

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ABORDAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO MECANISMO  
DE AÇÃO DA PRESSÃO EXPIRATÓRIA POSITIVA NASAL COMO FORMA  
DE TRATAMENTO DA APNEIA DO SONO**

**Carla Winei Braga**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

ABORDAGEM POR  
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO  
MECANISMO DE AÇÃO DA  
PRESSÃO EXPIRATÓRIA POSITIVA  
NASAL COMO FORMA DE  
TRATAMENTO DA APNEIA DO  
SONO

**CARLA WINEI BRAGA**

**Porto Alegre**

**2012**

### CIP - Catalogação na Publicação

Braga, Carla Winei  
ABORDAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO MECANISMO  
DE AÇÃO DA PRESSÃO EXPIRATÓRIA POSITIVA NASAL COMO  
FORMA DE TRATAMENTO DA APNEIA DO SONO / Carla Winei  
Braga. -- 2012.  
142 f.

Orientador: Carlos Roberto d Mello Rieder.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2012.

1. Síndrome de Apneia e Hipopneia Obstrutiva do  
Sono. 2. Nasal Expiratory Positive Airway Pressure.  
3. Doença de Parkinson. 4. S100B. 5. NSE. I. Rieder,  
Carlos Roberto d Mello , orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ABORDAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO MECANISMO  
DE AÇÃO DA PRESSÃO EXPIRATÓRIA POSITIVA NASAL COMO FORMA  
DE TRATAMENTO DA APNEIA DO SONO**

**Carla Winei Braga**

**Orientador: Carlos Roberto de Mello Rieder**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências  
Médicas, UFRGS, como requisito para obtenção do título de Doutor.**

**Execução: Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, New  
York University School of Medicine, New York, NY, USA, orientada por  
David M. Rapoport MD, Associate Professor of Medicine, Director of Sleep  
Medicine Program, New York University School of Medicine.**

**TESE DE DOUTORADO**

**2012**

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus amores, Geraldo, Pedro e Artur, fontes inesgotáveis de energia e sabedoria.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos componentes da Banca pela disponibilidade de avaliar o meu trabalho.

Ao Professor Doutor Carlos Roberto de Mello Rieder, meu orientador, pela paciência, dedicação, tranquilidade e receptividade, características com as quais conduziu o meu trabalho, facilitando e contribuindo com as minhas escolhas.

Ao Professor Doutor David Rapoport do Bellevue Hospital, NYC, pelo respeito e dedicação ao meu trabalho e por ter-me oportunizado o convívio profissional durante o ano de 2010.

A Professora Doutora Indu Ayappa, também do Bellevue Hospital, por estar sempre disponível e por me ajudar tanto no assunto em estudo quanto na língua inglesa.

Ao querido Professor Doutor Diogo Onofre Gomes de Souza, meu orientador de iniciação científica e do Mestrado, por sempre acreditar e investir nas minhas ideias e projetos sem medir esforços, com muita competência, seriedade e sabedoria.

Ao também querido Professor Doutor Denis Martinez, pelo grande incentivador que sempre foi dos meus projetos e pela confiança que em mim sempre depositou.

A Professora Doutora Suzana Schonwald, pela sua inquestionável contribuição científica no planejamento, execução e interpretação tanto dos exames de polissonografia quanto dos resultados obtidos neste trabalho.

A Professora Doutora Simone Fagundes, pela sua indispensável contribuição ao analisar os eventos respiratórios nos exames de polissonografia.

Aos colegas médicos e técnicos do Sleep Lab do Bellevue Hospital, pela receptividade, respeito e paciência que sempre tiveram comigo.

Aos técnicos do Laboratório do Sono do HCPA, pela disponibilidade em conduzir o meu projeto como se fosse parte de seu trabalho cotidiano.

A Médica Karina Donis, na época estudante de medicina, hoje médica residente da Genética no HCPA, pela sua dedicação e empenho na execução do projeto enquanto eu estava no exterior.

Ao Médico Diego Zaqueira, também pela sua contribuição, tanto na avaliação e manejo dos pacientes enquanto eu não estava no Brasil, quanto pelas análises estatísticas dos resultados.

Ao Médico neurologista Artur Schuh pela sua inteligente contribuição na análise e interpretação dos resultados.

Ao Acadêmico Paulo Fagundes pelo seu interesse e empenho em tornar mais fácil o meu acesso às informações eletrônicas.

A querida amiga, quase irmã, Tia e Dinda emprestada do Pedro e do Artur, Doutora Deise Costa, pelo seu companheirismo, em Porto Alegre e em Nova Iorque, pelo seu carinho e apoio constantes e imensuráveis.

Aos nossos queridos amigos de NY, por terem tornado a nossa vida muito mais encantadora e feliz em 2010.

Aos meus também muito queridos amigos de Porto Alegre pelo incentivo e força nos momentos difíceis.

A minha querida família, pelo carinho, apoio e compreensão.

Aos meus pequenos amores, Artur e Pedro, que precisaram se adaptar a rotina da mamãe e abusar da atenção do papai, principalmente no ano de 2010 e nos últimos meses deste ano de 2012.

Ao meu marido, Geraldo, meu amor, sem o qual esta longa caminhada não teria sido possível, pela sua dedicação e empenho em me fazer feliz, pela sua capacidade de aceitar e apoiar todos os meus desafios sem medir esforços.



**“So plant your own garden and decorate your own soul instead of waiting for someone to bring you flowers. And you learn that you really can endure ... that is really strong, and can go much farther than you think you can not anymore. And that life really has value and that you have value in life! Our doubts are traitors and make us lose the good we could win if it were not afraid to try.”**

**William Shakespeare (Minstrel)**

## LISTA DE ABREVIATURAS

AASM	Academia Americana de Medicina do Sono
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DP	Doença de Parkinson
EEG	Eletroencefalograma
HY	Escala de Hoehn Yahr
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
MMSE	Mini Mental State Examination
N1	Estágio 1 do sono não-REM
N2	Estágio 2 do sono não-REM
N3	Estágio 3 do sono não-REM
nEPAP	Nasal Expiratory Positive Airway Pressure
NREM	Não-REM
NSE	Neuron Specific Enolase
PDSS	Escala de Sono da Doença de Parkinson
PSQI	Pittsburg Sleep Questionnaire
REM	Movimento rápido de olhos
SNC	Sistema Nervoso Central
S100b	Proteína S100beta
SAHOS	Síndrome da apneia e hipopnéia obstrutiva do sono
TCE	Traumatismo Crânio Encefálico
UPDRS	Escala unificada para doença de Parkinson

## SUMÁRIO

1 RESUMO	11
2 ABSTRACT	14
3 INTRODUÇÃO	16
4 REVISÃO ESQUEMÁTICA DA LITERATURA	18
5 REVISÃO DA LITERATURA	
5.1 Sono	19
5.1.1 Exame de polissonografia	20
5.1.2 Técnica para escoreamento das polissonografias	20
5.2 Síndrome de Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono	21
5.3 nEPAP	26
5.4 Doença de Parkinson e Apneia do Sono	27
5.5 Proteína S100b e NSE- Marcadores de Dano Cerebral	28
6 MARCO TEÓRICO	31
7 JUSTIFICATIVA	32
8 OBJETIVOS	33
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO	34
10 ARTIGO 1	45
11 ARTIGO 2	90
12 CONSIDERAÇÕES FINAIS	117
13 APÊNDICE	119
14 ANEXOS	124

## RESUMO

Esta tese de doutorado aborda o assunto apneia do sono, especialmente a síndrome de apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) como principal motivo de investigação.

Nosso estudo teve como objetivo estudar o mecanismo fisiológico de funcionamento da válvula expiratória nasal (nEPAP) denominada Provent. Trata-se de um dispositivo descartável utilizado em ambas as narinas e que permite a inspiração normal, porém oferece resistência à expiração, fazendo com que o próprio paciente gere uma determinada pressão expiratória nasal. Este mecanismo de atuação da válvula determina algum grau de modificação na via aérea superior e no pulmão. Embora já se saiba que este dispositivo é efetivo no tratamento de pacientes com SAHOS leve e moderada<sup>3</sup> o seu mecanismo fisiológico de funcionamento ainda não está completamente entendido. Utilizamos um método de ressonância magnética para avaliar a via aérea superior e o pulmão de pacientes em utilização do Provent nasal.

Estudamos dez pacientes, 7 homens e 3 mulheres, entre 30 e 62 anos, com diagnóstico clínico de SAHOS e confirmado pela polissonografia (IAH>5 ev/h). Realizamos então, em diferentes momentos, polissonografia diagnóstica, polissonografia em uso da válvula nasal e exame de imagem (ressonância magnética). A faringe e o pulmão foram inspecionados e medidos durante alguns ciclos respiratórios, com e sem a válvula nasal.

Neste estudo, validamos o exame de Ressonância Magnética para a avaliação da área transversal da via aérea superior e da capacidade residual funcional durante a respiração através da válvula nasal.

Com os nossos resultados reforçamos os achados anteriores da literatura referentes aos três possíveis mecanismos de funcionamento desta válvula nasal: hiperinflação pulmonar importante aumentando a tração na traqueia, uma tendência à dilatação da faringe durante a expiração que se mantém no início da inspiração reduzindo a colapsabilidade da faringe e, finalmente, hipoventilação e aumento de PCO<sub>2</sub>.

Considerando estes resultados, podemos dizer que a pressão expiratória positiva nasal pode ser uma alternativa de tratamento da SAHOS.

Os resultados deste estudo são apresentados sob a forma de artigo já publicado em revista internacional de alto impacto científico (Journal of Applied Physiology).

Adicionalmente, na forma de apêndice, realizamos outro estudo objetivando estudar o comportamento da SAHOS na Doença de Parkinson e as alterações ocasionadas em marcadores periféricos de lesão neuronal, especificamente a proteína S100B e a Enolase.

Os transtornos do sono, incluindo os distúrbios respiratórios, são frequentes nos pacientes com Doença de Parkinson (DP), e, estudos já realizados mostram que a proteína S100B pode estar aumentada tanto em pacientes com SAHOS<sup>1</sup> como naqueles com Doença de Parkinson<sup>2</sup>, sugerindo a possibilidade de algum grau de dano neuronal nestes pacientes quando

comparados com indivíduos normais. Estes achados serviram de motivação para o estudo das variáveis neurofisiológicas do sono e do comportamento de biomarcadores em pacientes com Parkinson e, supostamente, SAHOS concomitantemente.

#### PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono, Provent nasal, Válvula Nasal, Doença de Parkinson, S100B, NSE.

## **ABSTRACT**

The issue of this doctoral thesis is Obstructive Sleep Apnea (OSA). Our study intended to clarify the mechanism of action of nEPAP (Nasal Expiratory Positive Airway Pressure), delivered with a disposable device (Provent, Ventus Medical). It has been shown to improve sleep disordered breathing (SDB) in some subjects<sup>3</sup>, but how it works is still not completely understood.

We studied 10 patients, 7 males and 3 females, age between 30 and 62 years old, with clinic OSA and confirmed by sleep study (IHA>5). Sleep studies were performed in different nights, a night for diagnostic of OSA and other night under nasal valve.

We did use MRI (Magnetic Resonance Imaging) to see upper airway and lung in patients wearing Provent. The present study demonstrate that significant hyperinflation (an increase in end expiratory lung volume) occurs during breathing through the device. In addition, there may be some trend to dilate the UA during expiration, and this may carry over into inspiration, providing a second mechanism to reduce the tendency of the UA to collapse in patients with SDB. Finally, we were able to show significant hypoventilation and a rise in PCO<sub>2</sub> during breathing through the nEPAP during wakefulness, which may persist into sleep.

Results are presented in the format of a paper published in a international journal with high scientific impact (Journal of Applied Physiology).

In addition, as appendix, we did perform other protocol intended to study OSA in the Parkinson Disease (PD) and correlation with detectable levels of S100B and NSE, biochemical markers of neuronal damage.

Sleep breathing disorders are frequent in Parkinson Disease and there are some studies showing that S100B, a known biochemical marker of astrocyte damage, is increased in both SAOS and PD<sup>1 2</sup>, suggesting a possible neuronal damage while compared to controls. These findings were motivation to investigate biochemical markers and sleep in patients with Parkinson.

Our results suggest that sleep disturbance in PD causes a worse sleep quality and leads to S100B elevation during the night. Probably PD patients are suffering some degree of brain damage during the night that trigger a S100B response.

#### KEY WORDS

Obstructive Sleep Apnea, Parkinson Disease, S100B, NSE, Provent Nasal, nasal Expiratory Positive Airway Pressure (nEPAP).



## **INTRODUÇÃO**

A SAHOS representa uma patologia prevalente em nosso meio, mais comum em homens e que piora com a idade. É um distúrbio respiratório que ocorre durante o sono e acomete pelo menos 2% a 4% dos homens e mulheres de meia-idade de acordo com o Wisconsin Sleep Cohort Study<sup>4</sup>. A SAHOS caracteriza-se pelo colapso total ou parcial recorrente das paredes da faringe e estruturas adjacentes, ocasionando diminuição da saturação de oxigênio transitória, hipercapnia e despertar do sistema nervoso central<sup>5</sup>. A SAHOS ocasiona sonolência excessiva diurna, déficit cognitivo e pode desencadear eventos cardiovasculares e morte súbita<sup>6 7</sup>.

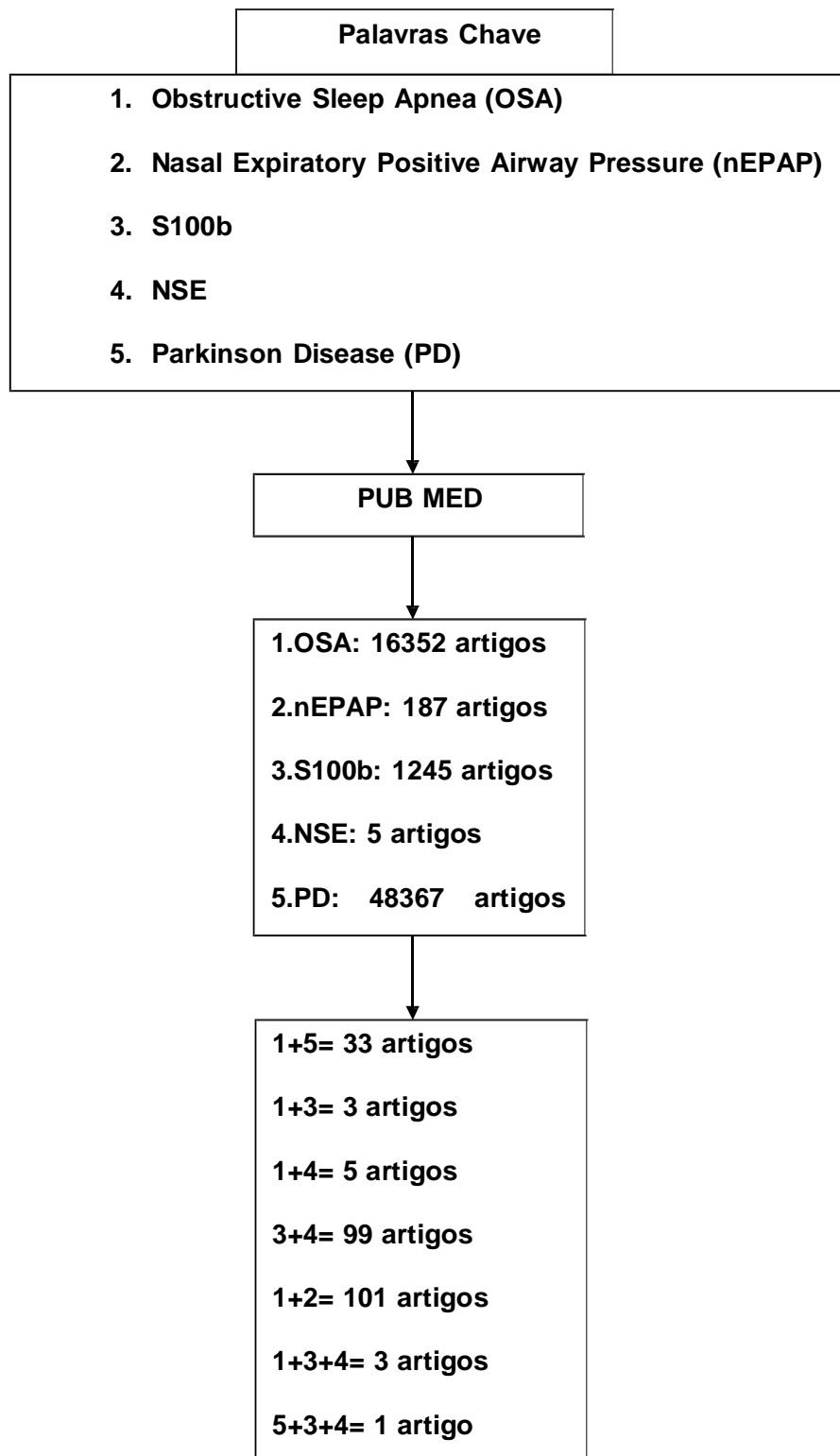
Requer um manejo multidisciplinar e, até hoje, existe apenas um tratamento considerado padrão ouro no tratamento desta patologia, o CPAP (continuous positive airway pressure)<sup>8</sup>.

Estudos concluídos ou em andamento, realizados por pesquisadores de instituições de referência mundial, abordam a necessidade de outros dispositivos de controle das apneias e hipopnéias<sup>9 10</sup>. Estes pesquisadores já consideram como uma alternativa de tratamento um dispositivo nasal denominado Provent<sup>3</sup>. Trata-se de uma válvula nasal colocada em cada narina através de um adesivo e que oferece uma resistência à expiração, permitindo uma inspiração normal.

Porém o seu mecanismo de funcionamento não está totalmente esclarecido. Devido a esta falta de informação, o presente estudo busca contribuir para o entendimento desta nova proposta de tratamento.

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, com uma mortalidade alta, maior do que a da população em geral. Os transtornos do sono são frequentes nos pacientes com DP, podendo ocorrer em diferentes estágios da doença e contribuindo para a piora da qualidade de vida destes pacientes. Através da avaliação objetiva e subjetiva de pacientes com DP e queixas relacionadas ao sono, buscamos a prevalência da SAHOS e informações relacionadas à qualidade do sono através da análise de biomarcadores periféricos, a S100b e a NSE.

## REVISÃO ESQUEMÁTICA DA LITERATURA



## **REVISÃO DA LITERATURA**

### **Sono**

O sono consiste em um estado ativo e complexo envolvido com diferentes fenômenos comportamentais, eletrofisiológicos e bioquímicos<sup>11</sup>. Não poderia ser mero acaso passarmos pelo menos um terço da nossa vida dormindo. Certamente o sono é essencial para a sobrevivência e qualidade de vida dos seres humanos.

O sono varia ao longo da vida<sup>12</sup>, ocorrendo redução no tempo total e na eficiência do sono com o aumento da idade. Está comprometido na SAHOS e na DP, podendo haver um agravamento da condição de sono de acordo com a gravidade de cada patologia e à medida que ambas se sobrepõem.

D registro do sono em humanos tem sido feito através da polissonografia (PSG) que consiste no registro simultâneo de variáveis eletrofisiológicas durante o sono, preferentemente de uma noite inteira, tais como: o eletroencefalograma que registra a arquitetura do sono na sua macro e micro estrutura), o eletroculograma que registra a movimentação ocular e o eletromiograma que registra o tônus muscular<sup>13</sup>. São utilizadas medidas cardio-respiratórias, tais como: eletrocardiograma, fluxo aéreo nasal e oral, esforço respiratório torácico e abdominal, oximetria (registro da saturação de oxigênio). Todas estas variáveis fisiológicas são medidas e monitoradas durante a noite de sono de acordo com a elaboração de um programa de registro definido previamente, baseado nos dados clínicos de cada paciente e nos métodos de registro disponíveis em cada laboratório, já que o exame não é utilizado apenas

para o diagnóstico de apneia do sono, mas também para outros distúrbios do sono<sup>14</sup>.

#### **Exame de polissonografia:**

Realizado mediante sono não induzido, numa sala silenciosa e escura com uma temperatura ambiente média de 24°C, como preconizado para os laboratórios de estudo dos distúrbios do sono. O registro é realizado em um polissonógrafo computadorizado. A colocação dos eletrodos obedece ao sistema internacional para a colocação de eletrodos- Sistema 10-20: eletroencefalograma (F3/A2, F4/A1, C3/A2., C4/A1, O1/A2, O2/A1), eletrooculograma direito e esquerdo, eletromiograma submentoniano, eletromiograma de superfície tibial anterior E e D e bicipital E e D, eletrocardiograma, sensor de posição, sensor de ronco, saturação de oxigênio transcutânea através de oxímetro, para a determinação do fluxo oro-nasal é utilizado o termistor de 3 pontas; os esforços respiratórios torácico e abdominal são aferidos mediante uso de sensores piezoelétricos, colocados no tórax na altura dos mamilos e no abdome ao nível da cicatriz umbilical. Os pacientes são observados continuamente durante o estudo por um profissional com treinamento específico em polissonografia.

#### **Técnica de escoreamento das Polissonografias:**

O estadiamento do sono é realizado conforme os critérios da American Academy of Sleep Medicine (Scoring Manual FAQ- Dez. 2011)<sup>57</sup>:

- Apnéia Obstrutiva: ausência de fluxo aéreo (detectado pelo termistor oro-nasal) acompanhado de esforço respiratório, com duração igual ou superior a 10 segundos.
  - Apnéia Central: ausência de fluxo aéreo (detectado pelo termistor oro-nasal) sem esforço respiratório, com duração igual ou superior a 10 segundos.
  - Apnéia Mista: ausência de fluxo aéreo (detectado pelo termistor oro-nasal) com ausência de esforço respiratório no início do evento seguido de esforço inspiratório em um segundo momento do evento, com duração igual ou superior a 10 segundos.
  - Hipopnéia Obstrutiva: redução no fluxo aéreo (detectado pelo termistor oronasal e pelo catéter de EtCO<sub>2</sub>) de 75 a 50% do valor basal, queda de saturação em 4% do valor basal acompanhado ou não de despertar parcial e presença respiração paradoxal, com duração igual ou superior a 10 segundos.
- Índice de apnéias/hipopnéias (IAH): número de eventos respiratórios/hora.

### **Síndrome de Apnéia e Hipopnéia obstrutiva do Sono**

A prevalência estimada da SAHOS segundo estudos populacionais de grande porte é de 24% nos homens e 9% nas mulheres, considerando a ocorrência de 5 ou mais eventos respiratórios por hora de sono<sup>58</sup>. Um estudo realizado no Brasil mostrou uma prevalência ainda maior da SAHOS<sup>59</sup>.

