13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?	😬	😬	😬	😬	😡	😬	😬	😬
Quality Rating	😬	😊	😬	😬	😬	😬	😬	😊

Notas: ND: Não definido.

De seguida encontram-se expostos os resultados quanto às variáveis de interesse para o tema da revisão sistemática. Estes, estão divididos nos seguintes itens: transplante pulmonar e a patologia respiratória associada, DRS antes da realização da intervenção cirúrgica em questão, resultados quanto ao IAH/RDI antes e após transplante pulmonar, prevalência destes distúrbios após transplante, SpO₂, relação entre o tipo de transplante a presença de DRS, a medicação associada ao transplante, avaliação da capnografia transcutânea, ESE e tratamento.

A. Transplante pulmonar e patologia respiratória associada

A tabela 3 representa as características do transplante pulmonar e a patologia respiratória que desencadeou a necessidade da intervenção cirúrgica, associado a cada artigo incluído na revisão sistemática. Ao analisar a mesma, verificamos que de entre os 448 transplantados, 21 indivíduos realizaram transplante unilateral, 347 realizaram transplante bilateral, 2 indivíduos realizaram transplante pulmão-coração simultaneamente. São desconhecidas características relativas ao tipo de transplante em 78 indivíduos. No que diz respeito à patologia, verifica-se que a DPOC é a patologia com maior representatividade, seguindo-se as patologias do interstício.

Tabela 3: Tipo de transplante e a patologia relacionada.

Autores	Tipo de transplante (n)	Patologia (n)
Shepherd et al., (2008)	4 bilateral 8 unilateral *2 coração-pulmão simultâneos	DPOC: 6 Patologia do interstício (não classificável): 3 FPI: 4 Hipertensão pulmonar primária: 1 Outras: 1
Naraine et al., (2009)	21 bilateral 3 unilateral	Enfisema: 5 FPI: 9 FQ: 3 Outras: 7
Pierucci & Malouf, (2014)	ND	Enfisema: 10 Fibrose pulmonar: 5 FQ: 7 Bronquiectasias: 1 Outras: 2
Voth et al., (2015)	12 bilateral 9 unilateral	DPOC: 10 Patologia do interstício: 7 FQ: 2 Hipertensão pulmonar primária: 2
Testelmans et al., (2015)	15 bilateral 0 unilateral	DPOC: 8 Patologia do interstício: 6 Hipertensão pulmonar: 1
Sommerwerck et al., (2016)	76 bilateral 1 unilateral	DPOC: 36 Fibrose: 27 FQ: 8 Doença mista não enquadrável nas restantes: 6 Bronquite obliterante: 16 Sem bronquite obliterante: 61
Kruse et al., (2019)	ND	DPOC: 24 FPI: 14 Não referem as restantes patologias
Testelmans et al., (2021)	219 bilateral 0 unilateral	DPOC/enfisema: 121 Fibrose pulmonar: 43 FQ: 34 Bronquite obliterante: 10 Hipertensão pulmonar: 4 Bronquiectasias não – FQ: 3 Outras: 4

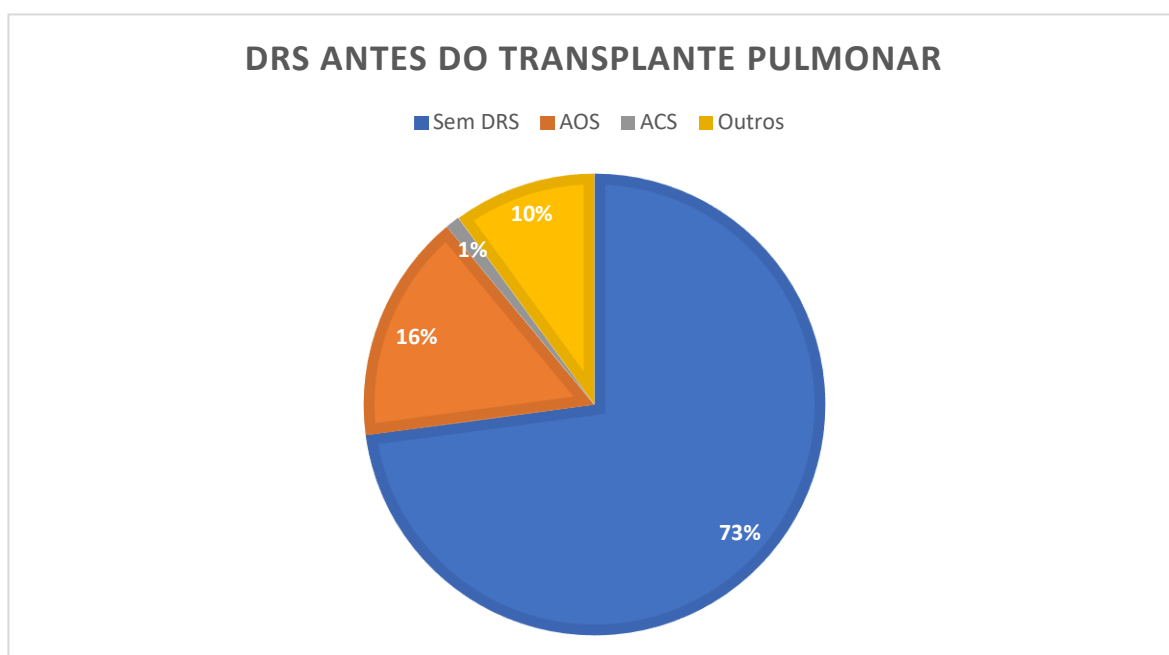
Notas:

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; FPI: Fibrose Pulmonar Idiopática, FQ: Fibrose quística; ND: Não definido.

B. DRS antes da realização do transplante pulmonar

Dos oito artigos utilizados para elaborar a revisão sistemática, quatro abordaram a presença de DRS antes da realização do transplante pulmonar (Pierucci & Malouf (2014); Voth et al., (2015); Testelmans et al., (2015) e Testelmans et al., (2021)). Contudo, alguns indivíduos realizaram a PSG com recurso a O₂ (Voth et al., (2015)). Os valores de IAHR/RDI obtidos em cada artigo foram 8.48 ± 10.8 (média $\pm$ desvio-padrão), 7 (0-40) (mediana e intervalo), 5.8 (média) e 10.9 ± 15.8 (média $\pm$ desvio-padrão), respetivamente. Na avaliação realizada antes do transplante pulmonar, obteve-se um número total de 106 indivíduos, verificando-se que 29 apresentaram DRS (de acordo com os critérios definidos em cada artigo) dos quais 17 indivíduos cumpriram critérios para AOS e apenas 1 foi classificado como ACS. Desconhecem-se classificações dos DRS dos restantes indivíduos (n=11). Na figura seguinte são apresentadas as percentagens correspondentes aos DRS.

Figura 2: DRS antes do transplante pulmonar.



Notas:

ACS – apneia central do sono; AOS - apneia obstrutiva do sono; DRS- distúrbio respiratório do sono.

C. IAH/RDI antes e após transplante pulmonar

Na tabela 4 estão descritos os IAH/RDI correspondentes aos momentos antes e após realização de transplante pulmonar. Ao analisar a mesma, verificamos que existe um aumento a nível do IAH/RDI entre os momentos de avaliação pré-transplante e pós-transplante. De realçar que, nos estudos realizados por Testelmans et al., (2015), Testelmans et al., 2021) e Voth et al., (2015), verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os dois momentos de avaliação.

Tabela 4: Comparação entre IAH antes e após transplante pulmonar.