As apneias e hipopneias ocorrem durante o sono normalmente até 4 episódios por hora em adultos, sem alteração de parâmetros respiratórios tais como esforço respiratório e diminuição da saturação de oxigênio. Se o evento da apneia ocorrer em maior quantidade a cada hora de estudo com alteração de oximetria e esforço respiratório, consideramos patológico. A apneia pode ser

central ou obstrutiva. Neste estudo manteremos o foco na apneia obstrutiva (SAHOS).

A SAHOS é uma doença neuro-muscular, crônica, evolutiva, que aumenta a morbi-mortalidade, manifestando-se por uma variedade de sintomas que vão desde o ronco (aparentemente um problema apenas estético e social) até a sonolência excessiva diurna (causadora de graves repercussões gerais hemodinâmicas, neurológicas e comportamentais)<sup>15</sup>. Representa uma complexa alteração das vias aéreas superiores, cujo evento principal corresponde ao colapso parcial ou total de suas paredes na inspiração durante o sono, mais comumente na faringe, podendo estender-se desde a rinofaringe até a hipofaringe, incluindo também a região supraglótica. Estas áreas de obstrução podem ocorrer em pontos isolados de 1 a 2cm ou em áreas múltiplas, o que é mais comum, variando de acordo com a anatomia e o funcionamento da via aérea do paciente<sup>16</sup>. Fatores anatômicos e funcionais combinados determinam o estreitamento e/ou o colapso da faringe. As relações físicas e espaciais das vias aéreas superiores e as alterações neuromusculares são fundamentais na determinação da etiologia da SAHOS<sup>17</sup>.

O diagnóstico da SAHOS deve ser feito através da anamnese completa, exame físico minucioso das vias aéreas, podendo-se utilizar a aplicação de questionários já padronizados e validados como a escala de Epworth. Esta escala avalia sonolência excessiva diurna, é uma avaliação feita pelo próprio paciente e que muitas vezes não corresponde à gravidade da sonolência referida, e, portanto, pode não corresponder à gravidade da SAHOS<sup>18 19</sup>. A avaliação deve ser multidisciplinar e multiprofissional, com a participação do otorrinolaringologista, pneumologista, cardiologista, neurologista,

endocrinologista, gastroenterologista, psiquiatra, odontologista entre outros, não necessariamente nesta ordem, contando que seja um trabalho em equipe para estabelecer o diagnóstico e o tratamento mais adequado para cada paciente.

A PSG é o exame indicado e indispensável para o diagnóstico da SAHOS. O distúrbio respiratório pode ser leve (com redução discreta da saturação de oxigênio IAH entre 5 e 15), moderado (com moderada redução da saturação, IAH entre 15 e 30 e arritmias cardíacas) ou grave (com importante redução da saturação IAH acima de 30, podendo estar acompanhada de arritmias cardíacas graves e sintomas de insuficiência cardíaca ou insuficiência coronariana)<sup>20</sup>.

A obstrução parcial ou total da via aérea superior que ocasiona o ronco e/ou o colapso das estruturas desta região, ocorre devido ao inadequado funcionamento neuromuscular e/ou alterações anatômicas genéticas ou adquiridas, tais como: desvio de septo nasal, rinites alérgicas e não alérgicas, poliposes, atresia coanal, colapso de válvula nasal, tumores benignos ou malignos, estenoses pós-cirúrgicas ou por patologias ósseas ou neurodegenerativas, hiperplasia de tonsilas faríngeas ou linguais, macroglossia, micrognatia congênita ou adquirida, hipoplasia mandibular, lipoma cervical, edema ou redundância de estruturas supra-glóticas, paralisia de pregas vocais, paralisia cerebral, distrofia miotônica, distrofia muscular, miastenia, miopatias congênitas ou metabólicas, esclerose múltipla, hipotireoidismo, lesões medulares e acidente vascular cerebral. A obesidade representa um fator que pode ser causal ou de agravamento, pois reduz os



volumes pulmonares, estreita o lúmen das vias aéreas e o tecido gorduroso infiltra o espaço parafaríngeo.

Embora possamos correlacionar a presença da SAHOS com vários achados anatômicos e/ou patológicos e/ou fatores de risco e agravamento conhecidos, ainda faltam estudos e informações que permitam a total compreensão desta doença.

O ronco constitui um ruído inspiratório e/ou expiratório produzido pela vibração de partes moles da orofaringe, principalmente da úvula e palato mole, podendo haver uma contribuição das paredes laterais da faringe. Dentro do quadro de distúrbios relacionados com o sono, o ronco pode representar o início da fase pré-apneica da SAHOS, aparecendo como um sinal de alerta ou pode ocorrer de forma independente, como um sintoma isolado sem eventos respiratórios<sup>21</sup>.

Durante as apneias e hipopneias produz-se a hipóxia que evolui para um despertar, e, conseqüentemente, para a fragmentação do sono. Esta sequência de eventos ocorrendo frequentemente durante o sono (mais de 5 eventos por hora) pode ocasionar algum grau de dano cerebral<sup>7 22</sup>.

Sonolência excessiva diurna e hipertensão arterial sistêmica (maior fator de risco para doença cardiovascular) já são sabidamente produzidos pela SAHOS<sup>23 24</sup>. Em função desta correlação o risco de acidentes aumenta consideravelmente nestes indivíduos (30% dos acidentes de trânsito, por exemplo, tem a sonolência como causa)<sup>25</sup>. Um estudo não tão recente, mas importante, mostrou que 5 apneia-hipopneia/hora pode causar hipertensão arterial de forma independente de raça, sexo, idade, peso, consumo de fumo ou álcool<sup>26</sup>.

O tratamento da SAHOS deve ser indicado de acordo com a causa da doença, quando identificada, podendo ser totalmente diferente para cada paciente. Portanto, o tratamento deve ser sempre individualizado. Na maioria das vezes um único tratamento proposto, por mais adequado que esteja, pode não ser favorável à resolução da doença como um todo, necessitando-se muitas vezes de mais de um tipo de intervenção e, mesmo assim, todas as medidas podem não evoluir para o melhor desfecho. Por isso também a importância do trabalho em equipe quando for possível. Formas de tratamento podem incluir:

1. Uso de medicação ou farmacológico (extremamente controverso na literatura e na maioria das vezes ineficaz na prática clínica). Alguns medicamentos podem ser utilizados para reduzir a sonolência residual excessiva durante o dia em pacientes em tratamento com CPAP<sup>27</sup>.
2. Tratamento de comorbidades (Hipertensão Arterial Sistêmica, Alcoolismo, Obesidade, Distúrbios Hormonais ou Metabólicos, Refluxo gastroesofágico, entre outros).
3. Utilização de aparelhos ortodônticos intra-orais<sup>28</sup>.
4. Tratamento cirúrgico (cirurgias nasais, adenoamidalectomia, uvulopalatofaringoplastias, faringoplastias, avançamento de mandíbula e maxila, abaixamento do osso hióide, implantes de palato, somnoplastia), que se mostra efetivo em pacientes corretamente selecionados de acordo com o grau e local da obstrução<sup>29 30</sup>.
5. nEPAP (nasal expiratory positive airway pressure.)
6. CPAP (continuous positive airway pressure).

O tratamento considerado padrão-ouro para a SAHOS é o CPAP, que, embora sabidamente eficaz, frequentemente não é bem aceito ou tolerado pelos pacientes. A pressão positiva aplicada através de uma máscara nasal ou oro-nasal atua como um balão pneumático que impede a oclusão da via aérea mantendo-a patente. O CPAP reduz o número de apneias e hipopneias e melhora a oxigenação durante o sono<sup>31</sup>.

### **Nasal Expiratory positive Airway Pressure (nEPAP) ou Provent Nasal ou Válvula Nasal**

Vários pesquisadores, em diferentes países, estudam outras alternativas de tratamento da SAHOS, em especial um dispositivo denominado *Provent*. O *Provent* nasal ou nEPAP é um adesivo descartável utilizado em ambas as narinas externamente. Cada adesivo contém uma válvula que oferece uma resistência expiratória de 80 cmH<sub>2</sub>O durante a expiração (embora existam válvulas com menores resistências, esta parece oferecer maior benefício no que se refere à correção dos eventos respiratórios)<sup>3</sup>.

Quando o paciente inspira através da válvula o ar flui normalmente, quando expira, a válvula fecha parcialmente oferecendo uma resistência à saída do ar expirado. Cada paciente é capaz de gerar uma determinada pressão na cavidade nasal e esta pressão expiratória aumentada reduz o colapso da via aérea superior. Esta é a base teórica para a utilização do *Provent* no tratamento da SAHOS. O nEPAP difere do CPAP, pois o aumento da pressão ocorre durante a expiração e pode se manter no início da inspiração, enquanto a pressão é essencialmente constante no CPAP.

Os possíveis mecanismos de ação do nEPAP são : aumento da capacidade residual funcional que produz a tração da traqueia e reduz a colapsabilidade da via aérea e dilatação passiva da via aérea superior devido à pressão expiratória que se mantém ao longo da inspiração 2011<sup>10</sup>.

### **Doença de Parkinson e Apnéia do Sono**

A Doença de Parkinson (DP) é uma desordem degenerativa do SNC que acomete a motricidade e a fala, entre outras funções. É um distúrbio do movimento, caracterizado por rigidez muscular, tremor, bradicinesia e, em casos extremos, acinesia. Os primeiros sintomas ocorrem por diminuição da estimulação do córtex motor pelas projeções glutamatérgicas talâmicas em decorrência da depleção dopaminérgica de neurônios do circuito nigroestriatal. Com a progressão da doença pode haver importante envolvimento cognitivo, disautonomias, alterações da voz, fala e deglutição entre outras manifestações<sup>32</sup>. É uma doença crônica e progressiva.

A DP tem uma prevalência proporcionalmente crescente com a idade, variando de 0.6 a 2.6 casos para cada 100 habitantes em pacientes de 65 a 89 anos de idade <sup>33</sup>. Estudo no Brasil mostrou prevalência superior a 3% para indivíduos acima dos 65 anos, sem diferença estatisticamente significativa para ambos os sexos<sup>34</sup>.

Distúrbios do sono, assim como déficit cognitivo, depressão, ansiedade, apatia, hiposmia e anosmia são achados não-motores comuns na DP<sup>35 36 37</sup>. Os distúrbios do sono e a sonolência excessiva diurna são eventos de maior impacto na qualidade de vida dos pacientes com DP<sup>38</sup>. Muitos estudos transversais mostram uma elevada prevalência (20% a 67%) de Distúrbio

Respiratório do Sono, especificamente SAHOS, em pacientes com DP<sup>39</sup>. Na SAHOS a manutenção da patência da via aérea superior está alterada devido ao descontrole dos músculos dilatadores da faringe. Durante o sono, o tônus muscular da língua está diminuído, resultando em obstrução da via aérea superior em pacientes com maior propensão a distúrbio respiratório do sono, especialmente aqueles com índice de massa corporal aumentado (IMC).

Assim como um índice de massa corporal aumentado a DP parece também aumentar o risco para SAHOS. Estudos descritivos mostraram que 20 a 50 % dos pacientes com Parkinson que fizeram polissonografia, tiveram apnéia significativa, mesmo com um índice de massa corporal normal. Quando comparados com controles normais, pareados por idade, pacientes com Parkinson tiveram mais apneia, com mais eventos obstrutivos. Em contraste, apenas 24% dos não-parkinsonianos apresentaram índice de apnéia maior ou igual a cinco<sup>40</sup>.

O sono dos pacientes com DP é, frequentemente, de má qualidade com pouca eficiência e grande fragmentação. As alterações do sono, tais como acinesia noturna, movimento periódico das pernas, distúrbio comportamental do sono REM são consideradas as causas mais importantes desta deficiência do sono, porém sugere-se também que a SAHOS possa ter um impacto negativo na qualidade do sono na DP<sup>39</sup>.

### **Proteína S100B e NSE: marcadores de dano cerebral**

A S100b é uma proteína ligadora de Cálcio mais comumente produzida e liberada pelos astrócitos no sistema nervoso central (SNC)<sup>41</sup>. Esta proteína tem funções extracelulares e de regulação dos ciclos celulares, e, funções

extra-celulares, que dependem da concentração. Em concentrações nanomolares, a S100b tem ação neurotrófica e gliotrófica, possivelmente tendo um importante papel no desenvolvimento do SNC e na recuperação após uma injúria. Em concentrações micromolares, ela pode ser tóxica, produzindo morte das células neuronais e gliais por apoptose<sup>42</sup>. Considerando a prevalência desta proteína no CNS, muitos estudos têm sido realizados para investigar o seu papel como um marcador bioquímico periférico de dano neuronal, possivelmente envolvendo gliose reativa, morte astrocitária e/ou disfunção da barreira hemato-encefálica<sup>43</sup>. Níveis elevados de S100b foram encontrados no sangue e no líquido de pacientes com graves patologias cerebrais crônicas e agudas, incluindo Traumatismo Crânio Encefálico (TCE)<sup>44</sup>, Acidente Vascular Encefálico (AVC)<sup>45</sup>, Doença de Alzheimer<sup>46</sup>, Esquizofrenia<sup>47</sup>, Mielopatias associadas HTLV-I<sup>48</sup> e Lupus Eritematoso Sistêmico (LES)<sup>49</sup>.

A S100B é encontrada nos tecidos de vertebrados na forma de dímeros de subunidades alfa e beta. As isoformas conhecidas são S100bB, S100A1 e S100A0. A isoforma S100B está presente em altas concentrações no SNC, onde constitui 95% da família S100, localizando-se principalmente em astrócitos e células de Schwann, mas podendo também ser detectada em outras células como melanócitos, adipócitos e células epidermais de Langerhans. Entre outras funções conhecidas no SNC, a S100B tem ação neuro e gliotrófica, sendo sintetizada e secretada por astrócitos<sup>50</sup>.

Estudos anteriores demonstraram diferenças de concentração da proteína S100 relacionadas a sexo e idade em líquido de pacientes sem história de doença neurológica, com maiores níveis em homens (1,9 µg/L) do que em mulheres (1,5 µg/L) e aumentando conforme a idade<sup>51</sup>.

Pacientes com SAHOS apresentam aumento da Proteína S100B no sangue, sugerindo dano cerebral<sup>1</sup>.

Os níveis de S100B na DP apresentam correlação com estágio de doença e escalas de atividades de vida diária, sendo que pacientes com maior comprometimento apresentam níveis mais elevados de S100B<sup>2</sup>.

A relação entre os distúrbios do sono e os níveis de S100B não foi ainda estudada. Não encontramos trabalhos publicados na literatura revisada.

A enolase neurônio específica (NSE) é uma enzima citoplasmática glicolítica, cuja isoforma yy é encontrada nos neurônios, bem como nas células com diferenciação neuroendócrina. Como a NSE não é secretada fisiologicamente, um aumento no sangue ou no líquido é considerado um dano para a célula neuronal como é o caso no TCE<sup>52</sup>, AVC<sup>53</sup> e Epilepsia<sup>54</sup>. Ambos elevados, NSE e S100B, poderiam ser considerados marcadores periféricos neuronal e glial respectivamente de patologias do SNC<sup>2</sup>. Estudos mais recentes validam a especificidade da S100B como um marcador glial de dano do SNC<sup>55</sup>.

## **MARCO TEÓRICO**

O CPAP é o tratamento de escolha com maior efetividade e eficácia para pacientes com SAHOS, indicado especialmente para os casos moderados e graves<sup>8</sup>. Existem muitas limitações ao uso do CPAP, principalmente devido ao custo e à adesão. Por esse motivo, muitas pesquisas são feitas na tentativa de encontrar novas alternativas para o tratamento da SAHOS.

O Provent nasal vem sendo estudado por pesquisadores americanos e europeus como sendo uma alternativa eficaz para os pacientes com distúrbio respiratório do sono. Resultados positivos de estudos randomizados encorajam os cientistas a desvendar cada vez mais os mecanismos de funcionamento deste dispositivo nasal<sup>3</sup>.

Nós utilizamos a RM, pela primeira vez, para contribuir no esclarecimento destes mecanismos de ação do nEPAP.



## **JUSTIFICATIVA**

Dificuldades no manejo e tratamento da SAHOS são comuns. Os procedimentos cirúrgicos médicos e odontológicos são limitados no que diz respeito à sua correta indicação, adequada realização com relação ao próprio ato cirúrgico e resolutividade.

O CPAP, embora considerado extremamente eficaz no tratamento da SAHOS, nem sempre é bem tolerado. Em função desta realidade, consideramos adequado, através de uma técnica de imagem, auxiliar na validação de um dispositivo mais confortável, mais barato e também eficaz no tratamento da SAHOS em casos selecionados.

## **OBJETIVOS**

### **Geral:**

Contribuir para o conhecimento das formas de tratamento da Síndrome de Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono, através do estudo de uma nova alternativa de tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono.

### **Específicos:**

1. Medir as alterações ocasionadas na faringe em pacientes com SAHOS, acordados, com e sem o dispositivo nasal (nEPAP), utilizando a ressonância magnética.

2. Medir as alterações ocasionadas no pulmão em pacientes com SAHOS, acordados, com e sem o dispositivo nasal (nEPAP), utilizando a ressonância magnética.

### **Referências Bibliográficas:**

1. Braga CW, Martinez D, Wofchuk S, Portela LV, Souza DO. S100B and NSE serum levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2006 Aug; 7(5):431-5. Epub 2006 Jun 5.
2. Schaf DV, Tort AB, Fricke D, Schestatsky P, Portela LV, Souza DO, Rieder CR. S100B and NSE serum levels in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005 Jan;11(1):39-43.
3. Berry RB, Kryger MH, Massie CA. A novel nasal expiratory positive airway pressure (EPAP) device for the treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2011 Apr 1;34(4):479-85.
4. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S . The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; 328(17).
5. Schwartz AR, Barnes M, Hillman D, Malhotra A, Kezirian E, Smith PL, Hoegh T, Parrish D, Eastwood PR. Acute upper airway responses to hypoglossal nerve stimulation during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Feb 15;185(4):420-6. Epub 2011 Dec 1.
6. Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest* 2012 Jun; 141(6):1601-10.

7. Sforza E, Roche F. Sleep apnea syndrome and cognition. *Front Neurol.* 2012;3:87. Epub 2012 May 29.
8. Tulmaç M, Tireli E, Ebinç H, Simşek V, Doğru MT, Yıldırım N, Kısa U, Ekici MS. Effect of overnight nasal continuous positive airway pressure treatment on the endothelial function in patients with obstructive sleep apnea. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012 Jul 17. doi: 10.5152/akd.2012.
9. Kryger MH, Berry RB, Massie CA. Long-term use of a nasal expiratory positive airway pressure (EPAP) device as a treatment for obstructive sleep apnea (OSA). *J Clin Sleep Med.* 2011 Oct 15; 7(5):449-53B.
10. Patel AV, Hwang D, Masdeu MJ, Chen GM, Rapoport DM, Ayappa I. Predictors of response to a nasal expiratory resistor device and its potential mechanisms of action for treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2011 Feb 15;7(1):13-22.
11. Cirelli C, Tononi G. Changes in anti-phosphoserine and anti-phosphothreonine antibody binding during the sleep-waking cycle and after lesions of the locus coeruleus. *Sleep Res Online.* 1998;1(1):11-8.
12. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 2004 Nov 1;27(7):1255-73.

13. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care*. 2010; 55(9): 1155—1167.
14. Carskadon MA, Rechtschaffen A. Monitoring and staging human sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.). *Principles and practice of Sleep Medicine*. 2ª edição. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994. Pp. 105-124.
15. Alves Alves ED, Ackel-D'Elia C, Luz GP, Cunha TC, Carneiro G, Tufik S, Bittencourt LR, de Mello MT. Does physical exercise reduce excessive daytime sleepiness by improving inflammatory profiles in obstructive sleep apnea patients? *Sleep Breath*. 2012 Jun 20.

16. Tsai YJ, Ramar K, Liang YJ, Chiu PH, Powell N, Chi CY, Lung TC, Wen-Yang Lin W, Tseng PJ, Wu MY, Chien KC, Weaver EM, Lee FP, Lin CM, Chen KC, Chiang RP. Peripheral neuropathology of the upper airway in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev.* 2012 Sep;125(17):3039-43.

17. Zang HR, Li LF, Zhou B, Li YC, Wang T, Han DM. Pharyngeal aerodynamic characteristics of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome patients. *Chin Med J (Engl).* 2012 Sep;125 (17): 3039-43.

18. Bertolazi AN, Fagundes SC, Perin C, Schonwald SV, John AB, Miozzo I, et al. Validation of the Epworth Sleepiness Scale in the Brazilian Portuguese language. *Sleep* 2008;31:A347.

19. Guimarães C, Martins MV, Vaz Rodrigues L, Teixeira F, Moutinho Dos Santos J.. Epworth Sleepiness Scale in obstructive sleep apnea syndrome - an underestimated subjective scale. *Rev Port Pneumol.* 2012 Jun 26.

20. Polo-Kantola P. Sleep problems in midlife and beyond. *Maturitas.* 2011 Mar;68(3):224-32.

21. Azarbarzin A, Moussavi Z. Snoring sounds variability as a signature of obstructive sleep apnea. *Med Eng Phys*. 2012 Jul 21.
22. Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM). *Pneumologie*. 2006 Sep;60(9):568-75.
23. Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012 Jun;141(6):1601-10.
24. Tan TY, Liou CW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Lin MC. Factors Associated With Increased Carotid Intima-Media Thickness in Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *Neurologist*. 2012 Sep;18(5):277-281.
25. Razmpa E, Sadegh Niat K, Saedi B. Urban bus drivers' sleep problems and crash accidents. *Indian J Otolaringol Head Neck Surg*. 2011 Jul;63(3):269-73.
26. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA*. 2000 Apr 12;283(14):1829-36.

27. Jed E. Black, M.D., Steven G. Hull, M.D., Jane Tiller, FRCPsych, Ronghua Yang, Ph.D., and John R. Harsh, Ph.D. The Long-Term Tolerability and Efficacy of Armodafinil in Patients with Excessive Sleepiness Associated with Treated Obstructive Sleep Apnea, Shift Work Disorder, or Narcolepsy. *J Clin Sleep Med*. 2010 October 15; 6(5): 458–466.

28. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP (2006) Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep* 29:240–243 10.