Identificação do artigo	Nº de indivíduos	PSG pré-transplante (média ± desvio-padrão)	IAH/RDI Pré-transplante	PSG pós-transplante (média ± desvio-padrão)	IAH/RDI Pós-transplante (média)
Pierucci & Malouf, (2014)	n=25	ND	8.48 ± 10.8/h ~	ND	11.9 ± 18.5/h ~
Testelmans et al., (2015)	n=15	278 ± 174 dias	5.8/h	30 ± 12 dias	12.4/h
				366 ± 6 dias	23.9/h #
Voth et al., (2015)	n=21	ND	7 (0-40) /h * §	ND	6 meses 20 (6-89) /h *#
					12 meses 23(3-93) /h *#
Testelmans et al., (2021)	n=45	432.2 ± 357 dias	10.9 ± 15.8/h	364.9 ± 16.9 dias	21 ± 16.6/h #

Notas:

IAH: Índice Apneia-Hipopneia; ND: Não definido, PSG: Polissonografia, RDI: índice de distúrbios respiratórios;

*Mediana e intervalo;

estatisticamente significativo quando comparado com o momento anterior ao transplante;

§ estudos pré-transplante foram realizados com utilização de O₂;

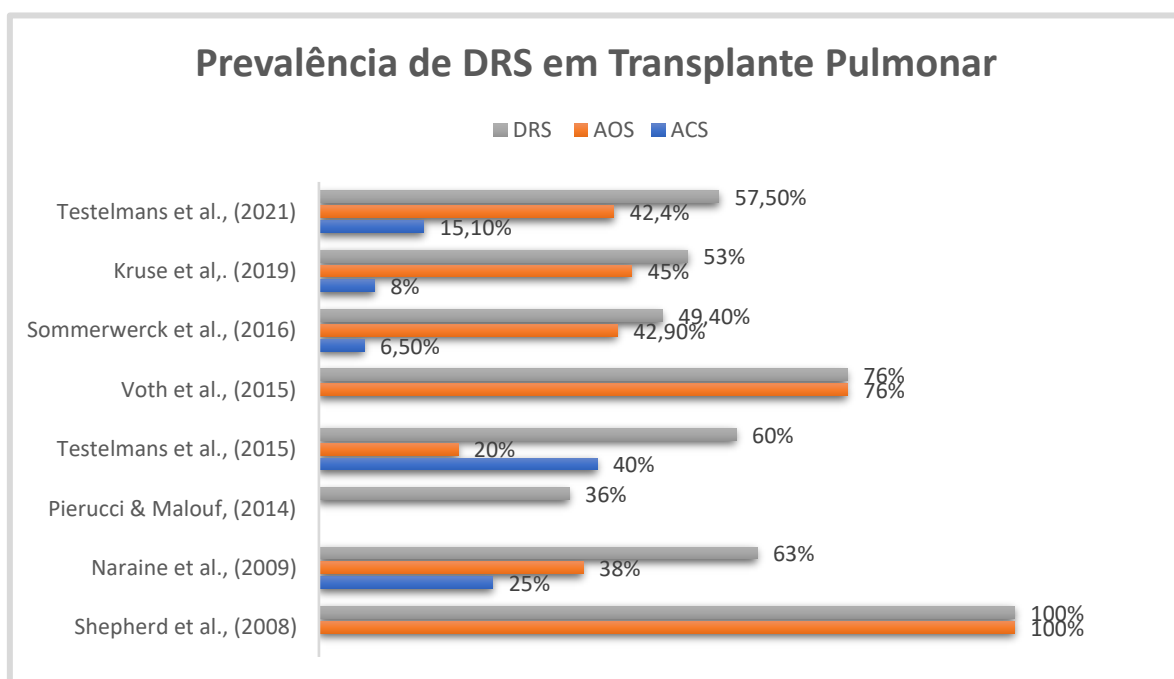
~ resultados apresentados correspondem a RDI.

D. Prevalência de DRS

Na figura seguinte, encontram-se expostas as prevalências de DRS após realização de transplante pulmonar com subdivisão às prevalências de AOS e ACS. De referir ainda que as prevalências apresentadas são baseadas em diferentes critérios de IAH/RDI e que nos artigos com 2 avaliações após realização de transplante pulmonar, apresentam-se os resultados da avaliação correspondente aos 12 meses. De referir que nos artigos elaborados por Shepherd et al., (2008) e Naraine et al., (2009), um indivíduo (com IAH >30/h) e dois indivíduos pertencentes ao grupo sem DRS realizaram a PSG com recurso a O₂, respetivamente. No artigo elaborado por Shepherd et al., (2008), utilizou-se como critério IAH≥10/h por forma a aproximar a comparação com os restantes artigos.

No artigo elaborado por Sommerwerck et al., (2016), fazem referência à prevalência de AOS por quartis: 51% (Quartil 1: 1-46 meses), 40% (Quartil 2: 47-93 meses), 63% (Quartil 3: 94-140 meses) e 50% (Quartil 4: 141-186 meses), não se verificando diferenças estatisticamente significativas entre eles.

Figura 3: Prevalência de DRS no Transplante Pulmonar.



Notas:

ACS – apneia central do sono; AOS- apneia obstrutiva do sono. DRS- distúrbio respiratório do sono.

De referir-se ainda que, quando comparados os grupos com e sem DRS, o IMC verificou-se estatisticamente significativo nos artigos elaborados por Naraine et al., (2009), Sommerwerck et al., (2016), Kruse et al., (2019) e Testelmans et al., (2021). Nos artigos elaborados por Kruse et al., (2019), e Testelmans et al., (2021), os autores referem que se verifica uma relação estatisticamente significativa entre o IAH e o IMC. No artigo realizado por Voth et al., (2015), referem que o aumento do IAH apresentou relação significativa relativa ao aumento de peso durante o primeiro ano após transplante.

Relativamente ao PC, verificamos que apresenta relação estatisticamente significativa entre o grupo com e sem DRS nos artigos de Sommerwerck et al., (2016), e Testelmans et al., (2021). Nos artigos elaborados por Shepherd et al., (2008), e Testelmans et al., (2021), apresentou relação estatisticamente significativa relativa ao IAH. No artigo realizado por Voth et al., (2015), os autores referem que ocorreu um aumento no IAH associado de forma significativa ao incremento do PC durante o primeiro ano após o transplante.

No que diz respeito ao género, refere-se que quando comparados os grupos com e sem DRS, o género apresentou diferenças estatisticamente significativas nos artigos realizados por Sommerwerck et al., (2016), Kruse et al., (2019), e Testelmans et al., (2021). No artigo elaborado por Kruse et al., (2019), os autores referem que o género apresentou relação estatisticamente significativa relativa ao IAH.

Relativamente à idade, foi estatisticamente significativa entre o grupo com e sem DRS nos artigos elaborados por Naraine et al., (2009), e Testelmans et al., (2021). Nos artigos elaborados por Kruse et al., (2019), e Testelmans et al., (2021), os autores referem que a idade apresentou relação estatisticamente significativa relativa ao IAH.

E. Saturação Periférica de Oxigénio

Na tabela seguinte, apresentam-se resultados quanto à SpO₂ nos momentos antes e após realização de transplante pulmonar, tendo-se verificado no artigo elaborado por Pierucci & Malouf, (2014), e Testelmans et al., (2021), que ocorreu uma melhoria estatisticamente significativa entre os dois momentos de avaliação.

Tabela 5: Resultados (média $\pm$ desvio-padrão) relativos à SpO₂ nos momentos antes e após realização de transplante pulmonar.

Identificação do artigo	SpO ₂ média antes do transplante pulmonar (%)	SpO ₂ média após transplante pulmonar (%)
Shepherd et al., (2008)	ND	93 $\pm$ 5
Naraine et al., (2009)	ND	Sem DRS: 93.7 $\pm$ 2.9
		AOS: 96.4 $\pm$ 1.1
		ACS: 94.8 $\pm$ 2.1
Pierucci & Malouf, (2014)	91.5 $\pm$ 4.7	96 $\pm$ 1.85 *
Voth et al., (2015)	ND	ND
Testelmans et al., (2015)	ND	ND
Sommerwerck et al., (2016)	ND	Sem DRS: 95.2 $\pm$ 1.7
		Com DRS: 94.6 $\pm$ 1.7
Kruse et al., (2019)	ND	ND
Testelmans et al., (2021) §	91.1 $\pm$ 3	95.1 $\pm$ 1.9 *

Notas:

ACS: Apneia Central do Sono; AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; DRS: Distúrbios Respiratórios do Sono; ND: não definido; SpO₂- saturação periférica de oxigénio;

*estatisticamente significativo;

§utilizaram-se apenas os dados relativos aos 45 indivíduos com resultados das duas avaliações.