29. Schwarting S, Huebers U, Heise M, Schlieper J, Hauschild A (2007) Position paper on the use of mandibular advancement devices in adults with sleep-related breathing disorders. A position paper of the German Society of Dental Sleep Medicine (Deutsche Gesellschaft Zahnärztliche Schlafmedizin, DGZS). *Sleep Breath* 11:125–126.

30. Carvalho B, Hsia J, Capasso R. Surgical Therapy of obstructive Sleep Apnea: A Review. *Neurotherapeutics*. 2012 Aug 23.

31. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L (1981) Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1:862–865.



32. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*. 2001 Nov;57(10 Suppl 3):S34-8.

33. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S21-3.

34. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MC, Guerra HL, Lima-Costa MF, Cardoso F. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord* 2006 Jun;21(6):800-8.

35. Aarsland D, Brønneck K, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF, et al. (2009) The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 928–930.; 7.

36. Pandya M, Kibu CS, Giroux ML (2008) Parkinson disease: not just a movement disorder. *Cleve Clin J Med* 75: 856–864.

37. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord*. 2010. 25: 2493–2500.

38. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N (2000) What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 308–312.
- 39..Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, et al. (2002) Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 58: 1019–1024.
- 40.Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, Mancuso G, Golinval S, Nati R, Schlessner M. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord.* 2005 Nov;20(11):1413-8.
41. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001;33(7):637–66811.
42. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull.* 1995;37(4):417–42912.
- 43.Marchi N, Rasmussen P, Kapural M, Fazio V, Kight K, Mayberg MR, et al. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. *Restor Neurol Neurosci.* 2003;21(3–4):109–12113.
- 44.Ingebrigtsen T, Waterloo K, Jacobsen EA, Langbakk B, Romner B. Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioural outcome. *Neurosurgery.* 1999;45:468–475.

45. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioural outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke*. 1999;30:1190–1195.
46. Sheng JG, Mrak RE, Rovnaghi C, Kozłowska E, Van Eldik LJ, Griffin WS. Human brain S100B and S100B mRNA expression increases with age: pathogenic implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1996;17:359–363.
47. Lara DR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Portela LVC, Gonçalves CA, Fonseca M, et al. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J Psychiatr Res*. 2001;35:11–14.
48. Walz R, Portela LVC, Tort ABL, Neto EC, Fernandes LN, Gonçalves CA, et al. Serum S100B levels in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology*. 2000;54:2021–2022.
49. Portela LV, Brenol JC, Walz R, Bianchin M, Tort AB, Canabarro UP, et al. Serum S100B levels in patients with lupus erythematosus: preliminary observation. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9:164–166.
50. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function and expression. *Brain Res Bull*. 37:417-429, 1995.
55. Nygaard e cools. 1997.

51. Wiesmann M, Steinmeier E, Magerkurth O, Linn J, Gottmann D, Missler. Outcome prediction in traumatic brain injury: comparison of neurological status, CT findings, and blood levels of S100B and GFAP.
52. Herrmann M, Curio N, Jost S, Wunderlich MT, Synowitz H, Wallesch CW. Protein S-100B and neuron specific enolase as early neurobiochemical markers of the severity of traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*. 1999;14(2–3):109–11415.
53. Persson L, Handemark HG, Gustafsson J, Rundstrom G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke*. 1987;18:911–918.
54. Rabinowicz AL, Correale J, Boutros RB, Couldwell WT, Henderson CW, DeGiorgio CM. Neuron-specific enolase is increased after single seizures during inpatient video/EEG monitoring. *Epilepsia*. 1996;37(2):122–125.
55. Streitbürger DP, Arelin K, Kratzsch J, Thiery J, Steiner J, Villringer A, Mueller K, ML. Validating Serum S100B and Neuron-Specific Enolase as Biomarkers for the Human Brain – A Combined Serum, Gene Expression and MRI Study. *PLoS One*. 2012;7(8):e43284. Epub 2012 Aug 14.
56. Owens RL, Edwards BA, Malhotra A, Wellman A. Expiratory resistance increases end-expiratory lung volume during sleep. *AM J Respir Crit Care Med*. 2012 Apr 15;185(8):e10-1.

57. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Ward SL, Tangredi MM. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):597-619. doi: 10.5664/jcsm.2172.
58. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 1;165(9):1217-39. Review.
59. Togeiro SM, Carneiro G, Ribeiro Filho FF, Zanella MT, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR, Tufik S. Consequences of Obstructive Sleep Apnea on Metabolic Profile: A Population-Based Survey. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Jun 14. doi: 10.1038/oby.2012.146.
60. Haba-Rubio J, Sforza E, Weiss T, Schröder C, Krieger J. Effect of CPAP treatment on inspiratory arousal threshold during NREM sleep in OSAS. *Sleep Breath*. 2005 Mar;9(1):12-9.

**ARTIGO 1** (publicado no Journal of Applied Physiology)

**Changes in lung volume and upper airway using MRI during application of nasal expiratory positive airway pressure in patients with sleep-disordered breathing**

Braga CW<sup>1</sup>, Chen Q<sup>2</sup>, Burschtin O<sup>2</sup>, Rapoport DM<sup>2</sup>, Ayappa I<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup>Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, New York University School of Medicine, New York, NY, USA

**ABSTRACT**

Nasal expiratory positive airway pressure (nEPAP) delivered with a disposable device (Provent™ Ventus) has been shown to improve sleep disordered breathing (SDB) in some subjects. Possible mechanisms of action are (i) increased functional residual capacity (FRC) producing tracheal traction and reducing upper airway (UA) collapsibility and (ii) passive dilatation of the airway by the expiratory pressure, carrying over into inspiration. Using MRI, we directly assessed change in FRC and ventilation as well as UA cross sectional area in awake subjects breathing on and off the nEPAP device. Ten patients with SDB underwent nocturnal polysomnography and separate MRI imaging with and without nEPAP. Simultaneous images were obtained of the lung and UA at 6 images/sec. Image sequences were obtained during mouth and nose breathing with/without the nEPAP device in place. The nEPAP device produced an end expiratory pressure of 4-17 cmH<sub>2</sub>O. End-tidal PCO<sub>2</sub> rose from 39.7±5.3 to 47.1±6.0 mmHg (p<0.01). Lung volume changes were estimated from sagittal MRI images of the right lung. Changes in UA cross sectional area were

calculated from transverse MRI images at the level of the pharynx above the epiglottis. MRI FRC was well correlated to N<sub>2</sub> washout FRC ( $r=0.73$ ,  $p=.03$ ). nEPAP resulted in a consistent increase in FRC ( $46\pm 29\%$ ,  $p<0.001$ ) and decrease in ventilation ( $50\pm 15\%$ ,  $p<0.001$ ) with no change in respiratory frequency. UA cross sectional area at end expiration showed a trend to increase. During wakefulness nEPAP caused significant hyperinflation, consistent with an increase of tracheal traction and decreased UA collapsibility. Direct imaging effects on the UA were less consistent, but there was a trend to dilatation. Finally, we showed significant hypoventilation and rise in PCO<sub>2</sub> during use of the nEPAP device during wake and sleep. Thus, at least three mechanisms of action have the potential to contribute to the therapeutic effect of nEPAP on SDB.

Key Words: Obstructive Sleep Apnea, OSA therapy, Resistance valves, tracheal traction

## Introduction

The high prevalence (21) and morbidity (9, 21) associated with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) make its diagnosis and treatment an important public health issue. The current gold standard therapy for OSAHS is continuous positive airway pressure (CPAP), which, though effective, frequently has suboptimal acceptance (19). Alternative therapies, such as oral appliance therapy (3) and upper airway surgery (13) have variable efficacy and are expensive and/or invasive. Recently, a simple disposable device (Provent™, Ventus medical) has been developed that appears to be effective in a significant number of patients with OSAHS and has been cleared by the FDA (2, 14 ). The device consists of a pair of valves secured in the nostrils by an external adhesive strip. Upon inspiration, negative airway pressure opens the valves allowing for unimpeded airflow. Upon expiration, the valves close, increasing the resistance of the device and producing substantial (5-20 cmH<sub>2</sub>O) nasal expiratory positive airway pressure (nEPAP)(12). This increase in expiratory positive airway pressure is closely associated with effectiveness of the valve (12), but the physiological mechanisms underlying the benefits of this expiratory pressure are not fully understood. Two possible explanations are (i) that the end expiratory pressure results in an increased functional residual capacity (FRC) which causes increased traction on the trachea and upper airway and reduces collapsibility of the critical segment of the upper airway, and ii) that the expiratory pressure in the upper airway results in passive (ie non-muscular) dilatation of the airway just prior to inspiration with carryover of this larger size into the period of collapse during inspiration. Furthermore, it is possible that an impediment to ventilation by the valves will cause an increase



in  $PCO_2$ , increasing respiratory drive. This increased respiratory drive could increase upper airway muscle tone and help maintain upper airway patency. All of these mechanisms would improve OSAHS.

In a previously published study to evaluate the mechanisms of action of these nEPAP devices, we speculated that the progressive buildup of pressure when subjects fall asleep and begin breathing through the nose was consistent with an increase in FRC similar to that seen in "auto-PEEP"(12). However, in this previous study the effect of the device on lung volumes was not directly measured. Furthermore, in that study  $PCO_2$  was measured only during use of the device, and could not be directly compared to starting levels awake and without nEPAP.

The present study was designed to assess the change in FRC and in the cross sectional area of the upper airway induced by breathing through the nEPAP device, as well as to measure changes in  $PCO_2$  resulting from any change in ventilation or ventilatory pattern. Because MRI was used to provide direct imaging of the upper airway and lung volume, these preliminary data are limited to effects seen during wake, and may need to be further investigated during sleep.

#### Materials and Methods:

Subject Selection: 10 subjects (7M/3F, age range 30 to 62 years, BMI  $34.9 \pm 8.8$  kg/m<sup>2</sup>) with clinical OSAHS (n=8) or significant snoring complicated by excessive daytime sleepiness (n=2) were recruited for this study from patients presenting to the New York University Sleep Disorders Center for evaluation of sleep disordered breathing (SDB). The respiratory disturbance index (RDI - defined as the number of apneas, hypopneas and respiratory effort related

arousals, per hour of sleep) ranged from 4.1-69.9/hr with a mean of 26.9/hr. Patients with significant nasal congestion/obstruction, central sleep apnea, or other untreated major systemic or acute illnesses (other than obesity) were excluded.

Study Procedures:

*Diagnostic nocturnal polysomnogram (NPSG):* All subjects underwent a full in-laboratory NPSG performed according to standard clinical guidelines. Monitoring included frontal, central, and occipital electroencephalogram, electrooculogram, submental electromyogram to monitor sleep; an anterior tibialis electromyogram to monitor leg movements; a unipolar electrocardiogram for cardiac monitoring; pulse oximeter for oxygen saturation; Pro-Tech ZRIP™ system to detect chest and abdominal movements; and a multiposition sensor (Pro-Tech) switch for determining sleep position. A nasal cannula pressure transducer system (Pro-Tech PTAF2, Woodinville WA) was used to measure airflow, with an additional tap introduced to simultaneously sample end-tidal PCO<sub>2</sub> (Novamatrix Medical System Inc) during the diagnostic PSG. An oral thermistor was used to detect oral airflow.

*Therapeutic (Nasal Valve Device) Polysomnography Procedure :* On a separate night a full NPSG was performed that was identical to the diagnostic NPSG except for respiratory monitoring. Nasal flow was recorded with a pneumotachograph (Hans Rudolph Inc, Kansas City MO) attached to an unpressurized nasal mask placed over the nasal valve device, producing a signal essentially identical to the signal from the nasal cannula used in the diagnostic NPSG(12). During this therapeutic night of testing, the patients wore

the nasal valve device (measured resistance 80 cm H<sub>2</sub>O\*sec/L at a flow rate of 100 ml/sec), which consists of 2 separate adhesive valves designed to produce nEPAP, on each nostril. The standard Provent nEPAP device was modified by Ventus Medical, Inc. to allow monitoring of intranasal pressure (recorded from inside one naris) and end-tidal PCO<sub>2</sub> (recorded from inside the other naris).

The mask and pneumotachograph had a measured dead space of <110cc, similar to most systems used for respiratory monitoring, and are unlikely to contribute to significant rebreathing (5). Furthermore, to prevent even this volume from acting as a significant dead space, a bias “washout” flow was created by applying a low level of suction to tubing attached to a side port on the mask. This bias flow was adjusted in preliminary studies to produce about 15 L/min of flow through the mask, and was independent of the mask pressure. During our data acquisition, a continuous tracing of PCO<sub>2</sub> was monitored, and this returned to 0 mmHg prior to inspiration.

Lowest effective nEPAP pressure was determined as previously reported (12) as the lowest pressure at end-expiration during supine N2 sleep that was effective at eliminating sleep disordered breathing for at least 2 min of documented sleep. In addition, for each patient the end-expiratory pressure (P<sub>AWAKE</sub>) established in the nasal cavity by stable nasal breathing through the nEPAP device WHILE AWAKE was recorded. End tidal PCO<sub>2</sub> during quiet wakefulness in the supine position was recorded with and without the nEPAP valve in place. Subjects were instructed to breathe through their nose (with mouth closed) for a brief period in order to obtain this measurement. These measurements were also obtained during sleep. The values of intranasal end tidal PCO<sub>2</sub> as reported are the average of values obtained from 3 consecutive

breaths during wakefulness and 10 consecutive breaths during sleep. Figure 1 is an example of tracings from one subject breathing through the nasal device showing that nasal positive pressure is generated by the valves during expiration but not during inspiration.

*Diagnostic and Therapeutic (nEPAP) NPSG scoring:* For the NPSG data, sleep, arousals and periodic leg movements were scored as recommended by American Academy of Sleep Medicine (AASM)(6). Respiratory events were scored manually as follows: *Apneas* were identified when the airflow amplitude on the nasal cannula was <10% of baseline and no flow occurred on the oral thermistor. *Hypopneas* were identified when airflow amplitude was reduced by >30% from baseline and the event was followed by 4% O<sub>2</sub> desaturation. Respiratory effort-related arousals ( RERAs) were defined as events when airflow amplitude was reduced by >30% from baseline and the event was followed by an EEG arousal within 5 sec. RDI was calculated as the sum of apneas, hypopneas and RERAs divided by total sleep time, as recommended by the AASM (6).

*Lung Volumes:* Standard spirometry and body plethysmography (SensorMedics, Yorba Linda, CA) were performed in the sitting position during a separate daytime session to determine FEV<sub>1</sub>, FVC, FRC, ERV, and TLC in each subject. FRC was also determined by Nitrogen (N<sub>2</sub>) washout in the sitting and supine positions.

*MRI:* nEPAP devices were applied at least 20 minutes prior to the MRI scan. After habituating the subject to breathing through the device, two time series MRI images were acquired simultaneously (alternate images), capturing data with the patient lying in the supine position. One series was a sagittal section of

the right lung to allow an estimate of lung volume (Fig 2a) and the other series showed the cross section of the upper airway at the level of the pharynx (Fig 2c). Scans were acquired at 6 frames per second, providing a time resolution of approximately 3 images/sec for each of the time series using a gradient echo sequence with a very short TR/TE. Patients were instructed to breathe quietly with normal tidal breaths through the nose (with nEPAP) for at least a minute prior to image acquisition. Scan data were then acquired for about 90 seconds (approximately 300 frames). During the first 30 seconds, the patient was instructed to continue breathing through the nose, then (on command via a microphone) to switch to mouth breathing for 30 seconds and then switch back to the nose for an additional 30 seconds. 300 images were acquired during the entire sequence for each of the lung volume and upper airway data collections. Following this scanning sequence, the nEPAP valves were removed, taking care not to allow patients to change their position, and an identical scanning sequence was performed without nEPAP. Again, the patient breathed 30 seconds through the nose, then through the mouth and again through the nose (all without nEPAP). All scans were conducted on a Siemens 3T whole-body MR scanner (Magnetom TIM Trio) with a maximal gradient strength of 45mT/m and maximal slew rate of 200mT/m/s using the following parameters: TR/TE = 1.6ms/0.7ms, FA = 5°, matrix size = 192x128-192, BW = 965 Hz/pixel, slice thickness = 16mm, with (6/8) partial Fourier and a field of view = 420-460mm. In 5/10 subjects each sequence of images (on and off nEPAP) was obtained twice to test reproducibility and once this was validated the data was only obtained once in the remaining cases.

Analysis of the MRI images was performed off-line using DICOM custom software, DICOM works (INVIWEB, Philippe and Loic Bousset, 2000-2008) and Image J (NIH). The data extracted consisted of the area of lung on the sagittal sections (approximately proportional to lung volume – see results) and the cross sectional area of the upper airway at each time point. The outline of the lung/airway was manually identified and each MRI image was converted to a black-white image using a threshold level of signal. (Figure 2b and 2d). A continuous time series of 300 cross sectional areas was thus obtained. For each patient and on each sequence of sagittal scans of the lung, the highest position reached by the dome of the diaphragm defined the end of expiration ( $FRC_{MRI}$ ); the lowest point of descent defined end of inspiration. The difference between the values of these points defined tidal volume. Figure 3 shows an example of the lung volume by MRI as a function of time during two sequences of imaging lasting approximately 90 seconds. In (A) the subject switched from nose to mouth to nose breathing without nEPAP; in (B) the subject performed the same maneuver while wearing the nEPAP device on the nose. In each sequence, the switch from nose to mouth occurs at approximately scan #100 and back to nose at approximately slice #200. The arrow indicates end expiration. The arrows show the change in lung volume at end expiration.

In all measurements without nEPAP (10/10) and in 8/10 measurements with nEPAP the FRC values obtained during the two periods of nasal breathing before and after the switch to mouth breathing were within 10% of each other. In the remaining 2 cases, ventilatory pattern on nEPAP did not stabilize within the imaging interval, but were averaged and were 50 % higher than the FRC during mouth breathing. For all 20 measurements the FRC reported is the

average of the end-expiratory volume of the 2-3 breaths that were not part of the transition from mouth to nose.

On transverse scans timed to end-inspiration and end-expiration, measurements were made of the UA cross section at the level of the pharynx (just above the epiglottis). These images of the UA were collected with and without nEPAP looking for a relationship between lung volume changes and UA changes.

Figure 3 C and D shows an example of the upper airway data under similar conditions.

#### Statistical Analysis

All comparisons between baseline (off nEPAP) and with the nEPAP device were done using paired t-tests. Correlation between  $FRC_{MRI}$  and  $FRC_{N2}$  was tested using Pearson's correlation. Correlations between  $P_{AW\ AKE}$ , BMI,  $FRC_{MRI}$  and change in end tidal  $CO_2$  with nEPAP were tested using Pearson's correlation. Therapeutic response to the nEPAP device during sleep was defined using the data on the therapeutic and diagnostic NPSGs. A reduction of the RDI by 50% and to below 20/hr was considered an acceptable therapeutic response, whereas meeting neither of these conditions was considered no therapeutic response. The value of  $RDI=20/hr$  was chosen based on previous data showing this lies at the upper limit of normal in asymptomatic individuals (@change ref 11).

The protocol was approved by the IRB of the NYU School of Medicine; all patients provided informed consent.

#### Results

Table 1 summarizes demographics for the 10 subjects in the study. The mean baseline RDI was 27/hr (4.1-69.9/hr). During the therapeutic NPSG, the group mean RDI fell to  $14.9\pm 17.3/hr$  ( $p=0.005$ ) and 5/10 subjects showed a

therapeutically acceptable response on the nEPAP device. Two subjects had a diagnostic RDI in the normal range despite having previous sleep studies used for meeting inclusion criteria showing RDI's of 13 and 16.9/hr; in these subjects therapeutic response to nEPAP could not be evaluated as RDI was normal at baseline. In one of these, no nEPAP data was collected as the subject withdrew from the study before completing the protocol due to scheduling issues.

Pressure generated while breathing on the nEPAP device was measured during sleep, and also while awake. Neither measurement was obtained concurrent with the MRI. Awake nEPAP pressures, obtained using an identical nEPAP device to that worn during the MRI, ranged from 4-17cmH<sub>2</sub>O. Although these data were collected during a period remote from the MRI data collection they provide an indication of the pressures whenever the valves are worn, and were therefore taken as representative of all awake periods during which there is breathing through the valves. Lowest effective nEPAP pressure (during sleep) was 2-19cmH<sub>2</sub>O. As the definition of the lowest effective nEPAP was based on 2min of stable breathing it was available in all subjects (including the non-responders). The end tidal PCO<sub>2</sub> on the diagnostic night (without nEPAP) was 39.7±5.3mmHg awake which increased to 43.8±5.1 mmHg during sleep. (P =0.04). When nEPAP was used, the end-tidal PCO<sub>2</sub> increased from 39 to 47.1±6.0 mmHg (p=0.009) while awake. With the onset of sleep, end tidal PCO<sub>2</sub> rose further to 50±5.4 mmHg (p=NS compared to PCO<sub>2</sub> awake with nEPAP). The end-tidal PCO<sub>2</sub> during sleep with nEPAP was significantly higher when compared to sleep without nEPAP. (p =0.02)

Validation of FRC by MRI: The MRI lung sagittal area (representing FRC<sub>MRI</sub>) was collected for each subject when breathing either through the mouth or



through the nose (without nEPAP). There was no statistically significant difference between these conditions and therefore, for the purpose of comparing FRC by MRI to FRC by conventional N2 washout the two MRI values were averaged. Figure 4 shows that there was a strong linear correlation ( $r=0.72$   $p= 0.04$ ) between the MRI (arbitrary units) and FRC by N2 washout (obtained from a single slice) providing face validity to the use of MRI lung sagittal area as an index of the FRC. To test the reproducibility of the MRI data we analyzed the difference between 2 duplicate series with and without nEPAP in 5 subjects. The average difference between the 2 series was  $0.2\pm 12.5\%$  for FRC and  $0.4\pm 9.9\%$  for tidal volume, with a difference of  $< 10\%$  in 9/10 measurements for both FRC and tidal volume.

Table 2 shows the raw data for each subject of the  $FRC_{MRI}$  measured during nose and mouth breathing, without and with the nEPAP device positioned on the nose. The % change data are shown in tables S2-5 in the on-line supplement. Pertinent comparisons are as follows:

1. Without the device in place, changing from mouth to nose (M vs N) had no significant effect on  $FRC_{MRI}$ . ( $p=NS$ )
2. When the subject breathed through the nEPAP device (Ne) the FRC was significantly higher than when not breathing through the device (ie, nEPAP caused hyperinflation). The effect of nEPAP on FRC was significant whether compared to the reference of nose breathing without the device (N:  $33.9\pm 8.9$  vs Ne:  $49.1\pm 14.6$  units vs units,  $p=0.001$ ; % change =  $46.8\pm 29.2$ ), or compared to mouth breathing, which diverts airflow away from the nEPAP valve

(Me:35.9±9.1 units vs Ne:49.1±14.6 units, p=0.001, %change =37.7±22.4).