F. Tipo de transplante pulmonar e DRS

Na tabela seguinte é apresentada a distribuição de DRS consoante o tipo de transplante pulmonar. É possível verificar que apenas 50% dos artigos apresenta resultados dos dois tipos de transplante (Shepherd et al., 2008; Naraine et al., 2009; Voth et al., 2015; Sommerwerck et al., 2016), sendo que dois artigos não realizaram transplante unilateral (Testelmans et al., 2015; Testelmans et al., 2021) e os outros dois não referem o tipo de transplante para cada indivíduo/grupo (Pierucci & Malouf, 2014; Kruse et al., 2019).

Foram realizados 21 transplantes unilaterais dos quais 16 eram AOS e 1 ACS e 347 bilaterais, tendo-se verificado 150 AOS e 49 ACS neste segundo grupo (nos artigos com dois

momentos de avaliação após transplante, foram utilizados os dados respetivos à avaliação dos 12 meses).

Tabela 6: DRS e tipo de transplante pulmonar.

Identificação do Artigo	DRS (n)	Transplante Bilateral (n)	Transplante Unilateral (n)
Shepherd et al., (2008)	n = 14 para IAH $\geq 10/h$ *	4 AOS e 0 ACS	8 AOS e 0 ACS
Naraine et al., (2009) §	n = 15	8 sem DRS 8 AOS e 5 ACS	1 Sem DRS 1 AOS e 1 ACS
Pierucci & Malouf, (2014)	n = 9	Não especificam o tipo de transplante pulmonar para cada indivíduo/grupo	
Voth et al., (2015)	n aos 6 meses= 18 n aos 12 meses=16	6 meses: 10 AOS 12 meses: 9 AOS	6 meses: 8 AOS 12 meses: 7 AOS
Testelmans et al., (2015)	n ao 1 mês = 2 n aos 12 meses = 9	1 mês: 1 AOS e 1 ACS 12 meses: 3 AOS 6 ACS	Não realizaram transplante unilateral
Sommerwerck et al., (2016)	n = 38	33 AOS 5 ACS	Realizaram apenas 1 transplante unilateral (grupo sem DRS)
Kruse et al., (2019)	n = 28	Não especificam o tipo de transplante pulmonar para cada indivíduo/grupo	
Testelmans et al., (2021)	n = 126	93 AOS 33 ACS	Não realizaram transplante unilateral

Notas:

ACS: Apneia Central do Sono; AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; DRS: Distúrbios Respiratórios do Sono

§ dois elementos pertencentes ao grupo sem DRS realizaram PSG com recurso a O₂;

* Dois indivíduos realizaram transplante pulmonar simultaneamente ao transplante cardíaco, com IAH $\geq 10/h$.

G. Medicação

Apenas 5 dos 8 artigos referem resultados quanto à medicação, dos quais referem toma de imunossuppressores, anti-hipertensores, opióides e sedativos (Naraine et al., 2009; Voth et al., 2015; Testelmans et al., 2015; Sommerwerck et al., 2016; Testelmans et al., 2021). Em apenas 1 artigo, verificou-se diferenças estatisticamente significativas

relativamente à ciclosporina (imunossupressor) no grupo da ACS comparativamente com o grupo sem DRS (Naraine et al., 2009).

H. Avaliação da capnografia transcutânea

Dois artigos realizaram PSG associada a capnografia, tendo-se obtido uma amostra de 101 indivíduos (Naraine et al., 2009; Sommerwerck et al., 2016). Na seguinte tabela encontram-se dispostos os resultados de média e desvio-padrão de $PtCO_2$ para os diferentes grupos, não se tendo verificado diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 7: Resultados de $PtCO_2$ (mmHg).

Identificação do artigo	Sem DRS (mmHg)	Com DRS (mmHg)
Naraine et al., (2009)	38.7 ± 3.7	AOS: 38.9 ± 6.9
		ACS: 38.7 ± 2.8
Sommerwerck et al., (2016)	34.4 ± 15.1	AOS: 34.3 ± 16.8
		ACS: 39.4 ± 3.3

Notas:

ACS: Apneia Central do Sono; AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; DRS: Distúrbios Respiratórios do Sono.

I. Escala de Sonolência de Epworth

Na seguinte tabela, apresentam-se os resultados para a ESE nos diferentes estudos, sendo que apenas existe referência a esta escala em 5 dos 8 artigos analisados (Shepherd et al., 2008; Naraine et al., 2009; Voth et al., 2015; Sommerwerck et al., 2016; Testelmans et al., 2021). É apresentada uma média associada a desvio-padrão relativamente ao somatório de pontos obtidos. Verifica-se que em todas as avaliações, os valores médios correspondentes ao somatório foram inferiores a 11.

Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre as avaliações, contudo, no artigo elaborado por Sommerwerck et al., (2016), verificou-se

diferenças estatisticamente significativas entre o grupo com ACS e AOS, apresentando média e desvio padrão de 9.3 ± 3.8 e 3.9 ± 3.4 , respetivamente.

Ainda que não apresentem relação estatisticamente significativa, verifica-se que, em dois artigos, os valores médios da ESE no grupo dos DRS são inferiores aos do grupo sem DRS (Sommerwerck et al., 2016; Testelmans et al., 2021).

Tabela 8: Resultados quanto à ESE (média $\pm$ desvio padrão).

Identificação do artigo	ESE (média $\pm$ desvio padrão)
Shepherd et al., (2008)	7 ± 4
Naraine et al., (2009)	Sem DRS: 6.2 ± 4.1
	AOS: 6.5 ± 4.5
	ACS: 9.7 ± 7.5
Voth et al., (2015)	Antes do transplante: 6.9 ± 2.9
	6 meses: 6.85 ± 2.9
	12 meses: 5.9 ± 3.6
Sommerwerck et al., (2016)	Sem DRS: 5.3 ± 4
	Com DRS: 4.5 ± 3.8
Testelmans et al., (2021)	Sem DRS: 6.4 ± 4.7
	Com DRS: 5.8 ± 4.1

Notas:

ACS: Apneia Central do Sono; AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; DRS: Distúrbios Respiratórios do Sono.

J. Tratamento dos DRS

Dos 8 artigos analisados, o tratamento é referenciado em 50% (Pierucci & Malouf, (2014); Voth et al., (2015); Kruse et al., (2019); Testelmans et al. (2021)).

No artigo elaborado por Pierucci & Malouf, (2014), referem que, como consequência da redução do suporte ventilatório após transplante, foi iniciado tratamento em 11 indivíduos com VNI, dos quais maioritariamente com CPAP.

No artigo elaborado por Voth et al., (2015), foi iniciado tratamento, através da utilização de CPAP, em apenas 8 indivíduos: um indivíduo com AOS grave (diagnóstico prévio ao transplante), 3 indivíduos com AOS grave na avaliação realizada aos 6 meses e subsequente na avaliação aos 12 meses e 4 indivíduos com AOS grave na avaliação dos 12 meses. Destes, apenas 1 indivíduo suspendeu a terapêutica por ausência de adesão, os restantes apresentaram uma adesão semelhante aos indivíduos não-transplantados.

No artigo elaborado por Kruse et al., (2019), existe referência a tratamento através da utilização de VNI em 15 indivíduos antes da participação no estudo, dos quais 13 por diagnóstico prévio de DRS e 2 por parésia do nervo frénico. 4 indivíduos, com diagnóstico de DRS não iniciaram tratamento, desconhecendo mais pormenores relativos a este ponto.

No artigo elaborado por Testelmans et al., (2021), apenas 56 indivíduos do grupo com DRS iniciaram tratamento com CPAP, dos quais 34 (60.7%) apresentava boa adesão, com melhor sobrevivência comparativamente com o grupo sem tratamento com CPAP.

Discussão

Existe uma vasta literatura relacionada com os DRS na população em geral, contrariamente à população de transplante pulmonar, possivelmente por se tratar de uma técnica relativamente recente. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar os artigos com referência aos DRS presentes nesta população sensível, a fim de verificar a sua prevalência bem como sugerir estudos futuros. Da pesquisa efetuada, obtiveram-se oito artigos que cumpriram os critérios de inclusão e que permitiram retirar conclusões quanto aos DRS presentes nesta população.

O transplante pulmonar é considerado uma opção terapêutica para indivíduos com patologia respiratória crónica sem outra alternativa médica não invasiva (Cypel, 2012; Soares & Marques, 2013; Sommerwerck et al., 2016; Adegunsoye et al., 2017). Nos últimos anos, tem sofrido desenvolvimentos no que respeita à técnica cirúrgica, seleção dos pacientes, utilização de imunossuppressores, entre outros, permitindo aumentar a sobrevivência destes indivíduos (Pierucci & Malouf, 2014; Voth et al., 2015).

São várias as situações clínicas que conduzem à necessidade de realização de transplante pulmonar, como o enfisema, a DA1AT, FQ, entre outras (Pierucci & Malouf, 2014). Com os avanços científicos relacionados com o transplante pulmonar, a mortalidade e morbilidade reduziram ao longo dos tempos através da identificação de fatores de risco como a infeção, rejeição aguda e deteção antecipada da síndrome bronquiolite obliterante (Pierucci & Malouf, 2014). Contudo, em adição às diversas complicações que podem originar mortalidade nesta população, refere-se que existe uma elevada probabilidade de desenvolver fatores crónicos secundários como a obesidade e a HTA (Voth et al., 2015). Sabe-se que a HTA é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de FA, e que esta arritmia por sua vez representa um fator que duplica a mortalidade (Čarná & Osmančík, 2021). Indivíduos com AOS apresentam risco acrescido de desenvolver esta arritmia cardíaca, num rácio de 4:1 comparativamente com indivíduos sem AOS (Čarná & Osmančík, 2021). Além desta relação, refere-se que a HTA e a obesidade correspondem a duas patologias que estão interligadas com os DRS (Voth et al., 2015).

Os eventos respiratórios estão associados ao desenvolvimento de alterações a nível cardiovascular como a recorrente hipoxémia e hipercapnia, aumento da atividade simpática e diminuição da parassimpática, stress oxidativo e disfunção do endotélio

vascular e *remodeling* cardíaco (Henning & Anderson, 2024). A apneia do sono, essencialmente de grau moderado ou severo, constitui um fator de risco significativo para a ocorrência de doença arterial coronária, insuficiência cardíaca congestiva, AVC e arritmias cardíacas, que por sua vez aumentam a morbidade e mortalidade (Henning & Anderson, 2024).

Analisando os artigos selecionados, refere-se que foi obtida uma amostra total de 448 indivíduos dos quais 106 apresentaram avaliação anterior à realização do transplante pulmonar tendo-se obtido um total de 29 indivíduos com DRS neste momento de avaliação (Pierucci & Malouf, (2014); Voth et al., (2015); Testelmans et al. (2015); Testelmans et al. (2021)). Destes, 17 indivíduos cumpriram critérios para AOS, de acordo com os diferentes critérios definidos em cada artigo, e apenas 1 foi classificado como ACS. Não é feita referência aos DRS dos restantes indivíduos. Os dados relativos à avaliação pré-transplante pulmonar apresentam como limitação a realização de PSG associada a O₂ em alguns indivíduos (Voth et al., (2015)), podendo subvalorizar a presença de DRS bem como suscitar interpretações erradas de causa-efeito acentuado relativamente à avaliação pós-transplante. Segundo Voth et al., (2017), os transtornos respiratórios do sono são frequentes na população com insuficiência respiratória crónica severa, contudo, existem poucos dados relativos à sua prevalência. Esta alteração encontra-se relacionada com diferentes patologias como a DPOC, FQ e a hipertensão pulmonar, pelo que o diagnóstico dos DRS poderá representar um efeito prognóstico considerável (Voth et al., 2017). De acordo com esta informação, realça-se a importância da avaliação destes distúrbios em indivíduos que se encontram em lista de espera para transplante pulmonar.

Comparando os resultados relativos ao IAH/RDI disponíveis para os quatro artigos em que existe avaliação em momento antes e após realização de transplante pulmonar, na avaliação realizada após um ano de transplante pulmonar, ocorreu um incremento estatisticamente significativo perante a avaliação realizada antes do transplante (Testelmans et al., (2015); Voth et al., (2015); Testelmans et al., (2021)). De realçar que alguns dos exames foram realizados com O₂, o que, tal como referido anteriormente, constitui uma limitação para valorização dos achados. Embora no artigo realizado por Pierucci & Malouf, (2014), os dados dos dois momentos de avaliação não tenham sido

estatisticamente significativos, verifica-se um aumento no índice de eventos respiratórios clinicamente valorizável (Pierucci & Malouf, 2014).

Avaliando as prevalências de DRS após realização de transplante pulmonar, é possível referir que foi encontrada em todos os artigos analisados, com uma prevalência mínima de 36%, sendo que o DRS mais frequente é a AOS com uma prevalência mínima de 20%. Analisando estes resultados, referimos que existe uma elevada prevalência de DRS que justifica realizar esta análise nesta população. Comparativamente com outros tipos de transplante, segundo os artigos realizados por Naini et al., (2015) e Ayik et al., (2013), existe elevada prevalência de AOS em indivíduos que realizaram transplante cardíaco e renal, à semelhança do que se verificou na análise dos artigos utilizados nesta revisão (Ayik et al., 2013; Naini et al., 2015).

Relativamente às avaliações no momento pós-transplante pulmonar, apenas dois artigos analisaram os DRS em dois momentos diferentes (1 mês e 12 meses; 6 meses e 12 meses) (Voth et al., 2015; Testelmans et al., 2015). No artigo elaborado por Testelmans et al., (2015), verificou-se um aumento da prevalência de AOS entre a avaliação pré e a avaliação realizada doze meses após transplante, não se verificando diferenças significativas entre a avaliação realizada antes e após um mês de transplante pulmonar, no entanto não fazem referência a idades ou IMC. No artigo elaborado por Voth et al., (2015), verificou-se um aumento significativo no IAH entre o momento pré-transplante e pós transplante (em ambas as avaliações (6 e 12 meses)), acompanhado de aumento significativo de IMC, peso e PC (Voth et al., 2015). Segundo Naraine et al., (2009), o máximo de peso após realização de transplante pulmonar ocorre entre os 6 e 12 meses, posto isto, refere-se que os resultados referidos anteriormente vão de encontro a esta referência (Naraine et al., 2009).

Sabendo que o IMC, PC, idade e género são fatores de risco para a ocorrência de DRS procedeu-se à sua análise, verificando-se, em diversos artigos, diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com e sem DRS bem como presença de relação estatisticamente significativa com o IAH.

Nos artigos elaborados por Pierucci & Malouf (2014) e Testelmans et al. (2021), realizou-se uma análise relativa à SpO₂, tendo-se verificado uma melhoria estatisticamente

significativa e clinicamente relevante entre o momento antes e após realização do transplante pulmonar, indo de encontro ao expectável.

As patologias com maior representatividade para a realização de transplante pulmonar são as Doenças Pulmonares Fibrosantes Progressivas, a DPOC, a DA1AT, FQ, Bronquiectasias e a Hipertensão Arterial Pulmonar, posto isto, é possível referir que a patologia que originou maior necessidade de transplante pulmonar, nos artigos analisados, foi a DPOC, verificando-se um número total de 205 indivíduos. Importante referir que indivíduos com DPOC apresentam maior hipoxémia, alteração a nível da sensibilidade dos quimiorreceptores e do controlo ventilatório bem como alteração dos mecanismos respiratórios e função muscular respiratória (Sommerwerck et al., 2016). Estas alterações encontram-se exacerbadas aquando transplante pulmonar devido à desnervação, podendo estas justificar a ocorrência de AOS (Sommerwerck et al., 2016).

No que diz respeito à relação entre os DRS e o tipo de transplante pulmonar, salienta-se que não é possível aferir conclusões acerca desta causa-efeito pela limitação da amostra, verificando-se que foram realizados 347 transplantes bilaterais dos quais 199 indivíduos apresentaram DRS e 21 unilaterais dos quais 17 apresentaram DRS (nos artigos com duas avaliações após transplante, utilizaram-se os resultados da avaliação correspondente aos 12 meses). Contudo pode-se referir que o tipo de transplante mais realizado é o transplante bilateral. Segundo o artigo elaborado por Subramanian e Meyers, (2023), refere-se que não existe evidência científica quanto a um tipo de transplante apresentar mais vantagens relativamente ao outro, no entanto, verifica-se que o transplante bilateral tem sido o mais aplicado pelos diferentes centros de transplantação (Subramanian & Meyers, 2023).