3. During mouth breathing there was a small but statistically significant increase in FRC while the nEPAP device was in place on the nose but outside the route of breathing compared to while the nEPAP was not in place (M:34.1±8.9 units vs Me:35.9±9.1 units, p=0.01, %change =5.6±5.9). See discussion for possible explanation relating to washout of CO<sub>2</sub> that had accumulated during the *preceding* period of nose breathing.

Comparisons between these observations are better appreciated in Fig 5 which shows the percentage change in FRC<sub>MRI</sub> and again shows the large effect breathing through the valves has compared to the small effect changing from mouth to nose has on increasing FRC.

Figure 6 shows the large decrease in ventilation when breathing through the valve expressed as a percent change. The online supplement shows the raw data and % change in Tables S1-S5 for each subject for tidal volume, frequency and ventilation in each of the conditions as above (measured during nose and mouth breathing, without and with the nEPAP device positioned on the nose). Overall there were no consistent changes in respiratory frequency. Tidal volume and ventilation changed as follows:

1. Without the device in place, changing from mouth to nose had no consistent or statistically significant effect on either tidal volume or ventilation.
2. When the subject breathed through the nEPAP device both tidal volume (N: 13.0±6.02 units vs Ne:6.55±3.10 units, p<0.001;

%change = -48.1 ±14.1%,) and ventilation fell significantly (N:166±52.2 vs Ne:80.3±26.9, p<0.001; %change= -50.5±14.6%,) compared to when not breathing through the device (ie, nEPAP caused hypoventilation). The effect of nEPAP on tidal volume and ventilation was significant whether compared to the reference of nose breathing without the device (N to Ne, p < 0.001), or compared to mouth breathing while the nEPAP device was in place on the nose but outside the route of breathing (Me to Ne, p < 0.001).

3. During mouth breathing (M vs Me), there was no statistically significant change in tidal volume or ventilation caused by the nEPAP being in place (but not in the path of breathing).

Data on end expiratory upper airway cross sectional area for each subject measured  
Data on end expiratory upper airway cross sectional area for each subject measured during nose and mouth breathing, without and with the nEPAP device positioned on the nose is shown in columns on the right of Table 2 and Tables S2-S5 in the on-line supplement.

1. Without the device in place, changing from mouth to nose had a highly variable effect on upper airway caliber (Table 2). There was, however, no statistically significant average change in the mean upper airway cross sectional area for the group.
2. When the subjects breathed through the nEPAP device (Table 2) end expiratory upper airway cross sectional area showed a trend to increase, but this did not reach statistical significance (N:1.81 cm<sup>2</sup>±0.79 vs Ne:2.68±1.1 cm<sup>2</sup>, p=0.07; % change =74.4±113.1). However, when the value for breathing through the nEPAP valve

was compared to mouth breathing while the nEPAP device was in place on the nose but outside the route of breathing (Me:2.99±1.05 cm<sup>2</sup> vs Ne:2.68 cm<sup>2</sup>±1.1, p=NS) there was no dilatation noted.

3. During mouth breathing (Me), there was significant increase (M: 2.12±0.72 cm<sup>2</sup> vs Me:2.99±1.05 cm<sup>2</sup>, p=0.03; % change =49.8±59.2%) in end expiratory upper airway cross section while the nEPAP device was in place on the nose but outside the route of breathing.

These observations are summarized in Figure 7, which shows the percentage change in the end expiratory cross sectional area with each intervention.

Figure 8 shows individual data in one subject and summary data for the group for cross sectional area as a function of time (within the breath cycle). Data from the periods of mouth breathing (circles) and nose breathing (triangles) are shown separately. Data from periods without (open) and with (closed) the nasal EPAP device in place are also plotted. The first point in each series is at end expiration, followed by early (I1), middle (I2) and end of inspiration (I3). In order to pool the data all cross sectional areas for a given patient were referenced to the cross sectional area of the nose at end expiration off nEPAP (100%) for that patient. Open symbols show that without nEPAP there was little change in mean cross sectional area during nose breathing over the respiratory cycle, although 6/10 individual subjects may have shown the expected increase during inspiration (data not shown). Although the temporal pattern during mouth breathing without the nEPAP device was similar to nose breathing without nEPAP, cross sectional area was consistently larger during mouth breathing

than during nose breathing (although data was NS due to large variability). The effect of having the nEPAP device in place is shown in the closed symbols. When only nose breathing (closed triangles) is considered, the data suggesting a trend to dilatation ( $N: 1.81 \pm 0.79 \text{ cm}^2$  vs  $N_e = 2.68 \pm 1.10 \text{ cm}^2$   $p=0.07$ ) of the upper airway resulting from the nEPAP that appears to drop off at the end of inspiration, suggesting that some of the end-expiratory dilatation may have been a pressure effect. The persistence of dilatation of the upper airway during *mouth breathing* ( $N_e 2.68 \pm 1.1 \text{ cm}^2$  vs  $M_e 2.99 \pm 1.05 \text{ cm}^2$ ,  $p=NS$ ) is not consistent with a pressure effect (see discussion). All of the upper airway data were highly variable across subjects.

We were not able to show any correlation between the effectiveness of the nEPAP during sleep (ie, changes in RDI) and either FRC at baseline, change in FRC with nEPAP, end tidal  $PCO_2$ , or BMI. ( $P=NS$  for all pairs). However, an unexpected trend towards inverse correlation was seen between the pressure developed on nEPAP and the change in FRC. Figure 9 shows that in addition to the smallest change in FRC being associated with the highest end-expiratory pressures developed on nEPAP, it was also in the most obese subjects that this occurred. ( $r = -0.64$ ,  $p=0.06$ )

## DISCUSSION

The present study shows that the application of a nasal device that results in 4-17 cm of nEPAP produces significant hyperinflation during wakefulness. Whether this extends into sleep is not tested, but the consistency and size of the effect makes it likely that this hyperinflation persists during sleep. Hyperinflation by nEPAP provides a possible mechanism of action of the

nEPAP device since an increase in FRC causes tracheal traction that will transmit to the upper airway and decrease upper airway collapsibility. The awake effects of the nEPAP device on UA cross sectional area were more variable than those on the FRC.

Our measurements of lung volumes (FRC and tidal volume) were based on an imaging technique that has analogies to CXR planimetry that has been shown to provide acceptable measurements of lung volume (1). In addition, we validated the  $FRC_{MRI}$  correlation with conventional FRC in our own subjects. The reference value for FRC was the supine FRC obtained by Nitrogen washout while breathing through the mouth with nose clips in the supine position. In the MRI, we used the data without the nEPAP device in place while the supine subjects breathed either through the mouth or nose. These FRC determinations showed a good correlation to the N<sub>2</sub> washout data. This supports our use of single lung MRI sagittal cross sectional area as a surrogate for FRC.

Our data show that, at least awake, breathing through the nasal device produced a consistent increase in FRC. Although we did not directly measure volumes, an estimate of this increase in volume was made by comparing the change in FRC to the change in volume representing stable tidal breathing. When both these volumes are expressed in MRI units the change in FRC ( $15 \pm 10$  arbitrary units) is of the same order of magnitude as the tidal volume ( $13 \pm 6$  arbitrary units), suggesting that the change in FRC induced by applying nEPAP was approximately the same as a normal tidal volume, or 500 cc. This is comparable to the change in FRC that has been reported by the application of 10 cm H<sub>2</sub>O of CPAP (11). A change of this magnitude has also been shown to

affect upper airway collapsibility expressed as a reduction in Pcrit (11, 18). Thus the observed increase in FRC induced by the nEPAP is consistent with the mechanism of an improved RDI while on nEPAP being mediated through an effect on upper airway collapsibility through tracheal traction. Our data are in contrast to those obtained during sleep by Heinzer et al (4) who showed only minimal changes in end expiratory lung volume with application of 10 cmH<sub>2</sub>O EPAP during sleep. The possible reasons for differences in our data include differences in state (wake vs sleep), patient population (differences in BMI and FRC), range of nEPAP pressures and differences in technique used to generate nEPAP.

The trend towards an inverse relationship between the *change* in FRC on nEPAP and the nEPAP developed when breathing through the device was unexpected (see figure 9). A trend for an inverse relationship was also present ( $r=-0.74$ ,  $p=0.05$ , see figure in on-line supplement) between the FRC (%predicted) and nEPAP. Our most obese subjects were also those with the smallest change in FRC from nEPAP (see figure 9). These observations are all consistent with an effect of obesity acting through an increase in chest wall recoil. The nEPAP developed during passive expiration should be driven by total lung+chest wall recoil which is probably higher in the obese. Tracheal traction, however, should be proportional to the %predicted FRC which is generally lower in the obese (7). Thus in lean subjects expiratory pressure developed against the nEPAP device is low because total recoil is low; however this pressure affects FRC and transmits to tracheal traction. In contrast, in the obese, the large chest wall recoil generates a larger pressure against the nEPAP device, but FRC will be less affected due to mass loading by the chest

wall and there may be less tracheal traction. The balance of these effects is difficult to predict and may explain why nEPAP appears to improve SDB in both lean and obese subjects. There is also the possibility that the mechanism of action of nEPAP is different in lean and obese subjects. Of note, a recent abstract (15) with 218 subjects (including the present series) showed that subjects with a therapeutic response to nEPAP had a lower BMI than those without response ( $30.9 \pm 7.2\text{kg/m}^2$  vs  $33.4 \pm 6.3\text{kg/m}^2$ ,  $p=0.007$ ). The above analysis assumes that expiration remains passive on nEPAP but we did not collect diaphragm or intercostal EMG and it is a limitation of the present study that we cannot exclude active expiratory effort.

The effect on the upper airway of breathing through the nEPAP device was more variable across subjects than the effect on FRC. Although end expiratory cross sectional area was not statistically different for the entire group, 6/10 subjects showed an increase in cross sectional area on nEPAP and only 1 subject showed a decrease, suggesting a trend towards dilatation at end expiration during nEPAP. Furthermore the data during inspiration (see fig 8) suggests that dilatation may have persisted into inspiration (at which point the device does not produce positive pressure). Caution is required in interpreting these data due to the variability of the response of the cross sectional area of the upper airway across subjects. The reasons for this inter-subject variability include differences in the awake behavior and reflexes induced by nEPAP but may also include differing indirect effects of the nEPAP (ie changes in PCO<sub>2</sub> and/or tracheal traction). Furthermore, while it is known that the effect of tracheal traction is to decrease collapsibility of the upper airway, it is NOT known whether this is associated with increase or decrease in cross sectional



area. Without the nEPAP device, our data show no statistically significant change in upper airway cross sectional areas between mouth and nose breathing throughout the breathing cycle (fig 8). However, individual subjects often showed either large increases or decreases when comparing mouth to nose breathing. We examined the anatomic landmarks to exclude a change in the level of the MRI slice, and were not able to identify any such shift. However, jaw position does change, and this could have variably reoriented the axis of the airway between subjects. An unexpected finding was a statistically significant increase in upper airway cross sectional area at end expiration between periods when subjects breathed with and without nEPAP but did so through the mouth (which takes the nEPAP out of the breathing path). This observation re-emphasizes the more general role of route of breathing and/or jaw position on upper airway anatomy and thus on SDB. The increase in UA cross section during nEPAP mouth breathing seen in our data may also have been due to the order in which experiments were done in each sequence of MRI data. Since a stable period of nEPAP nasal breathing always came first, there may have been a residual reflex or direct effect on control of breathing (as through elevated  $ETPCO_2$ ) at the time of mouth breathing (ie, residual hypercapnia from nose breathing through the nEPAP device may have carried over into the period of mouth breathing). It is unlikely this was a persisting *mechanical* effect, as FRC (see prior data) had returned to baseline immediately on assumption of mouth breathing. Finally, since we did not measure upper airway muscle EMG, we cannot be sure that the application of nEPAP, or the change in route of breathing from mouth to nose (16-17), did not have an effect through neural activation, and these may have varied across individuals.

In addition to an effect on FRC, our data show that the nEPAP caused a consistent drop in ventilation. This explains the increase in mean end-tidal PCO<sub>2</sub> during wakefulness with the nEPAP device (40 to 47 mmHg). In addition, we were able to observe the well known rise in CO<sub>2</sub> caused by sleep alone (40 to 44 mmHg) and this appeared to cause a further significant rise in CO<sub>2</sub> when subjects slept with nEPAP (47-50 mmHg, but this was not itself significantly different from the ETPCO<sub>2</sub> awake on nEPAP). However, the change in end tidal PCO<sub>2</sub> between sleep without nEPAP to sleep with nEPAP was highly significant (44 to 50 mmHg). Thus, our data support the observation that nEPAP causes significant hypercapnia and this may play a role in nEPAP device's treatment of SDB. However, the effect of CO<sub>2</sub> on stability of ventilation in the presence of SDB is complex. An increase in drive from hypercapnia could affect the upper airway muscles and increase stiffness due to greater baseline tone. However, increase in CO<sub>2</sub> in this setting has a complex effect on loop gain in that it will increase the effect of changes in ventilation for a given FRC (increased plant gain), but with a larger FRC, changes will have a lesser effect on CO<sub>2</sub> (decreased plant gain). However, overall it is suggested by the literature that increasing CO<sub>2</sub> improves both central apnea (20) and upper airway collapsibility(8, 10), so in balance the effect of increasing our patients' CO<sub>2</sub> would probably be in favor of the effect on the upper airway.

Two of the subjects in the study had very low RDI on the diagnostic PSG (4.1 and 7.2/hr) despite having periods of sustained elevated upper airway resistance (inspiratory flow limitation). Both subjects had prior sleep studies showing significant SDB and continued to have symptoms of snoring and excessive daytime sleepiness justifying their inclusion with the patients having

SDB. Deletion of their data did not change our findings for FRC, ventilation or UA-CSA change with nEPAP.

The present paper investigated the effect of nEPAP irrespective of the success of the therapy in order to assess which mechanisms might contribute to a therapeutic effect and which were not present in any patient. Having found some increase in FRC in all subjects, it becomes relevant to ask if this effect is a mechanism of action, and unfortunately only two of our 10 subjects were clear non-responders. Two additional subjects had too low an RDI to judge the effectiveness of the nEPAP. However, if we delete these 4 subjects, the FRC in the remaining responders shows a 34% increase in FRC with nEPAP ( $p=0.02$ ). Additional FRC data in “non-responders” would be needed to address the correlation of delta FRC to therapeutic effect. In particular one must separate mouth breathers (no nEPAP(12)) from non-responders to generated EPAP.

Several additional limitations to our experiments need to be mentioned, including the method used to assess lung volume using two dimensional data from one lung. Because determination of tidal volume, FRC and changes in FRC during nEPAP application may have independently (and inconsistently) affected AP dimensions of the chest cavity, we may have underestimated changes in volume. Limited data in one additional normal subject was obtained to address this issue: transverse and sagittal scans of the chest obtained during the application of nEPAP (data not shown) showed little change in AP diameter or transverse cross sectional area during tidal breathing or in the FRC during application of nEPAP. Because of the maximum image acquisition rate (6/sec), adding simultaneous transverse measurements of the chest to our protocol was

not done as it would have caused loss of temporal resolution preventing accurate identification of the end expiratory point in time.

A second limitation of our data collection is that intranasal pressure and CO<sub>2</sub> were not measured during MRI, but rather at a separate session. Finally, and most importantly, all our data in the MRI relating to FRC and upper airway cross sectional area changes with nEPAP were obtained during wake. Extrapolation from wakefulness to sleep needs to be done with caution. During sleep, the loss of loading reflexes and the “wakefulness” drive could easily result in greater passive effects of the nEPAP pressure, and possibly less variability in the upper airway measures. However this remains to be investigated and future measurements using other techniques (eg continuous lung volume measurement with magnetometers) are planned to confirm the effects of nEPAP on FRC, ventilation and ventilatory pattern during sleep.

We were not able to show any correlation between the effectiveness of the nEPAP during sleep (ie, changes in RDI) to either FRC at baseline, change in FRC with nEPAP, end tidal PCO<sub>2</sub>, or BMI. Although our findings of a change in FRC and possible UA cross-sectional changes provide possible mechanisms for the effect of nEPAP during sleep, the lack of a clear dose-response relationship leaves some ambiguity as to whether these are the main mediators of any therapeutic benefit.

In conclusion, this paper presents direct measurements of FRC and upper airway cross sectional area using a novel non-invasive, MRI approach to observe these variables over multiple respiratory cycles and to examine the effect of application of nEPAP. Major impediments to making these measurements during sleep prompted us to begin by making measurements

during wakefulness. We acknowledge the need to examine the effect of sleep directly in order to confirm that these are indeed the mechanisms for SDB improvement with nEPAP. The present studies demonstrate that significant hyperinflation (an increase in end expiratory lung volume) occurs during breathing through the nEPAP device. In addition, there may be some trend to dilate the upper airway during expiration, and this may carry over into inspiration, providing a second mechanism to reduce the tendency of the upper airway to collapse in patients with SDB. Finally, we were able to show significant hypoventilation and a rise in PCO<sub>2</sub> during breathing through the nEPAP awake, which may persist into sleep. Thus, all three mechanisms of action have the potential to contribute to explaining how the nEPAP device improves SDB in certain patients.

Acknowledgements: Laura Young and Alex Sabile for assistance with pulmonary function testing and Ming Chen and Rakhil Kanevskaya at the NYU Sleep Disorders Center for data collection and scoring of the sleep studies.

Grants: Foundation for Research in Sleep Disorders, Coordenacao de Aperfeicoamento de Pessoal de Nivel Superior (CAPES), Research Support from James Kuhn

Disclosures: nEPAP devices (Provent™) were donated by Ventus Medical

## Figure Legends

Figure 1: 30 second tracing during wake from one subject illustrating positive pressure (13 cmH<sub>2</sub>O) measured during expiration, falling to zero during inspiration. The end-tidal PCO<sub>2</sub> is 52 mmHg. Note that all the airflow is through the nose, (with the nasal valves in place) and no air flow (leak) is seen through the mouth.

Figure 2: Examples of MRI images. 2a shows a sagittal section of the right lung, 2b shows a threshold level of signal in sagittal slice of the lung with outline, first off nEPAP and second on nEPAP, 2c shows transverse section of the upper airway at the level of pharynx, 2d shows the outline of the upper airway cross sectional area, off and on nEPAP.

Figure 3: Panels show examples of data obtained from 300 images by MRI as a function of time during two interdigitated sequences of imaging. 3a FRC (sagittal area) with the subject breathing through the nose (~100 images), mouth (~100 images) and nose (~100 images) without nEPAP, 3b shows the FRC data during a sequence with nEPAP, 3c and 3d show upper airway cross sectional area data in plotted as before without and with nEPAP.

Figure 4: Plot shows correlation ( $r= 0.72$ ,  $p= 0.04$ ) between FRC measured using N<sub>2</sub> washout (x-axis) plotted against the FRC<sub>MRI</sub> obtained by the imaging technique (y-axis) for each subject. Both FRC measurements were obtained with patients in the supine position.

Figure 5: Bar graph shows the percent change in FRC between pairs of conditions without and with the nEPAP device (mean±SD). N= nose breathing, M = mouth breathing, Ne= nose breathing with nEPAP device on nose, Me=Mouth breathing with nEPAP device on nose, but outside the route of breathing.

Figure 6: Bar graph shows the percent change in Ventilation between pairs of conditions without and with the nEPAP device (mean±SD). N= nose breathing, M = mouth breathing, Ne= nose breathing with nEPAP device on nose, Me=Mouth breathing with nEPAP device on nose, but outside the route of breathing.

Figure 7: Bar graph shows the percent change in UA cross sectional area at end expiration between pairs of conditions without and with the nEPAP device (mean±SD) . N= nose breathing, M = mouth breathing, Ne= nose breathing with nEPAP device on nose, Me=Mouth breathing with nEPAP device on nose, but outside the route of breathing.

Figure 8A: shows individual data in one subject and 8B summary data for the group for upper airway cross sectional area as a function of time (within the breath cycle). Data from the periods of mouth breathing (circles) and nose breathing (triangles) are shown separately. Data from periods without (open) and with (closed) the nasal EPAP device in place are also plotted. The first point in each series is at end expiration, followed by early (I1), middle (I2) and end of inspiration (I3). In order to pool the data all cross sectional areas for a

given patient were referenced to the cross sectional area of the nose at end expiration off nEPAP (100%) for that patient.

Figure 9 : Scatter plot of  $P_{awake}$  (end-expiratory pressure developed with nEPAP awake) for each subject plotted against the change in FRCMRI (Ne-N).



Figure 1

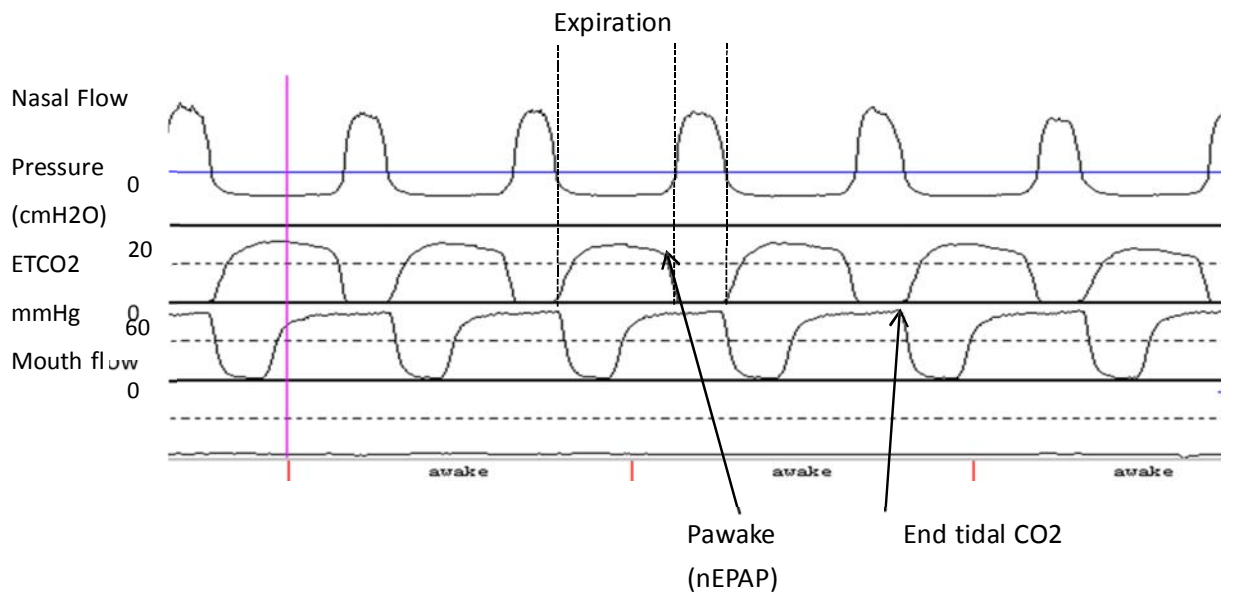


Figure 2

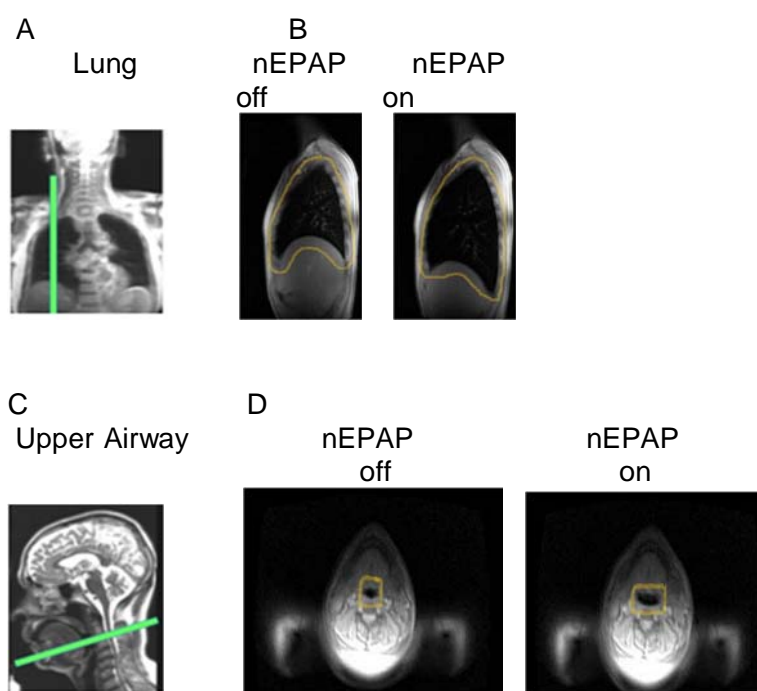
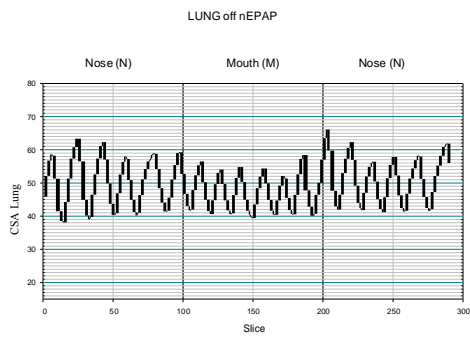
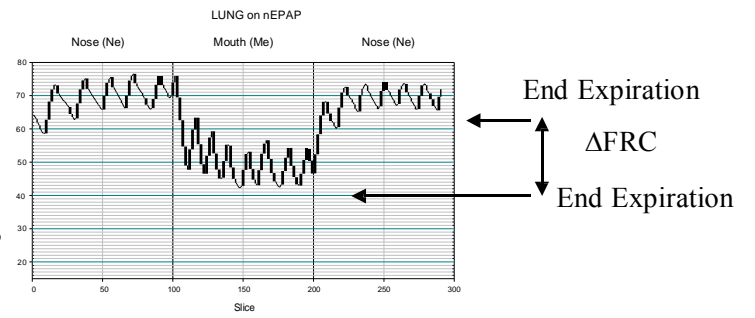


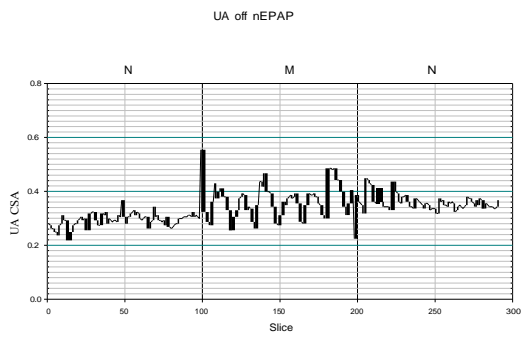
Figure 3 A



B



C



D

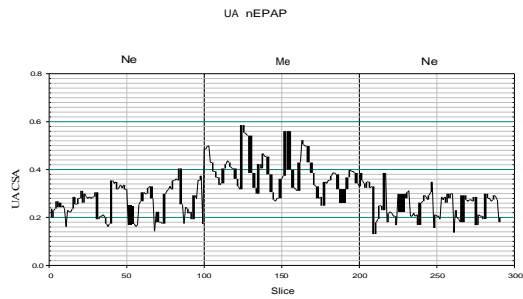


Figure 4

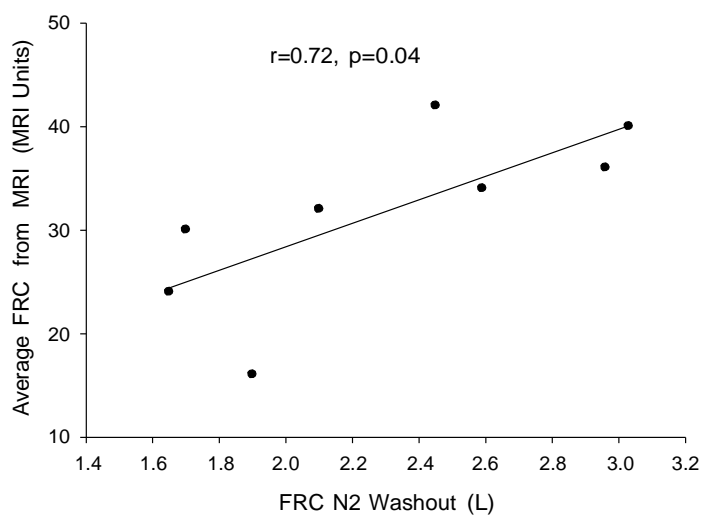


Figure 5

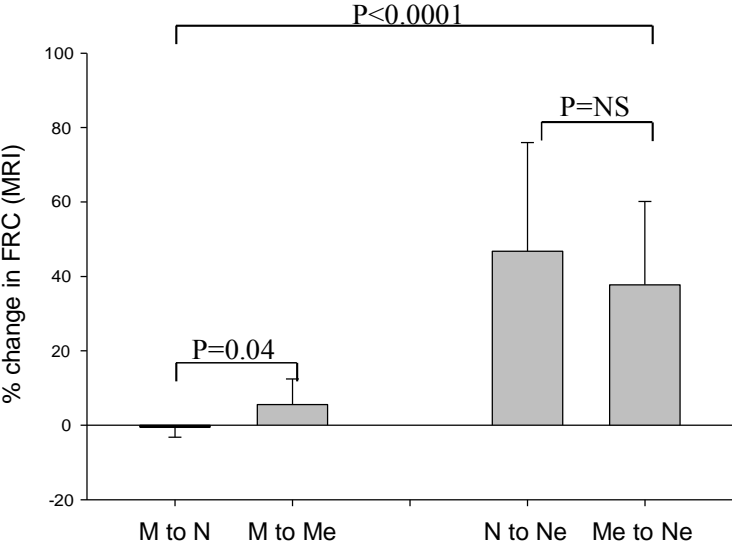


Figure 6

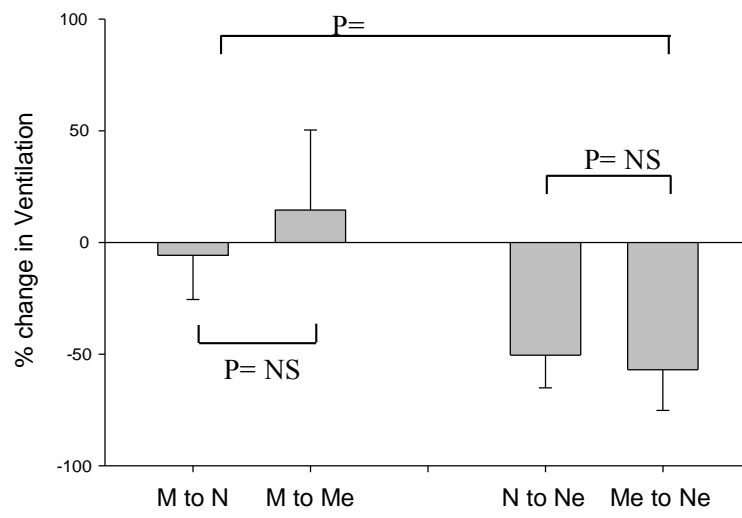


Figure 7

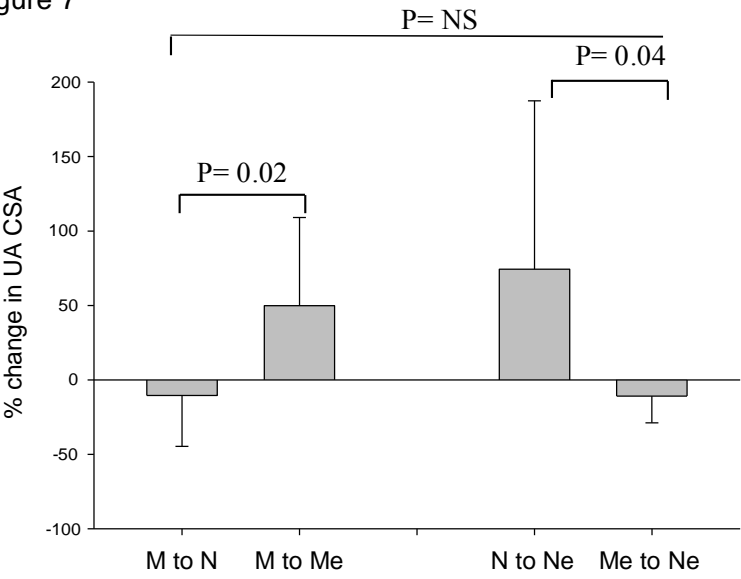




Figure 8 A: Subject#10" 8B "Group Data for all subjects"

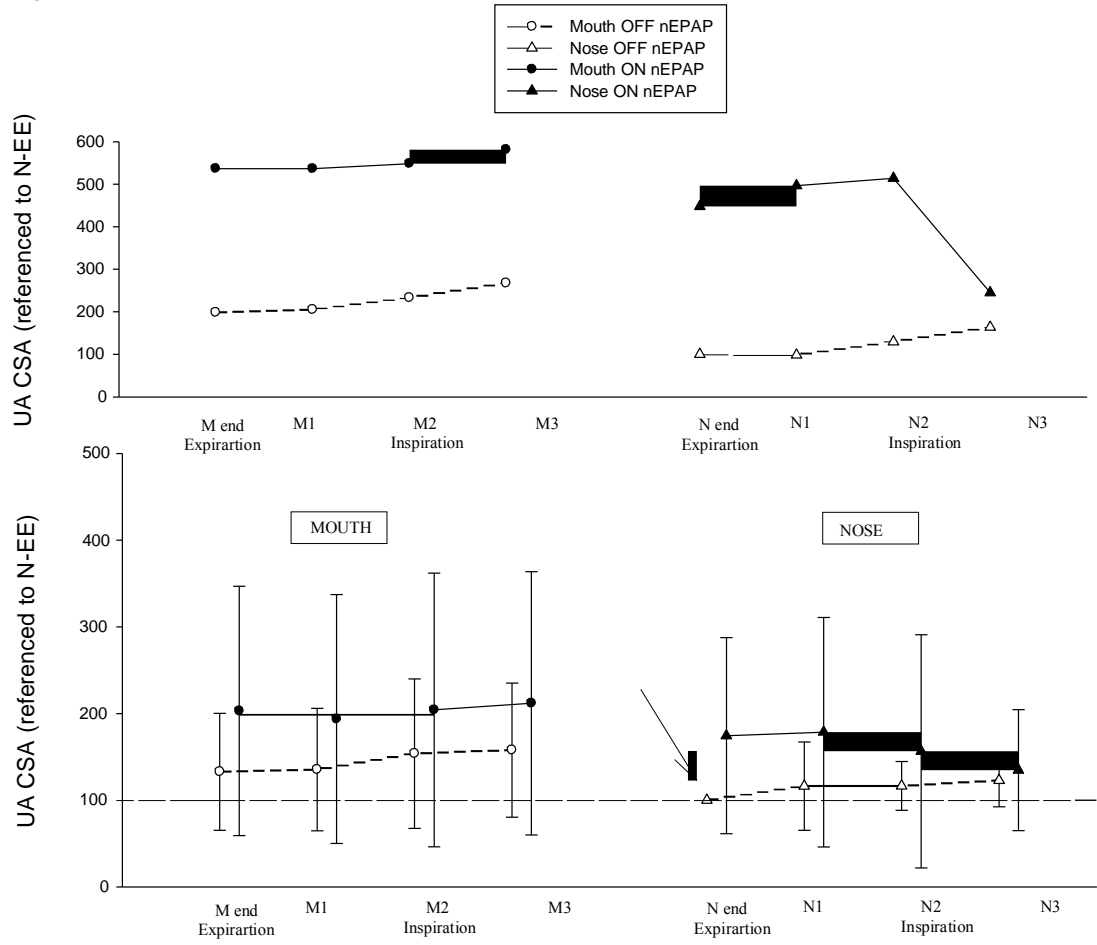
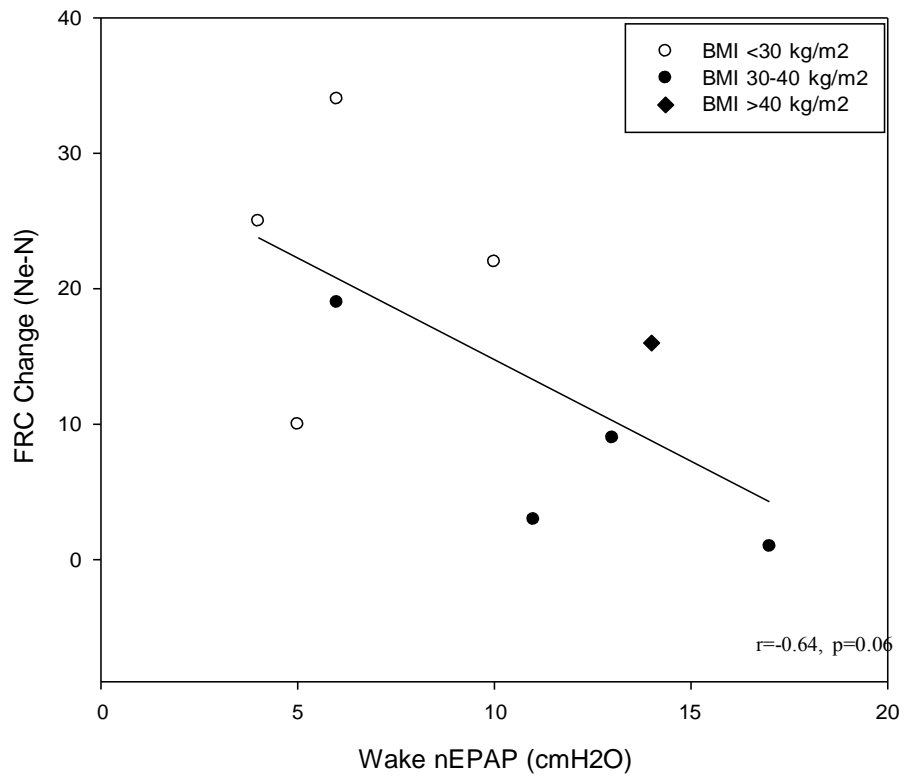


Figure 9



:

Table 1:

Subject #	Gender	Age yrs	BMI Kg/m <sup>2</sup>	RDI Diag /hr	RDI nEPAP /hr	Supine FRC L	P (awake) cmH <sub>2</sub> O	Lowest effective nEPAP Sleep cmH <sub>2</sub> O	End-tidal PCO <sub>2</sub> off		End-tidal PCO <sub>2</sub> on	
									Awake Sleep mmHg	Awake Sleep mmHg	Awake Sleep mmHg	Awake Sleep mmHg
1	F	36	26.2	15.2	2.3	1.7	5	2	39	43	45	45
2	F	33	36.6	17.9	3.9	--	6	8	37	--	--	--
3	F	53	33	28.9	5.1	--	11	8	48	50	59	59
4	M	56	38.5	33.8	18.9	2.96	17	19	46	44	46	46
5	M	41	51.2	35.6	2.9	1.65	14	10	43	--	47	45
6	M	62	27.3	38.6	14.8	2.45	10	8	34	35	48	49
7	M	32	37.5	17.7	23.5	1.9	13	8	38	45	46	57
8	M	41	47.9	69.9	58.9	2.1	--	6	44	48	46	51
9	M	30	25.9	4.1	--	2.59	6	--	35	38	36	--
10	M	36	25	7.2	3.4	3.03	4	3	33	47	51	48
MEAN		42	34.9	26.9	14.9	2.31	9.6	8	39.7	43.8	47.1	50
STDEV		10.6	8.8	18.2	17.3	0.5	4.3	4.6	5.3	5.1	6.0	5.0

--- Data Not Available

Table 2: FRC and US CSA at end expiration (MRI Units)

Sub	FRC				UA CSA –End Expiration (cm <sup>2</sup> )			
	N	Ne	M	Me	N	Ne	M	Me
1	30	40	30	30	3.47	2.03	3.33	2.48
2	43	62	44	45	0.99	2.53	2.83	3.67
3	42	45	43	45	2.03	3.38	1.44	3.33
4	36	37	36	36	1.54	1.39	1.19	1.94
5	24	40	24	29	2.08	4.32	2.53	3.42
6	43	65	41	42	2.53	2.33	2.23	2.58
7	16	25	16	16	0.94	4.32	1.89	5.16
8	32	45	32	34	1.14	1.64	1.69	2.33
9	33	67	35	40	1.99	3.33	2.73	3.52
10	40	65	40	42	1.39	1.54	1.39	1.49
Mean	33.90	49.10	34.10	35.90	1.81	2.68	2.12	2.99
SD	8.89	14.60	8.91	9.06	0.79	1.10	0.72	1.05

## References

1. Clausen J. Measurement of absolute lung volumes by imaging techniques. *Eur Respir J* 10: 2427-2431, 1997.
2. Colrain IM, Brooks S, and Black J. A pilot evaluation of a nasal expiratory resistance device for the treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 4: 426-433, 2008.
3. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, and Weinstein MD. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 5: 263-276, 2009.
4. Heinzer R, White DP, Malhotra A, Lo YL, Dover L, Stevenson KE, and Jordan AS. Effect of expiratory positive airway pressure on sleep disordered breathing. *Sleep* 31: 429-432, 2008.
5. Hugel DW, Martin RJ, Johnson B, and Hill P. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 56: 133-137, 1984.
6. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, and F QS. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules Terminology and Technical Specifications*. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine., 2007.
7. Jones RL, and Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 130: 827-833, 2006.
8. Lo YL, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A, Heinzer RC, Schory K, Dover L, Fogel RB, and White DP. Genioglossal muscle response to CO<sub>2</sub> stimulation during NREM sleep. *Sleep* 29: 470-477, 2006.
9. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, and Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *The Lancet* 365: 1046-1053.
10. Oliven A, Odeh M, and Gavriely N. Effect of hypercapnia on upper airway resistance and collapsibility in anesthetized dogs. *Respir Physiol* 75: 29-38, 1989.
11. Owens RL, Malhotra A, Eckert DJ, White DP, and Jordan AS. The influence of end-expiratory lung volume on measurements of pharyngeal collapsibility. *J Appl Physiol* 108: 445-451, 2010.
12. Patel AV HD, Masdeu MJ, Chen GM, Rapoport DM, Ayappa I. Predictors of response to a nasal expiratory resistor device and its potential mechanisms of action for treatment of Obstructive Sleep Apnea (OSA). *J Clin Sleep Med* 7: 13-22, 2011.
13. Powell NB. Contemporary surgery for obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2: 107-114, 2009.
14. Rosenthal L, Massie CA, Dolan DC, Loomas B, Kram J, and Hart RW. A Multicenter, Prospective Study of a Novel Nasal EPAP Device in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Efficacy and 30-Day Adherence. *J Clin Sleep Med* 5: 532-537., 2009.
15. Schweitzer PK CI, Rosenthal L, Berry RB, Rapoport DM, Walsh JK. Nasal EPAP Therapy for sleep apnea: estimation of treatment response. *Sleep* 34: A146, 2011.

16. Shi YX, Seto-Poon M, and Wheatley JR. Breathing route dependence of upper airway muscle activity during hyperpnea. *J Appl Physiol* 84: 1701-1706, 1998.
17. Shi YX, Seto-Poon M, and Wheatley JR. The breathing route dependence of ventilatory responses to hypercapnia and exercise is modulated by upper airway resistance. *Respirology* 4: 331-338, 1999.
18. Squier SB, Patil SP, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL, and Schwartz AR. Effect of end-expiratory lung volume on upper airway collapsibility in sleeping men and women. *J Appl Physiol* 109: 977-985, 2010.
19. Weaver TE, and Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 5: 173-178, 2008.
20. Xie A, Rankin F, Rutherford R, and Bradley TD. Effects of inhaled CO<sub>2</sub> and added dead space on idiopathic central sleep apnea. *Journal of Applied Physiology* 82: 918-926, 1997.
21. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, and Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ* 108: 246-249, 2009.