Relativamente à medicação, não foram encontrados dados estatisticamente significativos, à exceção de um artigo que refere que foram verificadas diferenças estatisticamente significativas relativamente à ciclosporina (imunossupressor) no grupo da ACS comparativamente com o grupo sem DRS (Naraine et al., 2009). No entanto, os autores referem que é prematuro tirar conclusões baseadas apenas no estudo por eles realizado, uma vez que existem diversos fatores de confundimento, como outros medicamentos e o tempo após o transplante (Naraine et al., 2009). Mencionam ainda estudos que relacionam o uso de ciclosporina e transplante de coração e rim, nos quais não foi verificado efeito

preditor para a ocorrência de DRS (Naraine et al., 2009). De citar que os imunossupressores podem estar associados ao incremento de peso (particularmente na região da face e do pescoço) e retenção de fluidos, que por sua vez podem influenciar o surgimento de DRS (Pierucci & Malouf, 2014; Testelmans et al., 2021). No que diz respeito aos opióides, sedativos e ansiolíticos, pode-se referir que estes tendem a influenciar a ocorrência de ACS, através da depressão respiratória (Naraine et al., 2009; Rolo, 2010; Silva & Nogueira, 2020)

No que diz respeito à capnografia transcutânea, apenas 2 artigos fazem referência a esta medição não se tendo verificado diferenças estatisticamente significativas entre a avaliação pré e pós transplante pulmonar (Naraine et al., 2009; Sommerwerck et al., 2016).

Ao analisar os resultados quanto à ESE, é possível referir que as escalas obtidas apresentavam valores médios inferiores a 11, não se verificando diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com e sem DRS, assumindo-se ser pouco sensível para a população em estudo. Verificando os artigos que apresentam os resultados divididos em grupo com e sem DRS, é possível verificar que os valores médios da ESE são inferiores no grupo com DRS em dois artigos (Sommerwerck et al., 2016; Testelmans et al., 2021). Os diferentes autores referem que a ESE não é recomendada para avaliar a probabilidade de AOS em indivíduos com insuficiência respiratória crónica em que a terapêutica médica se encontra otimizada e insuficiente, o que, segundo Testelmans et al., (2021), ocorre à semelhança de indivíduos com patologia cardiovascular (Testelmans et al., 2021).

Conforme os achados bibliográficos, os DRS nesta população sensível podem ser o resultado de vários fatores como o incremento de peso e consequente IMC, alterações a nível do *drive* respiratório como consequência das alterações nos quimiorreceptores eventualmente originadas pela desnervação a nível pulmonar afetando o controlo respiratório ou pelo uso de medicação como os opióides e imunossupressores (Shepherd et al., 2008; Naraine et al., 2009; Testelmans et al., 2021).

Segundo a norma da Direção Geral da Saúde, o uso de CPAP está recomendado para o tratamento da SAS perante IAH/RDI $\geq 30/h$ ou IAH/RDI $\geq 5/h$ associado a hipersonolência diurna e/ou patologia cardiovascular (Direção Geral da Saúde, 2015). Está documentado que a utilização de CPAP de forma aderente, isto é, com utilização de pelo menos quatro horas por noite, em pelo menos 70% das noites, é benéfica para a qualidade

de vida do indivíduo, reduzindo o IAH, a probabilidade de desenvolver eventos cardíacos, os valores de pressão arterial e a sonolência diurna excessiva (Henning & Anderson, 2024). No artigo elaborado por Testelmans et al., (2021), é feita referência a estudos observacionais com demonstração de efeito positivo no uso de CPAP relativamente aos fatores de risco cardiovasculares, em contrapartida, estudos randomizados não o conseguiram demonstrar, contudo apresentavam como limitação a adesão não otimizada. Assim, é possível concluir que a adesão otimizada ao CPAP representa um fator importante para a redução dos riscos cardiovasculares, aumento da sobrevivência, qualidade do sono e equilíbrio simpaticovagal (Testelmans et al., 2021).

Pela dificuldade na adesão à terapêutica referida anteriormente, existe uma pesquisa contínua de possibilidades terapêuticas alternativas como os dispositivos orais e a estimulação do nervo hipoglosso (Lorenzi-Filho et al., 2017). Estes, apresentam uma eficácia inferior ao CPAP, no entanto, parece ocorrer uma melhoria no IAH, na sonolência diurna, qualidade de vida, função endotelial e pressão arterial (Lorenzi-Filho et al., 2017). Nos artigos incluídos nesta revisão sistemática, é realizada referência ao tratamento de indivíduos com AOS com CPAP, no entanto, para os restantes/não aderentes não existe referência a outras possibilidades terapêuticas, desconhecendo qual o procedimento optado.

Limitações

Esta revisão sistemática encontrou algumas limitações decorrentes do número limitado de artigos disponíveis sobre o tema analisado com amostras de dimensões reduzidas. Para além deste aspeto, é de referir limitações metodológicas importantes como a utilização de O₂ durante a realização da PSG, podendo subvalorizar o IAH/RDI, amostras heterogéneas e sem seguimento dos indivíduos. Os diferentes artigos utilizam critérios para valorização de DRS diferentes, pelo que, se torna uma limitação para comparar prevalências entre diferentes estudos.

Relativamente ao *scoring* das PSG, é recomendado que seja realizado um duplo *scoring*. Nos diferentes artigos não existe referência a este critério, no entanto, em 4 artigos existe referência à análise realizada por profissionais experientes (Naraine et al., (2009), Voth et al., (2015), Sommerwerck et al., (2016) e Kruse et al., (2019)). Caso tenha sido aplicado duplo *scoring* não está claro nem foi indicada a percentagem de variação entre leituras.

De referir ainda que a maioria dos artigos utilizam IAH para valorização de eventos respiratórios no sono, no entanto, sendo realizada PSG deveria ser utilizado RDI. Como é esclarecido o que corresponde o IAH, subentende-se que os RERA's foram excluídos da análise.

Conclusão

O transplante pulmonar surge como a última alternativa para casos de insuficiência respiratória crónica em que a terapêutica médica se encontra otimizada, contudo insuficiente. Tratando-se de uma população sensível, o estudo de patologias associadas torna-se essencial, a fim de aumentar a qualidade de vida e sobrevivência destes indivíduos.

As patologias respiratórias com maior necessidade de transplante pulmonar englobam a DPOC, doenças do interstício, DA1AT, hipertensão pulmonar, entre outras. Nesta revisão sistemática, verificou-se que a patologia que desencadeou maior necessidade de transplante pulmonar foi a DPOC.

Quatro artigos incluídos na revisão sistemática fazem referência à avaliação antes da realização do transplante pulmonar, permitindo referir que destes 106 indivíduos, 27.4% cumpriram critérios para DRS.

Em relação à prevalência de DRS após a realização de transplante pulmonar, podemos referir que apresentam elevada prevalência, sendo a AOS a patologia mais presente. Verificou-se que existe relação entre o IAH e o IMC, PC, idade e género, o que, como descrito na literatura, são fatores de risco para a ocorrência de DRS. No entanto, é de salientar a avaliação qualitativa dos artigos demonstrando estudos muito heterogêneos, com amostras de dimensões limitadas e sem seguimento pelo que são necessários mais estudos com metodologias robustas.

Quanto à comparação entre momento antes e após realização de transplante pulmonar, verificámos existir um incremento no IAH, no entanto, alguns indivíduos realizaram a PSG associada a O₂, constituindo uma limitação para valorização dos distúrbios.

Relativamente à ESE, verificou-se que os valores médios são inferiores a 11 e que em dois artigos com divisão de resultados em grupos com e sem DRS, os valores médios no grupo com DRS são inferiores ao grupo sem DRS. É ainda feita referência à fraca sensibilidade nesta população, pelo que não é recomendada a sua utilização.

Em suma, sugere-se que a avaliação dos DRS nesta população é importante a fim de averiguar a presença de patologia respiratória do sono, prevenir a ocorrência de eventos

cardiovasculares e aumentar a sobrevivência, devendo existir uma abordagem pré e pós intervenção cirúrgica.

Como sugestão para investigações futuras, refere-se a realização de estudos do sono em indivíduos em lista de espera para realização de transplante pulmonar, sendo que, à semelhança dos estudos realizados por Testelmans et al., (2015), e Voth et al., (2015), com realização de PSG em vários momentos após a intervenção cirúrgica, associando comparação com momento anterior ao transplante pulmonar. No que diz respeito aos critérios de exclusão e inclusão, refere-se que é importante uma correta definição dos mesmos por forma a eliminar viés, reforçando a ausência de utilização de oxigénio/VNI aquando da realização da PSG, por forma a evitar uma subvalorização de DRS, associando uma avaliação qualitativa do sono, como por exemplo o PSQI, para aferir a perceção do indivíduo quanto ao seu sono e ainda seguimento dos indivíduos, com análise das diferentes terapêuticas utilizadas. Para além da sugestão referida anteriormente, e uma vez que a ESE não demonstrou ser sensível nesta população, recomenda-se o estudo das diferentes escalas/questionários para averiguar as mais adequadas nesta população. Em relação ao tratamento dos DRS, sugere-se realização de ensaios clínicos intencionalmente desenhados por forma a dar resposta às necessidades, nesta população específica.

Referências Bibliográficas

- AASM. (2014). International classification of sleep disorders (3ª edição). American Academy of Sleep Medicine.
- Adegunsoye, A., Streck, M. E., Garrity, E., Guzy, R., & Bag, R. (2017). Comprehensive Care of the Lung Transplant Patient. *Chest*, 152(1), 150–164. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.001>
- Agusti, A., Vogelmeier, C., Celli, B. R., Criner, G., Halpin, D., & Papi, A. (2024). Global Strategy For The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2024 REPORT). In Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
- Angel, L. F., & Levine, S. M. (2023). 40 Years in the Making: Lung Transplantation Past, Present and Future. *Clinics in Chest Medicine*, 44(1), xiii–xv. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2022.12.001>
- Antonaglia, C., Citton, G. M., Soave, S., Salton, F., Ruaro, B., Confalonieri, P., & Confalonieri, M. (2024). Deciphering loop gain complexity: a primer for understanding a pathophysiological trait of obstructive sleep apnea patients. *Respiratory Medicine*, 234. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107820>
- Antonaglia, C., Passuti, G., Giudici, F., Salton, F., Ruaro, B., Radovanovic, D., & Confalonieri, M. (2023). Low arousal threshold: a common pathophysiological trait in patients with obstructive sleep apnea syndrome and asthma. *Sleep and Breathing*, 27(3), 933–941. <https://doi.org/10.1007/s11325-022-02665-4>
- Arnaud, C., Bochaton, T., Pépin, J. L., & Belaidi, E. (2020). Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 113(5), 350–358. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.01.003>
- Athayde, R. A. B. de, Colonna, L. L. I., Schorr, F., Gebrim, E. M. M. S., Lorenzi-Filho, G., & Genta, P. R. (2023). Tongue size matters: revisiting the Mallampati classification system in patients with obstructive sleep apnea. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 49(2), 1–6. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220402>
- Ayik, S., Gungor, H., Ayik, M. F., Engin, C., Yagdi, T., Nalbantgil, S., Akhan, G., & Ozbaran, M.

- (2013). Clinical Characteristics of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Heart Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 45(1), 383–386. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.06.076>
- Baillieul, S., Revol, B., Jullian-Desayes, I., Joyeux-Faure, M., Tamisier, R., & Pépin, J. L. (2019). Diagnosis and management of central sleep apnea syndrome. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 13(6), 545–557. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1604226>
- Barreto, C. (2005). Cystic fibrosis - 20 years after the localization of the gene locus. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 11(4), 345–349. [https://doi.org/10.1016/s0873-2159\(15\)30515-8](https://doi.org/10.1016/s0873-2159(15)30515-8)
- Bassetti, C. L., McNicholas, W. T., Paunio, T., & Peigneux, P. (2021). *Sleep Medicine Textbook Second Edition* (E. S. R. Society (ed.); Segunda Ed).
- Berg, S. (2008). Obstructive sleep apnoea syndrome: current status. *The Clinical Respiratory Journal*, 2(4), 197–201. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2008.00076.x>
- Bonsignore, M. R. (2019). Sex differences in obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Review*, July 2019, 1–11. <https://doi.org/10.1183/16000617.0030-2019>
- Campos, J. P. F. (2024). *Reabilitação Pulmonar na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica*. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.
- Čarná, Z., & Osmančík, P. (2021). The Effect of Obesity, Hypertension, Diabetes Mellitus, Alcohol, and Sleep Apnea on the Risk of Atrial Fibrillation. *Physiological Research*, 70, 511–525. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934744>
- Chang, S. H., Chan, J., & Patterson, G. A. (2023). History of Lung Transplantation. *Clinics in Chest Medicine*, 44(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2022.11.004>
- Cho, S. J., & Stout-Delgado, H. W. (2020). Aging and Lung Disease. *Annual Review of Physiology*, 82, 433–459. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034610>
- Copeland, H., Hayanga, J. W. A., Neyrinck, A., MacDonald, P., Dellgren, G., Bertolotti, A., Khuu, T., Burrows, F., Copeland, J. G., Gooch, D., Hackmann, A., Hormuth, D., Kirk, C., Linacre, V., Lyster, H., Marasco, S., McGiffin, D., Nair, P., Rahmel, A., ... Mulligan, M. (2020). Donor heart and lung procurement: A consensus statement. *Journal of Heart*

- and Lung Transplantation, 39(6), 501–517.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.020>
- Cordoba, M., Koons, B., Perlis, M. L., Anderson, B. J., Diamond, J. M., & Riegel, B. (2021). Self-reported poor quality of sleep in solid organ transplant: A systematic review. *Transplantation Reviews*, 35(4), 100650. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2021.100650>
- Cowie, M. R., Linz, D., Redline, S., Somers, V. K., & Simonds, A. K. (2021). Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(6), 608–624. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.048>
- Cox, S. D., Benoit, J. S., Brohard, C. L., & McIntyre, T. M. (2022). Evaluation of sleep quality among nursing faculty: Application of the Pittsburgh Sleep Quality Index - A descriptive correlational study. *NursingOpen*, 9(July 2021), 339–348. <https://doi.org/10.1002/nop2.1067>
- Cypel, M. (2012). Uma nova era no transplante pulmonar: medicina personalizada a pulmões doados. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 38(9), 681–683.
- Damas, C., Amorim, A., & Gomes, I. (2008). Cystic fibrosis: Review. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 14(1), 89–112. [https://doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30220-8](https://doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30220-8)
- Dasí, F. (2024). Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Medicina Clinica*, 162(7), 336–342. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.10.014>
- Davidson, R. (2019). SCE questions on Lung Transplantation. In ISHLT - JHLT. 2019 Oct; 38(10): 1015-1066.
- Direção Geral da Saúde. (2015). Cuidados Respiratórios Domiciliários: Prescrição de Ventiloterapia e outros equipamentos. In Direção Geral de Saúde.
- El-sayed, I. H. (2013). Comparison of four sleep questionnaires for screening obstructive sleep apnea. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 61(4), 433–441. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2012.07.003>
- Foldvary-schaefer, N. R., & Waters, T. E. (2017). Sleep-Disordered Breathing. *Continuum*, 23, 1093–1116.
- Fragata, J. (2015). Lung transplantation in Portugal. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 21(1), 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2014.12.001>