SUPPLEMENT:

Table S1: Tidal Volume, Frequency and Ventilation

Sub	Tidal Volume (MRI- arbitrary units)				Frequency Breaths/min				Ventilation TV x f (arbitrary Units)			
	N	Ne	M	Me	N	Ne	M	Me	N	Ne	M	Me
1	7	2.5	7	8	16	18	16	14	112	45	112	112
2	8	4	16	15	18	20	18	20	144	80	288	300
3	8	4	8	8	22	28	22	24	176	112	176	192
4	8	6	9	9	14	14	14	16	112	84	126	144
5	17	10	17	20	10	8	10	10	170	80	170	200
6	24	6	18	17	6	6	10	12	144	36	180	204
7	20	12	20	18	14	8	16	14	280	96	320	252
8	11	5	9	9	18	18	18	20	198	90	162	180
9	10	6	10	18	12	10	12	14	120	60	120	252
10	17	10	15	13	12	12	12	12	204	120	180	156
Mean	13.0		12.9	13.5	14.2	14.2	14.8	15.6	166.0	80.3	183.4	199.2
	0	6.55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SD	6.02	3.10	4.77	4.70	4.57	6.83	3.91	4.40	52.17	26.9	68.90	56.47
										9		

Table S2: Effect of Route of Breathing

Sub	M to N				UA % change at end expiration
	FRC % change	Tidal Volume % change in MRI units	Frequency change/min	Ventilation % change	
1	0.0%	0.0%	0	0.0	3.5%
2	-2.27%	-50.0%	0	-50.0	-65.7%
3	-2.3%	0.0%	0	0.0	41.9%
4	0.0%	-11.1%	0	-11.1	29.6%
5	0.0%	0.0%	0	0.0	-17.1%
6	4.9%	33.3%	4	-20.0	13.3%
7	0.0%	0.0%	2	-12.5	-49.6%
8	0.0%	22.2%	0	22.2	-30.7%
9	0.0%	13.3%	0	0.0	-2.3%
10	-5.7%	0.0%	0	13.3	-27.4%
Mean	-0.5	0.8	0.6	-5.81	-10.5
SD	2.7	22.1	1.3	19.76	34.1

Table S3: Consistency of Mouth breathing

Sub	M to Me				UA % change at end expiration
	FRC % change	Tidal Volume % change in MRI units	Frequency change/min	Ventilation % change	
1	0.0%	14.3%	-2	0.0%	-26.2%
2	2.3%	-6.2%	2	4.2%	28.5%
3	4.6%	0.0%	2	9.1%	132.5%
4	0.0%	0.0%	2	14.3%	64.8%
5	20.8%	17.6%	0	17.6%	36.2%
6	2.4%	-5.6%	2	13.3%	16.3%
7	0.0%	-10.0%	-2	-21.2%	170.5%
8	6.2%	0.0%	2	11.1%	39.6%
9	5.0%	-13.3%	0	-13.3%	7.1%
10	14.3%	80.0%	2	110.0%	29.3%
Mean	5.6%	7.7%	0.8	14.5%	49.8%
SD	6.9%	27.2%	1.7	35.8%	59.2%



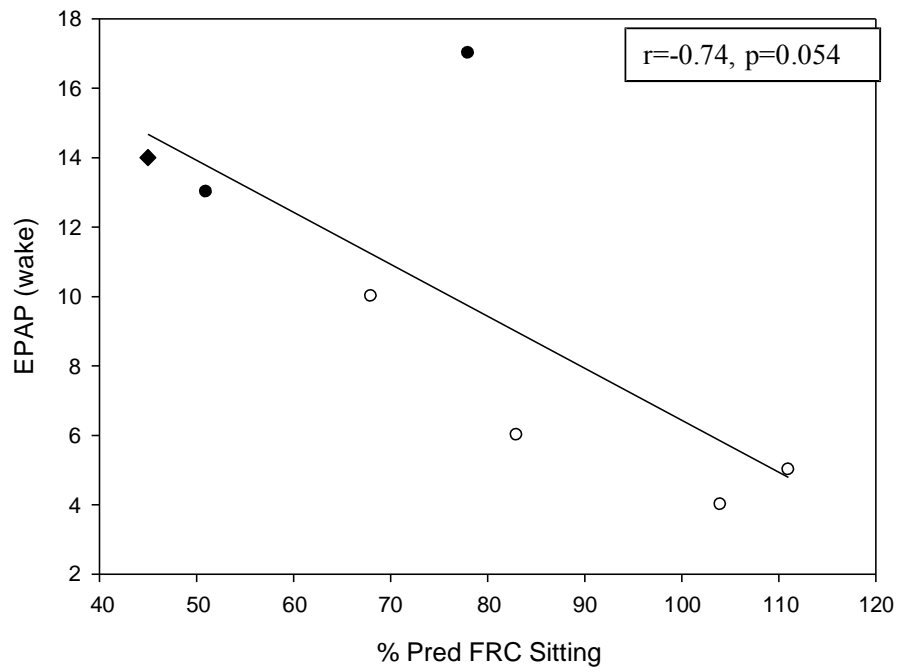
Table S4: Effect of nEPAP

Sub	N to Ne				UA % change at end expiration
	FRC % change	Tidal Volume % change in MRI units	Frequency change/min	Ventilation % change	
1	33.3%	-64.3%	2	-59.8%	-40.7%
2	44.2%	-50.0%	2	-44.4%	159.3%
3	7.1%	-50.0%	6	-36.4%	67.2%
4	2.8%	-25.0%	0	-25.0%	-8.7%
5	66.7%	-41.2%	-2	-52.9%	107.1%
6	51.2%	-75.0%	0	-75.0%	-8.8%
7	56.3%	-40.0%	-6	-65.7%	347.5%
8	40.6%	-54.5%	0	-54.5%	40.0%
9	62.5%	-41.2%	0	-41.2%	12.0%
10	103.0%	-40.0%	-2	-50.0%	68.9%
Mean	46.8%	-48.1%	0.00	-50.5%	74.4%
SD	29.2%	14.1%	3.13	14.6%	113.1%

Table S5: Effect of nEPAP judged by switching to mouth breathing while wearing the device

Sub	Me to Ne				UA % change at end expiration
	FRC % change	Tidal Volume % change in MRI units	Frequency change/min	Ventilation % change	
1	33.3%	-68.8%	-4	-59.8%	-16.8%
2	37.8%	-73.3%	0	-73.3%	-30.8%
3	0.0%	-50.0%	-4	-41.7%	2.0%
4	2.8%	-33.3%	2	-41.7%	-28.2%
5	37.9%	-50.0%	2	-60.0%	26.1%
6	54.8%	-64.7%	6	-82.4%	-11.1%
7	56.3%	-33.3%	6	-61.9%	-16.6%
8	32.4%	-44.4%	2	-50.0%	-30.5%
9	54.8%	-23.1%	0	-23.1%	2.2%
10	67.5%	-66.7%	4	-76.2%	-5.2%
Mean	37.7%	-50.8%	1.40	-57.0%	-10.9%
SD	22.4%	17.3%	3.53	18.2%	17.9%

Figure S1:



**ARTIGO 2** (será submetido à publicação)

**Variation of evening and morning levels of S100B e NSE is influenced by Parkinson's Disease Sleep Quality**

Braga CW<sup>a</sup>, Souza DOG<sup>b</sup>, Oses JP<sup>b</sup>, Schonwald SV<sup>c</sup>, Schumacher-Schuh AF<sup>c</sup>,  
Donis K<sup>a</sup>, Carvalho DZ<sup>a</sup>, Fagundes SC<sup>c</sup>, Rieder CRM<sup>c, e</sup>

<sup>a</sup>Postgraduate Program in Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>b</sup>Department of Biochemistry, ICBS, UFRGS

<sup>c</sup> Service of Neurology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), RS, Brazil

<sup>d</sup>Division of Pneumology, HCPA and Postgraduate Program in Pneumology, UFRGS

<sup>e</sup>Service of Neurology, Universidade Federal Ciências da Saúde de Porto Alegre

Abstract

Background: Sleep disorders are prevalent affect life quality of patients with. Sleep disordered breathing (SDB) are commonly found in these patients with Parkinson's Disease and may be related with poor quality of life. Previous publication have shown that patients with PD or SDB can demonstrate some level of brain damage and it can be expressed by elevated level of biochemical markers, such as S100B and neuron specific enolase (NSE) in peripheral blood.

Aim: The aim of this study was evaluate the influence of sleep disorders in the variation of S100B and NSE in PD.

Methods: We conducted one study involving overnight polysomnographic (PSG) evaluation, in patients with PD recruited from the specialized movement disorder outpatient clinic in a tertiary referral center (University Hospital in South of Brazil). All patients underwent an overnight PSG study and were submitted to tests to evaluate the disease stage and presence of sleep disorders. Two blood samples were collected, one before sleep night and in the next morning.

Results: A total of 17 PD patients were evaluated. Multivariate analysis revealed a significant correlation between rise in S100B and poor sleep quality measured by Pittsburg Sleep Quality Index.

The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared no competing interests.

Corresponding author. Tel.: C55-51-33168520; fax: C55-51-32225885.

E-mail address: carlosrieder@terra.com.br (C.R.M. Rieder).

1 Phone:C55-51-33165557; fax:C55-51-33165540.

## Introduction

Although PD is defined as a motor dysfunction disease, PD is also characterized by a range of non-motor features such as dementia, psychiatric problems, autonomic dysfunction, and sleep disorders. Non-motor features are recognized as major sources of disability and impaired quality of life for PD patients<sup>1</sup>.

Sleep in Parkinson's disease (PD) often has poor quality with low sleep efficiency and high sleep fragmentation. Nocturnal akinesia, periodic leg movements, hallucinations and rapid eye movement (REM) behavior sleep disorder are all postulated causes. It has also been assumed that obstructive sleep apnea (OSA) may have a negative impact on sleep quality in PD<sup>2</sup>.

Sleep problems are reported in 74–98% of PD patients, usually with an early onset in the course of the disease<sup>3</sup>. Recent studies of PD suggest high prevalence of a treatable sleep disorder problem, the sleep-disordered breathing (SDB)<sup>4</sup>. Upper airway anatomy alone may not explain SDB in PD. Upper airway patency, for example, is regulated by serotonergic neurons, which are known to degenerate in PD<sup>5</sup>. Alternative explanations for SDB in PD could include impairment on respiratory muscle coordination or autonomic dysregulation<sup>6 7</sup>.

S100B is a calcium binding protein mostly produced and released by astrocytes in the central nervous system (CNS)<sup>8</sup>. It has intracellular functions, like modulation of cytoskeleton proteins and regulation of cellular cycles, and extracellular functions, which are dependent on concentration. At nanomolar concentrations, S100B has neurotrophic and gliotrophic actions, possibly having important roles in normal CNS development and recovery after injury. At

micromolar concentrations, it may be toxic, producing neuronal and glial cell death by apoptosis<sup>9</sup>. Considering its prevalence in the CNS, several studies have been performed aimed at investigating its potential role as a peripheral biochemical marker of neuronal injury, possibly involving reactive gliosis, astrocytic death and/or bloodbrain-barrier dysfunction<sup>10</sup>. Elevated cerebrospinal fluid (CSF) or serum S100B levels were found in several acute and chronic brain pathologies, including traumatic brain injury<sup>11 12</sup>, stroke<sup>13</sup>, Alzheimer's disease<sup>14</sup>,schizophrenia<sup>15</sup>, HTLV-I associated myelopathy<sup>16</sup> and systemic lupus erythematosus<sup>17</sup>. Of note, immunohistochemical studies in mice have shown that the expression of S100B protein is increased in glial cells after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) treatment, a neurotoxin known to cause parkinsonism in humans and primates<sup>18</sup>.

The neuron-specific enolase (NSE) is a cytoplasmatic glycolytic enzyme, whose isoform  $\alpha$  is found in neurons, as well as in cells with neuroendocrine differentiation. Since NSE is not physiologically secreted, an increase of its serum and CSF levels is considered a marker of damage to neuronal cells, as reported in traumatic brain injury<sup>12</sup>, stroke<sup>19</sup> and seizures<sup>20</sup>.

Taken together, NSE and S100B protein could be considered, respectively, neuronal and glial peripheral markers of CNS pathologies<sup>21</sup>.

In a previous study, it was studied S100B and NSE serum levels in patients with PD to evaluate their potential use as peripheral markers of this disease. It was found that serum S100B levels correlated significantly with the H&Y and the ADL scales, indicating that the severity of the disease was associated with the levels of S100B<sup>22</sup>. The relationship of S100B and sleep disorders present in PD were not evaluated.

It was reported that serum S100B levels is elevated in patients with Obstructive Sleep Apnea (OSA) compared to control subjects, which suggests an application of this protein as a peripheral marker of brain impairment in OSA<sup>23</sup>.

The aim of the present study was to evaluate if the sleep disturbances in PD are associated with S100B and NSE changes.

## **Methods**

### **Patients**

A total of 18 subjects, with no gender or age restriction, diagnosed with idiopathic PD and not treated for SDB were selected. One male subject dropped off before the sleep study. The PD cases were recruited from the specialized movement disorder outpatient clinic from a tertiary university hospital. Drugs and comorbidities were controlled.

Written informed consent was taken from all study participants. The study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Ethics Board Review.

### **Data collection and assessment**

Serum was collected from 17 patients with PD from the Movement Disorders Clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Evening and morning blood samples (3 ml) were collected without anticoagulant from PD patients and were frozen at -70 C until be analyzed. Patients were examined by a neurologist and were diagnosed as having probable PD using as criteria the presence of three

of four cardinal features (rest tremor, muscle rigidity, bradykinesia and asymmetric onset) and no alternative explanations for the findings<sup>24</sup>.

All 17 subjects provided demographic data and completed a questionnaire screening for symptoms of sleep related disorders (insomnia, daytime sleepiness, obstructive sleep apnea, narcolepsy, restless legs syndrome and other sleep related movement disorders). Height, weight and neck circumference were measured. The body mass index (BMI) was calculated for each subject (except one because his weight data was missed) and Mallampati Classification was observed and classified to evaluate upper airway.

All patients underwent the Mini-Mental Status examination of Folstein<sup>25</sup> and patients with a score < 24 points were excluded.

Patients provided information on their disease duration and use of medications. The clinical stage of PD was evaluated according to the classification of Hoehn and Yahr (H&Y)<sup>26 27</sup>, in which higher values represent bilateral disease and higher impairment of balance; and the Schwab and England Activities of Daily Living (ADL) scale, in which smaller values correspond to higher degree of dependence.

PD symptoms were evaluated using Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)<sup>28</sup>.

The UPDRS is made up of the following sections: Part I: evaluation of Mentation, behavior, and mood; Part II: self evaluation of the activities of daily life (ADLs) including speech, swallowing, handwriting, dressing, hygiene, falling, salivating, turning in bed, walking, cutting food; Part III: clinician-scored motor evaluation.



Sleep quality perception was assessed Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI- BR) <sup>36</sup> while excessive daytime somnolence was assessed using the Epworth Sleepiness Scale (ESS- BR), with a score of 10 indicating abnormal daytime sleepiness<sup>29</sup>. In addition patients completed the Brazilian Version of the Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-BR) <sup>30</sup>.

Depressive symptoms were controlled with the Beck Depression Inventory (BDI) <sup>31</sup>.

#### Polysomnographic study

Overnight PSG was performed with a digital sleep system (Nihon-Kohden- Japan) using the international 10–20 electrode placement for recording C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1 electroencephalogram (EEG), electrooculogram (EOG), chin electromyogram (EMG), electrocardiogram (ECG), respiratory effort (from thoracic and abdominal respiratory movements), oximetry, body position, airflow (nasal pressure transducer and thermistor), snoring sound, pulse rate and limb movement channels. Thresholds for abnormal sleep parameters were obtained from the 2nd edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2, 2005) PSG scoring followed the Rechtschaffen and Kales scoring rules (1968).

#### Sleep disordered breathing

Sleep disordered breathing (SDB) was defined as an apnea/hypopnea index (AHI) of 5/hr and above. Severity of SDB was classified as mild (AHI 5–15/hr), moderate (AHI 15.1–30/hr) or severe (AHI >30/hr).

Periodic limb movements of sleep (PLMS)

Significant PLMS was defined as a periodic limb movement index (PLMI) exceeding 15/hr.

REM sleep behavior disorder (RBD)

RBD was defined as the presence of REM sleep without atonia (RWA) (excessive sustained or intermittent muscle activity on chin EMG, or excessive phasic twitching on chin or limb EMG during REM sleep) with a history of injurious, potentially injurious or disruptive behaviour associated with sleep and/or documentation of abnormal behaviors observed on time synchronized infrared video recording during those periods of RWA.

S100B protein

A quantitative monoclonal two-site immunoluminometric assay LIA-mat Sangtec 100 (BYK-Sangtec, Germany), was used for measuring S100B in all patients. It is composed of three monoclonal antibodies specific to subunit B of S100 and a tracer antibody, which is bound to isoluminol. Oxidation of isoluminol is started by injection of an alkaline peroxide solution and catalyst solution. The immunological reaction is detected by light reaction<sup>32</sup>

NSE

The NSE serum levels were evaluated in by electrochemiluminescence assay ECLIA (Roche Diagnostics, USA). This is a quantitative method that uses a monoclonal antibody specific for NSE and labeled with a ruthenium complex which produces light emission.

#### Statistical analysis

For univariate analysis, the Mann-Whitney U test was used to compare continuous/ordinal variables and Fisher's exact test to compare frequencies. Serum samples from normal individuals, matched for age and sex, were used only to quantitate S100B and NSE as a comparative technique. Univariate correlation between variables was performed using the Spearman rank correlation. Multivariate analysis was performed using stepwise multiple linear regression (for continuous dependent variables) and logistic regression (for binary dependent variables). Delta protein were the difference of morning and night levels. Delta correlation with other parameters was done by Spearman test. The threshold for significance was set at  $p,0.05$ . Analyses were performed using the SPSS Statistics (version 17.0; Chicago: SPSS Inc) software.

## Results

### Demographics

Table 1 shows the sample characteristics. The mean patients age was 61.9 (SD=11.6) years (12 female and 5 male). The mean BMI was 27.25 kg/m<sup>2</sup> (SD=5.78). The mean neck circumference was 35.53cm (SD=3.52) and abdominal circumference was 96.86cm (SD=21.47). The mean disease duration was 7.88 (SD=3.6) years and AHI  $\geq$ 5 (OSA) was 35.3%.

The median modified Hoehn & Yahr (H&Y) stage was 2.44 and the mean motor UPDRS score was 53.47 (SD=21.78).

The mean levodopa equivalent daily dose (LEDD) was 814.70mg/day. Five patients were taking only levodopa and 12 were on levodopa associated to dopamine agonists.

Hypertension was present in 10 patients, dislipidemia in 5 and diabetes mellitus in 2.

### **S100B and S100B variation**

There was no statistically significant difference between S100B serum levels of PD and controls samples (Fig 1).

In PD, S100B levels did not correlate with age, time of disease or age of onset of disease. There was no difference between genders.

The levels of morning S100B correlated positively to total UPDRS ( $r=+0.531$ ;  $P=0.034$ ) (Fig 2) and HY ( $r=+0.551$ ;  $P=0.022$ ) (Fig 5). Both scores increase with the severity of PD. When UPDRS was analysed by section, Part I (evaluation of Mentation, behavior, and mood), ( $r=+0.547$ ;  $P=0.023$ ) and Part II (evaluation of the activities of daily life) ( $r=+0.542$ ;  $P=0.025$ ) were correlated

with S100B(day) levels. The motor evaluation (UPDRS Part III) were not correlated with S100 levels ( $r= +0.328$ ;  $P=0.214$ ).

There was no significant S100B variation (difference from morning to evening levels or delta of S100B).

Considering PSG parameters there was a correlation between the morning S100B levels and spontaneous arousal index ( $r= -0.504$ ;  $P=0.039$ ).

Regarding sleep quality scales, the morning S100B levels was correlated to PSQI total ( $r= 0.620$ ;  $P=0.008$ ) (Fig 3) and PSQI efficiency ( $r= 0.526$ ;  $P=0.03$ ) (Fig 4). When the S100B delta was analyzed a correlation was observed with PSQI total score ( $r= +0.509$ ;  $P=0.037$ ) (Fig 3). There was no correlation with Epworth Sleepiness Scale (ESS) ( $r= 0.345$ ;  $P=0.175$ ) or PDSS ( $r=-0.387$ ;  $p=0.125$ ).

### **NSE and NSE variation**

There was either no statistically significant difference between NSE serum levels of PD and controls samples. NSE levels did not correlate with age, gender, time of disease, age of onset of disease. There were no correlation between NSE and PD severity evaluated by H&Y scale, ADL and UPDRS scale.

In polysomnographic analysis both morning NSE and NSE delta were correlated positively to spontaneous arousals index, respectively ( $r= +0.528$ ;  $P=0.035$ ) ( $r= +0.585$ ;  $P=0.017$ ). There were no correlations of NSE levels and sleep quality evaluated by PSQI ( $r= -0.116$ ;  $P=0.657$ ), PDSS ( $r= +0.167$ ;  $P=0.523$ ), and Epworth Sleepiness Scale (ESS) ( $r= -0.227$ ;  $P=0.381$ ).

NSE correlated positively to depression ( $r = -0.634$ ;  $P = 0.006$ ) and anxiety ( $r = -0.512$ ;  $P = 0.035$ ).

## **DISCUSSION**

In our study there was no significant difference between serum levels of S100B and NSE when comparing groups of patients and controls. This result is in accordance with previous study<sup>22</sup>. No correlations of NSE levels with time of disease, age and gender was found. However, serum S100B levels correlated significantly with the H&Y and the UPDRS scale.

UPDRS scale was designed to assess signs and symptoms of PD. It includes a historical report of mental functioning (UPDRS I) and activities of daily living or ADL (UPDRS II) obtained by questioning the patient and a clinician motor examination (UPDRS III). We have found a correlation between S100B and UPDRS indicating that the severity of the disease was associated with the levels of S100B. When an analysis was performed in the subgroups of UPDRS the significance was observed in UPDRS I and II but not UPDRS III reflecting that the correlation between UPDRS and S100B was not necessarily related with motor symptoms and that non motor symptoms may be related to that.

Non-motor symptoms have, as a whole, a greater impact on health-related quality of life than motor symptoms. Non-motor symptoms progression contributes importantly to quality of life decline in patients with PD<sup>33</sup>.

Sleep disturbances are one of the most common of the non-motor complications PD and increase in frequency with advancing disease. The causes of sleep disturbance in PD are numerous, and many patients may have

several factors that contribute. Sleep disturbances measured using the Epworth Sleepiness Scale (ESS) and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) are significantly correlated with PD quality of life. In a study depression, anxiety, disease duration were also significantly related to worse quality of life, in the linear regression analysis, PSQI was the most important contributor<sup>37 38</sup>.

Many sleep disorders such periodic leg movements, hallucinations, rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder, nocturnal akinesia, and sleep apnea syndrome are related to negative impact on sleep quality in PD<sup>39</sup>.

S100B and NSE were studied in some sleep disorders. S100 was found increased in patients with obstructive sleep apnea syndrome compared to control subjects, which suggests an application of this protein as a peripheral marker of brain impairment in sleep apnea<sup>23</sup>.

If this is a protective response or just a biomarker of the insult is not know. S100B has neurotrophic and gliotrophic actions, possibly having important roles in normal CNS recovery after injury. In the present study we compare S100 and NSE levels during the evening and morning. We hypothesized that sleep disorders could cause changes in those protein levels in PD patients.

In the present study were applied the PDSS and PSQI that are recommended scales for rating overall sleep problems to screen and to measure severity in PD. For rating daytime sleepiness to screen and to measure severity was applied the ESS<sup>35</sup>.

We observed that there is a correlation between S100B variation (difference from morning to evening levels or delta of S100B) and PSQI scale. Patients with worst sleep quality presented higher increased in S100 levels.

Morning levels of S100 were also correlated with PDSS scores, being the higher levels observed in worst PDSS.

When the PSG parameters were analyzed, no correlation with S100B variations was observed. Regarding PSG parameters the only correlation found was between the morning S100B levels and the spontaneous arousal index.

Regarding NSE levels a neuronal biomarker the same did not correlate with age, gender, time of disease and age of onset of disease. Different from S100 there were no correlation between NSE and PD severity evaluated by H&Y scale, ADL and UPDRS scale. No correlations of NSE levels and sleep quality evaluated by PSQI, PDSS, and ESS was observed. The only association observed was with spontaneous arousals index.

Sleep quality represents a complex phenomenon that is difficult to define and measure objectively. It includes quantitative aspects of sleep, such as sleep duration, sleep latency, or number of arousals, as well as more purely subjective aspects, such as “depth” or “restfulness” of sleep<sup>36</sup>.

These results suggest that sleep disorders in PD patients that causes reduction in sleep quality are producing an increase in S100 observed through the night. The authors speculate that PD patients – may have some insults during the night that trigger a S100B response.



**Table 1**

## Subject Demographics

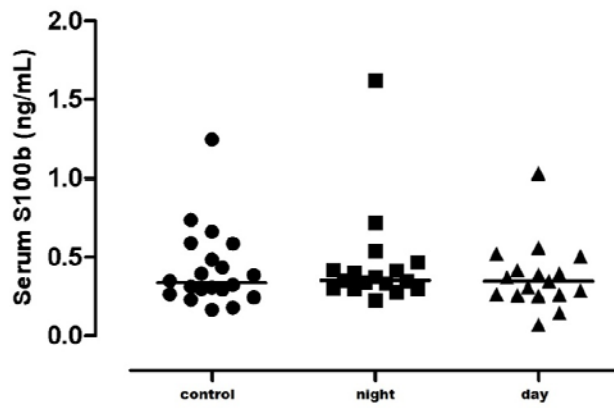
<b>Demographics</b>	<b>DP (N= 17)</b>
Age (years)	61.9 ± 11.6 [42, 83]
<b>Gender</b>	
Male	12 (27.80%)
Female	5 (72.20%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.25 ± 5.78 [19, 44]
AHI≥5(OSA)	29.40%
Epworth>10	29.40%
Neck circumference (cm)	35.53 ± 3.52 [31, 43]
Hypertension	58.80%
Hyperlipidemia	29.40%
Diabetes mellitus	11.80%
Use of a benzodiazepine	23.50%
<b>Characteristics of PD patients</b>	
Disease duration (years)	7.88 ± 3.60 [2, 15]
Modified Hoehn & Yahr stage	2.44 ± 0.76 [1.5,2.5]
mUPDRS	53.47 ± 21.78 [29,123]
<b>Medications</b>	
Levodopa equivalent daily dose (mg/day)	814.7 ± 373.5 [375,1500]
Levodopa	
DA	
Levodopa only	29.40%
DA only	0%
Levodopa and DA	70.60%
Neither levodopa nor DA	0%

BMI: body mass index, DA: dopamine agonist.

All continuous values were expressed as mean ± SD [min, max] except for Hoehn & Yahr stage of P was expressed as median [min, max].

**Figura 1**

Comparative S100B and controls



Serum S100b: levels of S100B

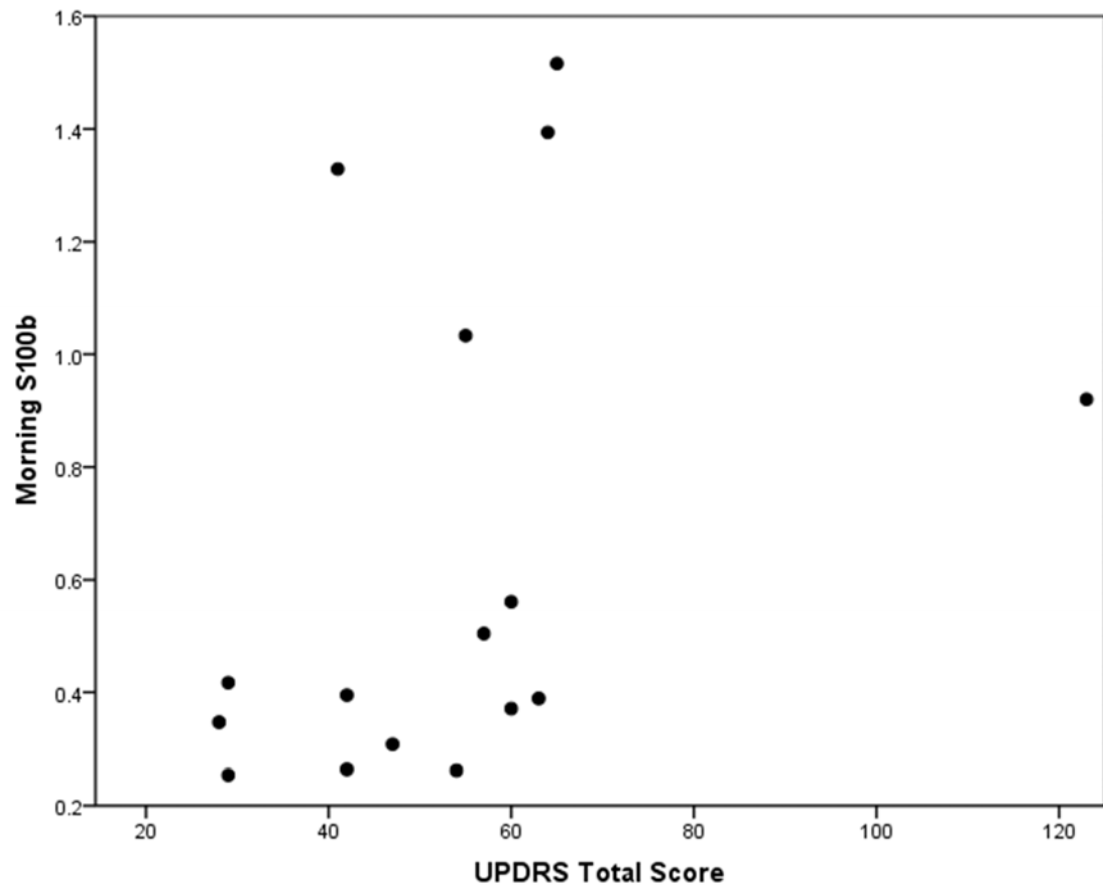
Control: matched by age and sex

Night: S100B night, before sleep study

Day: s100B day, after sleep study

**Figura 2**

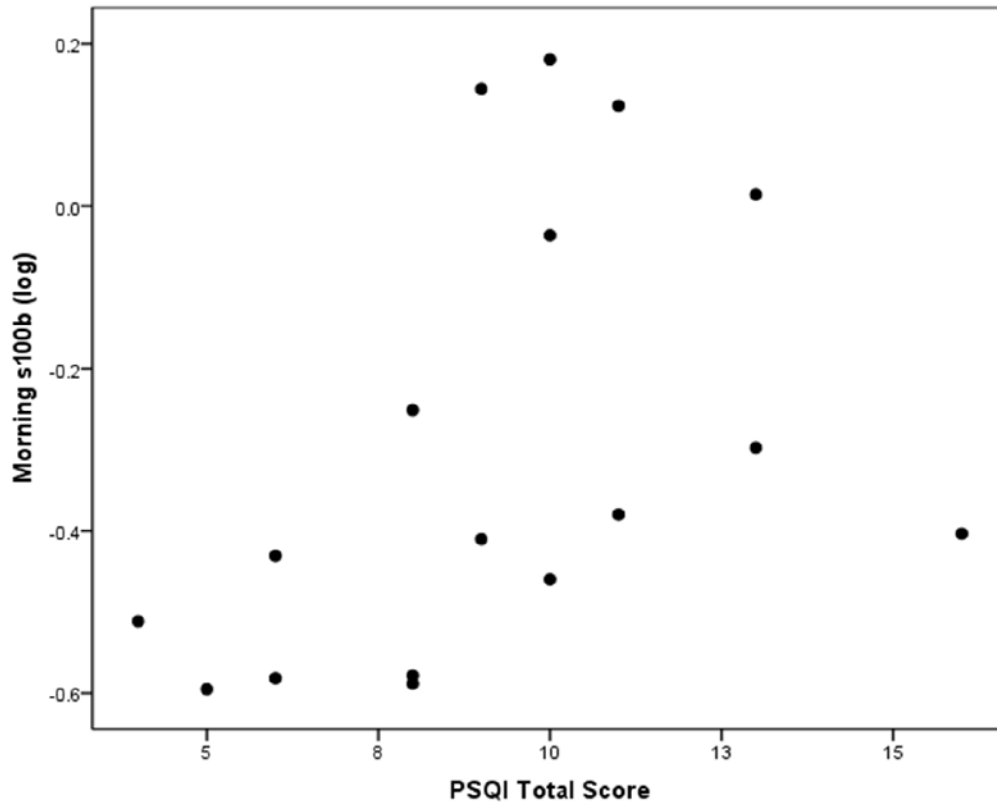
**S100B and UPDRS**



Morning S100B (log): variation of S100B from night to morning  
UPDRS: represents gravity of DP.

**Figura 3**

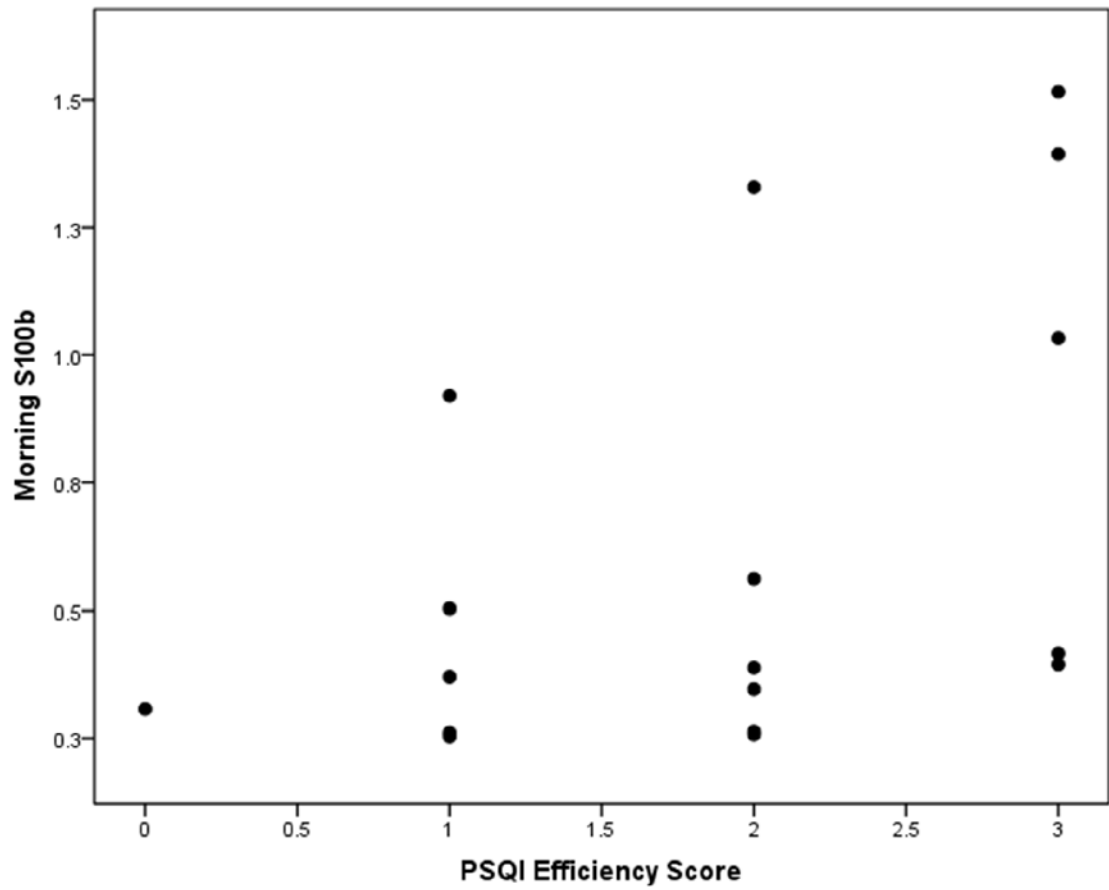
**S100B and PSQI<sub>total</sub>**



Morning S100B: S100B in the morning after sleep study  
PSQI Total Score: represents total sleep quality perception

Figura 4

S100B and PSQI<sub>efficiency</sub>

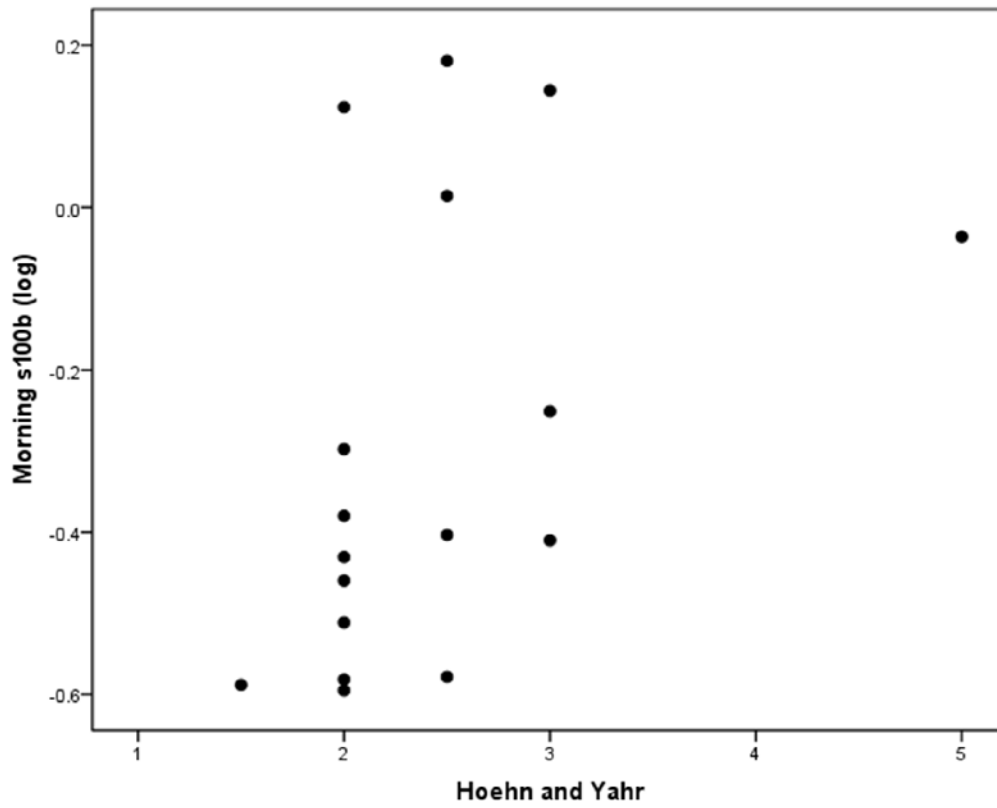


Morning S100B: S100B in the morning after sleep study

PSQI Efficiency Score: represents sleep efficiency quality perception

**Figura 5**

S100B and Hoehn & Yahr



Morning S100B: S100B in the morning after sleep study

Hoehn & Yahr: represents clinical stage of PD (higher values represent bilateral disease and higher impairment of balance).

## References

1. Pal PK, Thennarsu K, Fleming J, Schulzer M, Brown T, Calne SM. Nocturnal sleep disturbances and daytime dysfunction in patients with Parkinson's disease and in their caregivers. *Parkinsonism Rel Disord.* 2004; 10:157–168.
2. Apps MCP, Sheaff PC, Ingram DA, Kenard C, Dement DW. Respiration and sleep in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1240 –1243.
3. Garcia-Borreguero D, Larosa O, Bravo M. Parkinson's disease and sleep. *Sleep Med Rev.* 2003; 7:115–129. [PubMed: 12628213]
4. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houetto JL, et al. Parkinson's disease and sleepiness. An integral part of PD. *Neurology* 2002;58:1019 – 1024.
5. Kish SJ. Biochemistry of Parkinson's disease: is a brain serotonergic deficiency a characteristic of idiopathic Parkinson's disease? *Adv Neuro.* 2003; 91:39–49.
6. Schiermeier S, Schäfer D, Schäfer T, Greulich W, Schläfke. Breathing and locomotion in patients with Parkinson's disease. *Eur J Physiol.* 2001; 443:67–71.

7. Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2003; 24:S32–S34. [PubMed: 12774210]
8. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33(7):637–68.
- 9 Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995;37(4):417–29.
10. Marchi N, Rasmussen P, Kapural M, Fazio V, Kight K, Mayberg MR, Kanner A, Ayumar B, Ibensi B, Cavaglia M, Janigro D. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. *Restor Neurol Neurosci* 2003;21(3–4):109–21.
11. Ingebrigtsen T, Waterloo K, Jacobsen EA, Langbakk B, Romner B. Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioural outcome. *Neurosurgery* 1999;45:468–75.
12. Herrmann M, Curio N, Jost S, Wunderlich MT, Synowitz H, Wallesch CW. Protein S-100B and neuron specific enolase as early neurobiochemical markers of the severity of traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci* 1999;14(2–3):109–14.



13. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioural outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999;30:1190–5.
14. Sheng JG, Mrak RE, Rovnaghi C, Kozłowska E, Van Eldik LJ, Griffin WS. Human brain S100B and S100B mRNA expression increases with age: pathogenic implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996;17:359–63.
15. Lara DR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Portela LVC, Gonçalves CA, Fonseca M, Hauck S, Souza DO. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J Psychiatr Res* 2001;35:11–14.
16. Walz R, Portela LVC, Tort ABL, Neto EC, Fernandes LN, Gonçalves CA, Souza DO. Serum S100B levels in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology* 2000;54:2021–2.
17. Portela LV, Brenol JC, Walz R, Bianchin M, Tort AB, Canabarro UP, Beheregaray S, Marasca JA, Xavier RM, Neto EC, Gonçalves CA, Souza DO. Serum S100B levels in patients with lupus erythematosus: preliminary observation. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:164–6.

18. Muramatsu Y, Kurosaki R, Watanabe H, Michimata M, Matsubara M, Imai Y, Araki T. Expression of S-100 protein is related to neuronal damage in MPTP-treated mice. *Glia* 2003;42(3):307–13.
19. Persson L, Handemark HG, Gustafsson J, Rundstrom G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pahlman S. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987;18:911–8.
20. Rabinowicz AL, Correale J, Boutros RB, Couldwell WT, Henderson CW, DeGiorgio CM. Neuron-specific enolase is increased after single seizures during inpatient video/EEG monitoring. *Epilepsia* 1996;37(2):122–5.
21. Walz R, Portela LV, Tort AB, et al. Serum S100B levels in patients with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology* 2000;54(10):2021–9.
22. Schaf DV, Tort AB, Fricke D, Schestatsky P, Portela LV, Souza DO, Rieder CR. S100B and NSE serum levels in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005 Jan;11(1):39-43.
23. Braga CW, Martinez D, Wofchuk S, Portela LV, Souza DO. S100B and NSE serum levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2006 Aug; 7(5):431-5. Epub 2006 Jun 5.

24. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:33–9.
25. Folstein MF, Folstein S, Mchugh PR. Mini-mental state: a practical method for measuring the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975;12:189–98.
26. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967;17:427–42.
27. Schwab RS, England AC. In: Gillingham FJ, Donaldson MC, editors. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. Third Symposium on Parkinson's Disease. Edinburgh, UK: Livingstone; 1969. p. 152–7.
28. Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. Recent developments in Parkinson's Disease. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p. 153–63.
29. Bertolazi AN, Fagundes SC, Perin C, Schonwald SV, John AB, Miozzo I, et al. Validation of the Epworth Sleepiness Scale in the Brazilian Portuguese language. *Sleep* 2008;31:A347.

30. Margis R, Donis K, Schönwald SV, Fagundes SC, Monte T, Martín-Martínez P, Chaudhuri KR, Kapczinski F, Rieder CR. Parkinsonism Relat Disord. 2009 Aug;15(7):495-9.
31. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck depression inventory and the State-Trait anxiety inventory in Brazilian subjects. Braz J Med Biol Res 1996;29:453-7.
33. Portela LV, Tort AB, Schaf DV, Ribeiro L, Nora DB, Walz R, Rotta LN, Silva CT, Busnello JV, Kapczinski F, Goncalves CA, Souza DO. The serum S100B concentration is age dependent. Clin Chem 2002;48(6 Pt 1):950-2
- 33.. Martínez-Martin P, Rodríguez-Blázquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 2011 Feb 15;26(3):399-406.
34. Havlikova E, van Dijk JP, Nagyova I, Rosenberger J, Middel B, Dubayova T, Gdovinova Z, Groothoff JW. The impact of sleep and mood disorders on quality of life in Parkinson's disease patients. J Neurol. 2011 Dec;258(12):2222-9.
35. Högl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B, Trenkwalder C, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Schrag A, Goetz CG. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. Mov Disord. 2010 Dec 15;25(16):2704-16

36. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):193-213.
37. Erro R, Pappatà S, Amboni M, Vicidomini C, Longo K, Santangelo G, Picillo M, Vitale C, Moccia M, Giordano F, Brunetti A, Pellecchia MT, Salvatore M, Barone P. Anxiety is associated with striatal dopamine transporter availability in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jul 11
38. Yang S, Sajatovic M, Walter BL. Psychosocial interventions for depression and anxiety in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2012 Jun;25(2):113-21.
39. Lyons KE, Pahwa R. The impact and management of nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Am J Manag Care.* 2011 Oct;17 Suppl 12:S308-14. Review.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A intenção deste estudo foi, através do exame de ressonância magnética, visualizar as vias aéreas superior e inferior, durante a aplicação de pressão expiratória positiva nasal, e, desta forma, compreender o mecanismo de funcionamento deste dispositivo. Trata-se de uma técnica não invasiva de RM para estimar a capacidade residual funcional e a medida da área transversal da via aérea superior durante múltiplos ciclos respiratórios, com o objetivo de avaliar o efeito da aplicação de pressão expiratória positiva nasal.