- Gambino, F., Zammuto, M. M., Virzi, A., Conti, G., & Bonsignore, M. R. (2022). Treatment options in obstructive sleep apnea. *Internal and Emergency Medicine*, 17(4), 971–978. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-02983-1>
- Glass, D. S., Grossfeld, D., Renna, H. A., Agarwala, P., Spiegler, P., DeLeon, J., & Reiss, A. B. (2022). Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *Clinical Respiratory Journal*, 16(2), 84–96. <https://doi.org/10.1111/crj.13466>
- Hansell, D. M. (1998). Bronchiectasis. *Radiologic Clinics of North America*, 36(1), 107–128. [https://doi.org/10.1016/S0033-8389\(05\)70009-9](https://doi.org/10.1016/S0033-8389(05)70009-9)
- Henning, R. J., & Anderson, W. M. (2024). Sleep Apnea Is a Common and Dangerous Cardiovascular Risk Factor. *Current Problems in Cardiology*, 50(1), 102838. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102838>
- Hsu, W. H., Yang, C. C., Tsai, C. Y., Majumdar, A., Lee, K. Y., Feng, P. H., Tseng, C. H., Chen, K. Y., Kang, J. H., Lee, H. C., Wu, C. J., Kuan, Y. C., & Liu, W. Te. (2023). Association of Low Arousal Threshold Obstructive Sleep Apnea Manifestations with Body Fat and Water Distribution. *Life*, 13(5), 1–14. <https://doi.org/10.3390/life13051218>
- Javaheri, S., Barbe, F., Campos-Rodriguez, F., Dempsey, J. A., Khayat, R., Javaheri, S., Malhotra, A., Martinez-Garcia, M. A., Mehra, R., Pack, A. I., Polotsky, V. Y., Redline, S., & Somers, V. K. (2017). Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(7), 841–858. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.069>
- Johns, M. W. (1991). A New Method for Measuring Daytime Sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale. *American Sleep Disorders Association and Sleep Research Society*, 14(6), 540–545.
- Kapugi, M., & Cunningham, K. (2019). Corticosteroids. *Orthopaedic Nursing*, 38(5), 336–339. <https://doi.org/10.1097/NOR.0000000000000595>
- Kapur, V. K., Auckley, D. H., Chowdhuri, S., Kuhlmann, D. C., Mehra, R., Ramar, K., & Harrod, C. G. (2017). Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(3), 479–504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>

- Kruse, F., Kleibrink, B. E., Rabis, T., Wang, Y., Weinreich, G., Kamler, M., Taube, C., Rasche, K., & Sommerwerck, U. (2019). Influence of sleep-disordered breathing on quality of life and exercise capacity in lung transplant recipients. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1160, 25–33. https://doi.org/10.1007/5584_2018_332
- Kryger, M., Roth, T., Goldstein, C. A., & Dement, W. C. (2022). *Principles and Practice of Sleep Medicine* (7ª edição). Elsevier.
- Kumar, H. V. M., Schroeder, J. W., Gang, Z., & Sheldon, S. H. (2014). Mallampati score and pediatric obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 10(9), 985–990. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4032>
- Lapin, B. R., Bena, J. F., Walia, H. K., & Moul, D. E. (2018). The epworth sleepiness scale: Validation of one-dimensional factor structure in a large clinical sample. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 14(8), 1293–1301. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7258>
- Lesavoy, B., Lumsden, C., Grunstein, E., & Yoon, R. (2022). Mallampati and Brodsky Classification and Children’s Risk for Sleep Related Breathing Disorder. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 46(4), 280–286. <https://doi.org/10.22514/1053-4625-46.4.4>
- Lesko, M. B., & Angel, L. F. (2023). Organ Donation, the Non-Perfect Lung Donor, and Variability in Conversion to Transplant. *Clinics in Chest Medicine*, 44(1), 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2022.10.005>
- Lorenzi-Filho, G., Almeida, F. R., & Strollo, P. J. (2017). Treating OSA: Current and emerging therapies beyond CPAP. *Respirology*, 22(8), 1500–1507. <https://doi.org/10.1111/resp.13144>
- Louren, S. C., & Eiras, A. (2021). Coexistência de SAOS e DPOC : Impacto na Função Respiratória. Faculdade de Medicina - Universidade de Coimbra.
- Luppi, F., Kalluri, M., Faverio, P., Kreuter, M., & Ferrara, G. (2021). Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respiratory Research*, 22(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01711-1>
- Luzzi, V., Altieri, F., Guaragna, M., Pirro, V., Marasca, B., Cotticelli, L., Mazur, M., Di Carlo,

- G., Di Giacomo, P., Di Paolo, C., Brunori, M., Ierardo, G., Piperno, G., Magliulo, G., Pace, A., Iannella, G., Palange, P., Martini, A., Pietrafesa, E., & Polimeni, A. (2023). Friedman Tongue Position and the Anthropometric Parameters in Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea: An Observational Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph20043255>
- Malhotra, A., & Owens, R. L. (2010). What is Central Sleep Apnea?. *Respiratory Care*, 55(9), 1168–1175.
- Mannem, H., Aversa, M., & Keller, T. (2023). The Lung Transplant Candidate, Indications, Timing, and Selection Criteria. *Clinics in Chest Medicine*, 44(1), 15–33. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2022.10.001>
- McNicholas, W. T., Hansson, D., Schiza, S., & Grote, L. (2019). Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *European Respiratory Review*, 28(153). <https://doi.org/10.1183/16000617.0064-2019>
- Mermigkis, C., Bouloukaki, I., & Schiza, S. E. (2017). Sleep as a New Target for Improving Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*, 152(6), 1327–1338. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.019>
- Mohammadieh, A. (2017). Sleep disordered breathing : management update. *International Medicine Journal*, 47, 1241–1247. <https://doi.org/10.1111/imj.13606>
- Monteiro, I. de A. (2018). Rastreio Familiar no Défice de Alfa1-Antitripsina. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
- Muza, R. T. (2015). Central sleep apnoea - A clinical review. *Journal of Thoracic Disease*, 7(5), 930–937. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.45>
- Nagappa, M., Liao, P., Wong, J., & Auckley, D. (2015). Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 10(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143697>
- Naini, A., Amra, B., Mahmoodnia, L., & Taheri, S. (2015). Sleep apnea syndrome and restless legs syndrome in kidney transplant recipients. *Advanced Biomedical Research*, 4(1).

<https://doi.org/10.4103/2277-9175.166142>

- Naraine, V. S., Bradley, T. D., & Singer, L. G. (2009). Prevalence of Sleep Disordered Breathing in Lung Transplant Recipients. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5(5).
- Navarro, S. (2016). Historical compilation of cystic fibrosis. *Gastroenterología y Hepatología*, 39(1), 36–42. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.04.012>
- Oliveira, S. R. M. (2010). Fibrose Quística no Adulto. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
- Oliveira, Y. A. (2008). Fibrose Quística. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pahwa, P., Karunanayake, C. P., Hagel, L., Gjevre, J. A., Rennie, D., Lawson, J., & Dosman, J. A. (2012). Prevalence of high Epworth sleepiness scale scores in a rural population. *Canadian Respiratory Journal*, 19(2), 10–14. <https://doi.org/10.1155/2012/287309>
- Parlakpınar, H., & Gunata, M. (2021). Transplantation and immunosuppression: a review of novel transplant-related immunosuppressant drugs. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 43(6), 651–655.
- Pascual, N., Jurado, B., Rubio, J. M., Santos, F., Lama, R., & Cosano, A. (2005). Respiratory disorders and quality of sleep in patients on the waiting list for lung transplantation. *Transplantation Proceedings*, 37(3), 1537–1539. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.02.043>
- Peñafiel, F. S., Poniachi-K, J. G., López, A. C., Monasterio, J. U., & Patiño, O. D. (2018). Evaluación de los cuestionarios de sueño en la pesquisa de pacientes con síndrome de apneas obstructivas del sueño. *Revista Médica de Chile*, 146(10), 1123–1134. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018001001123>

- Pepperell, J. C. T., Davies, R. J. O., & Stradling, J. R. (2002). Sleep studies for sleep apnoea. *Physiological Measurement*, 23(2), R39–R74. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/23/2/201>
- Pereira, A. (2007). Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono: Fisiopatologia, Epidemiologia, Consequências, Diagnóstico e Tratamento. *Arquivos de Medicina*, 21(1), 159–173.
- Pereira, J. M. (2016). Fibrose Pulmonar Idiopática. *Acta Radiológica Portuguesa*, XXVIII(108).
- Pierucci, P., & Malouf, M. (2014). Physiology of sleep and breathing before and after lung transplantation. *Clinics in Chest Medicine*, 35(3), 513–520. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.06.007>
- Platon, A. L., Stelea, C. G., Boișteanu, O., Patrascanu, E., Zetu, I. N., Roșu, S. N., Trifan, V., & Palade, D. O. (2023). An Update on Obstructive Sleep Apnea Syndrome—A Literature Review. *Medicina*, 59(8), 1–12. <https://doi.org/10.3390/medicina59081459>
- Quintana-Gallego, E., Delgado-Pecellín, I., & Calero Acuña, C. (2014). CFTR Protein Repair Therapy in Cystic Fibrosis. *Archivos de Bronconeumologia*, 50(4), 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2014.03.002>
- Randerath, W., Baillieul, S., & Tamisier, R. (2024). Central sleep apnoea: not just one phenotype. *European Respiratory Review*, 33(171). <https://doi.org/10.1183/16000617.0141-2023>
- Raposo, M. A., Cazeiro, D. I., Guimarães, T., Lousada, N., Freitas, C., Brito, J., Martins, S., Resende, C., Dorfmueller, P., Luís, R., Moreira, S., Silva, P. A. da, Moita, L., Oliveira, M., Pinto, F. J., & Plácido, R. (2024). Pulmonary arterial hypertension: Navigating the pathways of progress in diagnosis, treatment, and patient care. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2024.03.004>
- Rente, P. (2016). Ventilação na Apneia Obstrutiva do Sono em Medicina Familiar (1ª edição).
- Rolo, A. L. M. de S. (2010). Síndrome da Apneia do Sono : em busca da modulação por fármacos e tóxicos. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.
- Romero, S., & Graziani, D. (2018). Bronchiectasis. *Medicine*, 12(63), 3691–3698.

<https://doi.org/10.1016/j.med.2018.09.010>

- Sampol, J., Miravittles, M., Sáez, M., Pallero, M., Sampol, G., & Ferrer, J. (2023). Poor sleep quality , COPD severity and survival according to CASIS and Pittsburgh questionnaires. *Scientific Reports*, 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45717-9>
- Santos, A., Almeida, A., Teixeira, F., Drummond, M., Órfão, R., Moreira, S., Sousa, S., & Taleço, T. (2019). Documento de consenso na abordagem peri-operatória do doente com Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono. *Revista Da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*, 1–23.
- Santos, C. (2001). Avaliação da sonolência diurna excessiva: Adaptação cultural e linguística da escala de sonolência de Epworth para a população portuguesa. Monografia de licenciatura em neurofisiologia. Escola Superior de Tecnologia do Porto.
- Senaratna, C. V., Perret, J. L., Matheson, M. C., Lodge, C. J., Lowe, A. J., Cassim, R., Russell, M. A., Burgess, J. A., Hamilton, G. S., & Dharmage, S. C. (2017). Validity of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 36, 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2017.04.001>
- Seravalle, G., & Grassi, G. (2022). Sleep Apnea and Hypertension. *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention*, 29(1), 23–31. <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00484-4>
- Shepherd, K. L., Chambers, D. C., Gabbay, E., Hillman, D. R., & Eastwood, P. R. (2008). Obstructive sleep apnoea and nocturnal gastroesophageal reflux are common in lung transplant patients. *Respirology*, 13(7), 1045–1052. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01368.x>
- Silva, G. A., & Giacon, L. A. T. (2006). Síndrome Das Apnéias / Hipopnéias Obstrutivas Do Sono (Sahos). *Medicina*, 39(2), 185–194. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v39i2p185-194>
- Silva, V. M., & Nogueira, A. A. (2020). Analgésicos opioides disponíveis em Portugal aprovados para dor crónica. *Revista de La OFIL*, 30(4), 363–364.
- Simanovski, J., & Ralph, J. (2022). A Scoping Review of the Literature on Sleep Quality in

- Adult Lung Transplant Recipients. *Progress in Transplantation*, 32(2), 88–100.
<https://doi.org/10.1177/15269248221087439>
- Singh, T. P., Cherikh, W. S., Hsich, E., Lewis, A., Michael, M. S., Shaina, P., Don, M. S., Jr, H., Potena, L., Stehlik, J., & Zuckermann, M. P. H. A. (2023). Graft survival in primary thoracic organ transplant recipients : A special report from the International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 42(10), 1321–1333.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.07.017>
- Soares, A. P., & Marques, M. A. (2013). *Transplantação Pulmonar - Atualização de Conceitos - Casuística da Consulta de Pré- Transplante Pulmonar do Serviço de Pneumologia do CHUC. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.*
- Sommerwerck, U., Kleibrink, B. E., Kruse, F., Scherer, M. J., Wang, Y., Kamler, M., Teschler, H., & Weinreich, G. (2016). Predictors of obstructive sleep apnea in lung transplant recipients. *Sleep Medicine*, 21, 121–125. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.01.005>
- Subramanian, M., & Meyers, B. F. (2023). Lung Transplant Procedure of Choice - Bilateral Transplantation Versus Single Transplantation Complications , Quality of Life , and Survival. *Clinics in Chest Medicine*, 44, 47–57.
<https://doi.org/10.1016/j.ccm.2022.10.003>
- Testelmans, D., Belge, C., Vos, R., Yserbyt, J., Ciarka, A., Dupont, L., Verleden, G. M., & Buyse, B. (2015). Sleep Disordered Breathing after Lung Transplantation: A Prospective Study. *Transplantation*, 99(9), e157–e158.
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000866>
- Testelmans, D., Schoovaerts, K., Belge, C., Verleden, S. E., Vos, R., Verleden, G. M., & Buyse, B. (2021). Sleep-disordered breathing after lung transplantation : An observational cohort study. *American Journal of Transplantation*, 21(1), 281–290.
<https://doi.org/10.1111/ajt.16130>
- Troester, M. M., Quan, S. F., Berry, R. B., Plante, D. T., Abreu, A. R., Alzoubaidi, M., Mao, M.-M., Munir, S. S., Pressman, M. R., Rodriguez, A. J., Ryals, S., So, J. Y., Vaughn, B. V., & Thomas, S. M. (2023). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events (3rd ed.).*

- Urteaga, M. B., Ruz, J. R., & González, M. S. (2023). Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Radiologia*, 64(3), 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2015.06.006>
- Vasconcelos, E. (2025). O papel do Técnico de Radiologia no transplante pulmonar. *ROENTGEN*, 6(1), 25–31.
- Verleden, G. M., Dupont, L., Yserbyt, J., Schaevers, V., Van Raemdonck, D., Neyrinck, A., & Vos, R. (2017). Recipient selection process and listing for lung transplantation. *Journal of Thoracic Disease*, 9(9), 3372–3384. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.08.90>
- Voth, A. H., Benavides Manas, P. D., De Pablo Gafas, A., & De Atauri Rodriguez, M. J. D. (2015). Sleep-Related Breathing Disorders and Lung Transplantation. *Transplantation*, 99(9), e127–e131. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000600>
- Voth, A. H., Sayas Catalán, J., Benavides Mañas, P., de Pablo Gafas, A., Díaz Cambriles, T., & Villena Garrido, V. (2017). Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica grave. *Medicina Clinica*, 148(10), 449–452. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.043>
- Wang, S., Xuan, W., Chen, D., Gu, Y., Liu, F., Chen, J., Xia, S., Dong, S., & Luo, J. (2023). Machine Learning Assisted Wearable Wireless Device for Sleep Apnea Syndrome Diagnosis. *Biosensors*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/bios13040483>
- White, D. P. (2006). Sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(1), 124–128. <https://doi.org/10.1513/pats.200510-116JH>
- Yayan, J., & Rasche, K. (2024). A Systematic Review of Risk factors for Sleep Apnea. *Preventive Medicine Reports*, 42. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2024.102750>
- Zitser, J., Allen, I. E., Falgàs, N., Le, M. M., Neylan, T. C., Kramer, J. H., & Walsh, C. M. (2022). Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) responses are modulated by total sleep time and wake after sleep onset in healthy older adults. *PLOS ONE*, 17(6), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270095>