Devido às dificuldades técnicas para realizarmos o exame de RM durante o sono, realizamos com os pacientes acordados e respondendo a comandos verbais. Entretanto, reconhecemos a importância de examinar estes efeitos durante o sono para confirmar que os efeitos encontrados são, de fato, os responsáveis pela melhoria do distúrbio respiratório quando em utilização do Provent nasal.

O presente estudo demonstrou que significativa hiperinflação (aumento do volume pulmonar no final da expiração) ocorre durante a respiração através do dispositivo nEPAP. Juntamente com esse efeito, parece haver uma tendência à dilatação da via aérea superior durante a expiração e essa dilatação parece manter-se no início da inspiração, mostrando um segundo mecanismo para reduzir o colapso da via aérea superior em pacientes com distúrbio respiratório do sono.

Finalmente, encontramos significativa hipoventilação e um aumento no PCO<sub>2</sub> durante a respiração através do nEPAP na vigília, que pode ocorrer durante o sono. Então, os três mecanismos de ação demonstrados podem

explicar como o dispositivo nEPAP melhora o distúrbio respiratório do sono em determinados pacientes.

Como já mencionamos neste trabalho, a SAHOS é uma patologia prevalente, com alta morbidade e mortalidade associadas, que ocasiona consequências e sintomas neurológicos, cognitivos e comportamentais.

O CPAP é o tratamento de escolha para os casos moderados e graves, mas não é acessível a todos os doentes e, quando acessível, nem sempre bem tolerado. Estudos mostram que o uso contínuo do CPAP pode diminuir a capacidade de manter a patência da via aérea superior<sup>60</sup>. Como a pressão ocasionada pelo nEPAP é gerado pelo próprio paciente, não haveria este efeito indesejado ocasionado pelo CPAP.

Por estas razões, consideramos de extrema relevância o estudo de uma alternativa de tratamento para a apneia do sono.

## Apêndice

O protocolo desenvolvido no Brasil está sendo apresentado na forma de apêndice.

Estudamos dezessete pacientes, de ambos os sexos, entre 42 e 83 anos de idade, com queixas de distúrbio do sono, diagnosticados com Doença de Parkinson e não tratados para Distúrbio Respiratório do Sono, selecionados no ambulatório de distúrbios do movimento do HCPA. Realizamos polissonografia e coleta de sangue na noite anterior e na manhã seguinte ao exame e analisamos os níveis da S100B e da Enolase (NSE) antes e depois do sono. Utilizamos escalas e questionários para avaliar a gravidade da Doença de Parkinson e a qualidade do sono.

Encontramos uma correlação positiva significativa tanto do aumento da S100B com os indicadores de severidade da DP (UPDRS e HY) quanto com a piora da qualidade do sono (Pittsburgh Sleep Quality Index). Também observamos uma correlação positiva do aumento da S100B com o índice de despertares espontâneos.

Referente ao NSE, encontramos também uma correlação positiva do seu aumento com um maior índice de despertares espontâneos.

Estes achados sugerem que os distúrbios do sono na DP causam uma piora na qualidade do sono e estão ocasionando um aumento da S100B observado durante a noite. Considerando este contexto podemos dizer que os



pacientes com DP estão sofrendo algum grau de dano cerebral durante a noite manifesto pelo aumento da S100B.

Para este estudo referente a DP o marco teórico é o seguinte:

Os distúrbios do sono são frequentes na doença de Parkinson e estudos prévios mostram uma alta prevalência de apneia do sono na DP<sup>40</sup>.

Os biomarcadores podem ser úteis como indicadores de gravidade e prognóstico de determinadas doenças. A proteína S100b vem sendo amplamente estudada em patologias agudas e crônicas que supostamente evoluem com algum grau de comprometimento cerebral<sup>43-49</sup>. Publicações anteriores revelam o seu aumento tanto na DP<sup>2</sup> como na SAHOS<sup>1</sup>.

Nós estudamos o comportamento da S100B e NSE na DP correlacionada com a qualidade do sono destes pacientes e a incidência de SAHOS.

Sabemos que a boa qualidade de sono determina a boa qualidade de vida. Os pacientes com apneia do sono acordam cansados e com dificuldade de raciocínio e motivação para desempenhar suas atividades durante o dia. A SAHOS é uma patologia frequente, ainda subdiagnosticada, que acarreta uma série de consequências físicas e neuropsíquicas como já foi mencionado.

A Doença de Parkinson é também frequente na população em geral e, da mesma forma que a SAHOS, determina limitação e sofrimento aos seus portadores.

Portanto, Síndrome de Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono e Doença de Parkinson associadas podem determinar uma piora significativa da qualidade de sono e, conseqüentemente, da vida dos pacientes.

Por estas razões consideramos importante correlacionar estas doenças através da análise de marcadores de lesão cerebral. A identificação de marcadores que pudessem refletir a gravidade da SAHOS e ou dos distúrbios do sono na DP seria de alta relevância clínica.

Objetivos:

1. Verificar a correlação entre a presença de SAHOS em pacientes com Doença de Parkinson e os níveis de S100b e NSE antes e depois do sono.
2. Estudar a correlação de parâmetros neurofisiológicos, através da polissonografia, em pacientes com Parkinson, com os níveis de S100B e NSE antes e depois do sono.
3. Correlacionar a qualidade do sono dos pacientes parkinsonianos com os níveis de S100B e NSE antes e depois do sono.

Embora não tenhamos observado diferença significativa nos níveis de S100B e NSE quando comparados aos controles, observamos uma correlação importante da S100B com a gravidade dos sintomas do Parkinson, tanto motores quanto não motores, verificados pelas escalas UPDRS e H&Y. Esta correlação indica que a severidade da DP esteve associada aos níveis de S100B.

A progressão dos sintomas não motores da DP contribui fortemente para o declínio da qualidade de vida destes pacientes. E os distúrbios do sono são

complicações não-motoras comuns na DP. Aumentam com a progressão da doença e estão fortemente relacionados à qualidade de vida na DP. Estudos prévios já citados indicam a depressão, a ansiedade, a duração da doença e os distúrbios do sono como fatores complicadores também associadas à piora da qualidade de vida na DP.

S100B e NSE foram estudadas em alguns distúrbios do sono. S100B aumentou em pacientes com apneia do sono quando comparada a controles, sugerindo que esta proteína possa ser um marcador periférico de dano neuronal na apneia do sono. Se esta é uma resposta protetora da S100B ou uma marca de insulto não sabemos. Sabemos que a proteína S100B tem ação neurotrófica e gliotrófica, tendo, possivelmente um importante papel na recuperação do SNS após uma injúria.

Nós observamos uma correlação da variação dos níveis da S100B (diferença da noite para a manhã) com a escala PSQI. Pacientes com pior qualidade de sono apresentaram níveis mais altos de S100B. Valores matinais também se correlacionaram com o escore do PDSS, sendo os níveis mais altos de S100B observados com os escores mais altos do PDSS.

Quando analisamos os parâmetros da polissonografia a única correlação que encontramos foi entre os níveis séricos de S100B(dia) e o índice de despertares espontâneos.

No que diz respeito ao NSE encontramos somente esta mesma correlação com o índice de despertares espontâneos.

Estes resultados sugerem que os distúrbios respiratórios do sono nos pacientes com Doença de Parkinson, os quais ocasionam piora na qualidade do sono, estão produzindo o aumento nos níveis séricos da S100B durante a

noite. Considerando estes achados, podemos supor que os pacientes com Parkinson estão sofrendo algum grau de dano cerebral, manifesto pelos níveis de S100B.

## **Anexos**

**Questionários e Escalas utilizados para a avaliação dos pacientes.**

## ESCALA UNIFICADA PARA AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON

---

### **1. Cognição, Comportamento e Humor**

#### **□ Prejuízo Intelectual**

- 0. Nenhum
- 1. Leve. Consistente perda de memória, com lembrança parcial dos eventos e sem outras dificuldades.
- 2. Moderada perda de memória, com desorientação e dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Leve mas definitivo prejuízo na realização das tarefas domésticas, necessitando ajuda ocasionalmente.
- 3. Perda severa de memória com desorientação no tempo e frequentemente no espaço. Total prejuízo na resolução de problemas.
- 4. Total perda de memória com orientação preservada somente para pessoa. Incapaz de realizar julgamentos ou solucionar problemas. Necessita muito auxílio nos cuidados pessoais. Não pode sair sem acompanhante.

### **2. Alteração do Pensamento**

- 0. Não
- 1. Sonhos vívidos / sonhando acordado
- 2. Alucinações "benignas" com "insight"/ discernimento retido.
- 3. Alucinações ou ilusões ocasionais ou freqüentes, sem "insight", podendo interferir com as atividades diárias.
- 4. Alucinações persistentes, ilusões ou psicoses elaboradas. Inabilidade para cuidar de si mesmo.

### **3. Depressão**

- 0. Ausente
- 1. Períodos de tristeza ou culpa maior que o normal, nunca persiste por dias ou semanas.
- 2. Depressão persistente (uma semana ou mais)
- 3. Depressão persistente com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso e perda de interesse)
- 4. Depressão persistente com sintomas vegetativos e pensamentos suicidas.

### **4. Motivação/ Iniciativa**

- 0. Normal
- 1. Perda do interesse maior que o usual; mais passivo.
- 2. Perda da iniciativa ou desinteresse em atividades eletivas (fora da rotina).
- 3. Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades do dia-a-dia (rotineiras).
- 4. Retraído/ Isolacionismo, completa perda da motivação.

---

### **2. Atividades da vida diária**

#### **5. Fala**

- 0. Normal.
- 1. Levemente afetada. Sendo compreendido sem dificuldade.
- 2. Moderadamente afetada. Às vezes pedindo para repetir as declarações para que sejam compreendidas.
- 3. Severamente afetada. Frequentemente pedindo para repetir as declarações para que sejam compreendidas.
- 4. Ininteligíveis na maior parte do tempo.

#### **6. Salivação**

- 0. Normal
- 1. Leve mas definido excesso de saliva na língua; podendo "babar"

durante o sono

2. Moderado excesso de saliva; podendo "babar" um pouco.
3. Marcado excesso de saliva com alguma "baba".
4. "Babando" muito, necessitando constantemente de lenço ou toalha.

#### **7. Ao engolir**

0. Normalmente
1. Se afogando raramente.
2. Ocasionalmente se afogando.
3. Necessitando alimento macios.
4. Necessitando de Sonda NG ou Gastrostomia para alimentar-se.

#### **8. Caligrafia**

0. Normal
1. Um pouco vagarosa e caligrafia reduzida de tamanho.
2. Moderadamente lenta com caligrafia reduzida de tamanho, todas as palavras são legíveis.
3. Severamente afetada; nem todas as palavras são legíveis.
4. A maioria das palavras não são legíveis.

#### **9. Ao cortar alimentos e manusear utensílios**

0. Normal
1. Um tanto quanto vagaroso ou desajeitado, mas sem necessitar de auxílio.
2. Pode cortar a maior parte da comida, de modo vagaroso e desajeitado; algumas vezes necessitando de auxílio.
3. Comida tem que ser cortada por alguém, mas pode alimentar-se lentamente.
4. Necessita ser alimentado.

#### **10. Ao trocar de roupa**

0. Normalmente
1. Um tanto quanto vagaroso, mas sem necessitar de auxílio.
2. Ocasionalmente auxiliado com botões, coloca os braços nas mangas.
3. Muita necessidade de auxílio, podendo fazer algumas coisas sozinho.
4. Necessita ser vestido.

#### **11. Higiene pessoal**

0. Normal.
1. Um tanto quanto vagaroso, mas sem necessitar de auxílio.
2. Necessita auxílio para tomar banho; ou muito vagaroso nos cuidados de higiene.
3. Requer ajuda para escovar os dentes, tomar banho, pentear os cabelos, indo ao banheiro.
4. Cateter de Foley ou outros auxílios mecânicos.

#### **12. Ao trocar de posição na cama e arrumar os lençóis**

0. Normal.
1. Um tanto quanto vagaroso, mas sem necessitar de auxílio.
2. Vira-se na cama e ajusta os lençóis sozinho, mas tem grande dificuldade
3. É capaz de iniciar a tentar, mas não se vira ou ajusta os lençóis sozinho.
4. Não consegue executar, realizado por outra pessoa.

#### **13. Quedas [não relacionadas ao "congelamento"]**

0. Nunca.
1. Raramente tem quedas.
2. Ocasionalmente cai, menos de uma vez por dia.
3. Quedas cerca de uma vez por dia.
4. Quedas mais que uma vez por dia.

**14. "Congelamento" quando caminha**

0. Nunca.
1. Raramente ocorre "congelamento" quando caminha; pode ter hesitação inicial.
2. Ocasionalmente ocorre "congelamento" quando caminha.
3. Frequentemente ocorre "congelamento". Ocasionalmente cai por "congelamento"
4. Frequentemente cai por "congelamento".

**15. Marcha**

0. Normal.
1. Dificuldade leve. Pode não balançar os braços ou pode tender a arrastar as pernas (marcha arrastada).
2. Dificuldade moderada, mas requer pouca ou nenhuma assistência
3. Distúrbio severo da marcha, necessitando de auxílio.
4. Não pode caminhar, mesmo com auxílio.

**16. Tremor**

0. Ausente.
1. Leve e raramente presente
2. Moderado; aborrecendo o paciente.
3. Severo; interferindo com muitas atividades.
4. Marcado; interferindo com a maioria das atividades.

**17. Sintomas sensoriais relacionados ao Parkinsonismo**

0. Ausente.
1. As vezes tem amortecimentos, formigamentos, ou dor leve
2. Frequentemente tem amortecimentos, formigamento ou dor; sem produzir estresse.
3. Frequentemente tem sensações dolorosas.
4. Dor excruciante.

---

**III. Exame Motor****18. Fala**

0. Normal.
1. Leve perda da expressão, dicção e/ou volume.
2. Monótona, inarticulada mas compreensível; moderadamente prejudicada.
3. Marcadamente prejudicada, difícil de compreender.
4. Ininteligível.

**19. Expressão Facial**

0. Normal.
1. Mínima hipomímia, podendo ser "face de pôquer".
2. Leve mas definida diminuição anormal da expressão facial.
3. Moderada hipomímia; lábios separados algumas vezes.
4. Facies em máscara ou fixa com severa ou completa perda da expressão facial; lábios separados mais de 0.5 cm.

**20. Tremor de repouso**

0. Ausente.
1. Leve e raramente presente.
2. Leve em amplitude e persistente. Ou moderado na amplitude, mas somente intermitentemente presente.



3. Moderada amplitude e presente a maior parte do tempo.
4. Marcada amplitude e presente a maior parte do tempo.

*Face, lábios e queixo:*

*Mão direita:*

*Mão esquerda:*

*Pé direito:*

*Pé esquerdo:*

#### **21. Tremor postural e de ação das mãos**

0. Ausente.
1. Leve, presente com a ação.
2. Moderado em amplitude, presente com a ação.
3. Moderado em amplitude, postural e de ação.
4. Marcado em amplitude, interferindo com a alimentação.

*Direita:*

*Esquerda:*

#### **22. Rigidez** [*movimento passivo das articulações maiores com o paciente relaxado em posição sentada, ignore a roda denteada*]

0. Ausente
1. Leve ou detectável só quando ativado por outros movimentos.
2. Leve a moderada.
3. Marcada, mas total extensão de movimentos obtida facilmente.
4. Severa, total extensão de movimentos obtida com dificuldade.

*Pescoço: Superior*

*direita: Superior*

*esquerda: Inferior*

*direita: Inferior*

*esquerda:*

#### **23. "Finger Taps"** [*paciente bate o polegar com o dedo indicador em rápida sucessão com a maior amplitude possível, cada mão separadamente*]

0. Normal
1. Um tanto quanto lento e/ ou reduzido na amplitude.
2. Moderadamente prejudicado. Cansaço definido e inicial. Pode apresentar pausas ocasionais durante o movimento.
3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar o movimento ou pausas no movimento continuado.
4. Dificilmente pode executar a tarefa.

*Direita:*

*Esquerda:*

#### **24. Movimentos manuais** [*Paciente abre e fecha as mãos sucessivamente e rapidamente com a maior amplitude possível, cada mão separadamente*]

0. Normal
1. Levemente lento e/ ou reduzido na amplitude.
2. Moderadamente prejudicado. Cansaço nítido e inicial. Pode ter pausas ocasionais no movimento.
3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar movimentos ou pausas no movimento continuado.
4. Dificilmente pode executar a tarefa.

*Direita:*

*Esquerda:*

**25. Movimentos rápidos alternantes das mãos** [*movimentos de pronação-supinação das mãos, verticalmente ou horizontalmente, com a maior amplitude possível, cada mão separadamente*]

0. Normal

1. Levemente lento e/ ou reduzido na amplitude.

2. Moderadamente prejudicado. Cansaço nítido e inicial. Pode ter pausas ocasionais no movimento.

3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar movimentos ou pausas no movimento continuado.

4. Dificilmente pode executar a tarefa.

*Direita:*

*Esquerda:*

**26. Agilidade das pernas** [*paciente bate sucessivamente e rapidamente o calcanhar no chão, erguendo totalmente a perna. Amplitude deve ser aproximadamente de 8 cm*].

0. Normal.

1. Levemente lento e/ ou reduzido na amplitude.

2. Moderadamente prejudicado. Cansaço nítido e inicial. Pode ter pausas ocasionais no movimento.

3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar movimentos ou pausas no movimento continuado.

4. Dificilmente pode executar a tarefa.

*Direita:*

*Esquerda:*

**27. Ao levantar-se da cadeira** [*paciente tentando levantar de uma cadeira de metal ou madeira reta com os braços mantidos cruzados*]

0. Normal

1. Lento; ou pode necessitar mais que uma tentativa.

2. Impulsiona-se com os braços da cadeira.

3. Tende a cair para trás e pode ter que tentar mais que uma vez, mas pode levantar sem auxílio.

4. Sem capacidade de levantar sem auxílio.

**28. Postura**

0. Normalmente ereto.

1. Não fica totalmente ereto, postura levemente inclinada, poderia ser normal para pessoas mais idosas.

2. Coloca-se moderadamente inclinado, definitivamente anormal; pode estar ligeiramente inclinado para um lado.

3. Postura severamente inclinada com cifose; pode estar moderadamente inclinado para um lado.

4. Marcada flexão com extrema anormalidade de postura.

**29. Marcha**

0. Normal

1. Caminha lentamente, pode ter marcha arrastada com passos curtos, mas sem festinação (acelerando os passos) ou propulsão.
2. Caminha com dificuldade, mas requer pouca ou nenhuma assistência; pode ter alguma festinação, passos curtos ou propulsão.
3. Severo distúrbio da marcha, necessitando auxílio.
4. Não pode caminhar, mesmo com auxílio.

**30. Estabilidade Postural** [*Resposta ao súbito deslocamento posterior produzido por puxada nos ombros enquanto o paciente está de pé com os olhos abertos e os pés ligeiramente separados. Paciente é preparado, podendo ser repetido algumas vezes a manobra*]

0. Normal
1. Retropulsão, mas volta à posição original sem auxílio.
2. Ausência de resposta postural, podendo cair se não for amparado pelo examinador.
3. Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente.
4. Não consegue parar sem auxílio.

**31. Bradicinesias e hipocinesias corporais** [*Combinando lentificação, hesitação, diminuição do balanço dos braços, pequena amplitude, e pobreza dos movimentos em geral*]

0. Sem.
1. Mínima lentificação, dando ao movimento um caráter “deliberado”; poderia ser normal para algumas pessoas. Possivelmente amplitude reduzida.
2. Leve grau de lentificação e pobreza dos movimentos que é definitivamente anormal. Alternativamente, alguma redução da amplitude.
3. Moderada lentificação, pobreza ou diminuição da amplitude dos movimentos.
4. Marcada lentificação, pobreza ou diminuição da amplitude dos movimentos.

---

#### **IV. Complicações da Terapia** [*na última semana*]

##### **A. Discinesias**

**32. Duração: Qual a proporção do dia (acordado) em que as discinesias estão presentes?** [*Informação histórica*]

0. Nenhuma
1. 1-25%
2. 26-50%
3. 51-75%
4. 76-100%

**33. Incapacidade: o quanto as discinesias são incapacitantes?**

0. Não incapacitante.
1. Levemente incapacitante.
2. Moderadamente incapacitante.
3. Gravemente incapacitante.
4. Totalmente incapacitante.

**34. Discinesias dolorosas: o quanto as discinesias são dolorosas?**

0. Nenhuma discinesia dolorosa.
1. Leve.
2. Moderada.
3. Grave.
4. Acentuada.

**35. Presença de distonia no início da manhã:**

0. Não.

1. Sim.

**B. Flutuações Clínicas**

**36. Os períodos 'off' são previsíveis?**

0. Não.

1. Sim

**37. Os períodos 'off' são imprevisíveis?**

0. Não.

1. Sim.

**38. Os períodos 'off' surgem repentinamente, em questão de segundos?**

0. Não.

1. Sim.

**39. Qual a proporção do dia acordado em que o paciente fica 'off', em média?**

0. Nenhuma.

1. 1-25%

2. 26-50%

3. 51-75%

4. 76-100%

**C. Outras complicações**

**40. O paciente tem anorexia, náusea ou vômitos?**

0. Não

1. Sim

**41. Algum distúrbio do sono, como hipersonia ou insônia?**

0. Não.

1. Sim.

**42. O paciente tem ortostase sintomática?**

0. Não.

1. Sim.

## MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

### 1-ORIENTACAO:

- Qual o ano, estação, mês, dia, dia da semana? 5 [ ]
- Qual o país, estado, cidade, local e andar? 5 [ ]

### 2-MEMORIA IMEDIATA:

- Repetir pente, rua e azul, fazer repetir até aprender 3 [ ]

### 3-ATENÇÃO E CÁLCULO:

- Subtração seriada de 7 a partir de 100 : 93 – 86 – 79 – 72 – 65 5 [ ]  
(suspender após primeiro erro)

### 4-MEMÓRIA RECENTE:

- Perguntar pelos três palavras nomeadas acima. 3 [ ]

### 5-LINGUAGEM:

- Nomear uma caneta e um relógio. 2 [ ]
- Repetir: nem aqui, nem ali, nem lá. 1 [ ]
- Seguir o comando: pegue o papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque-o em cima da mesa. 3 [ ]
- Leia e execute a ordem: FECHÉ OS OLHOS. 1 [ ]
- Escreva uma frase completa . 1 [ ]
- Copie o desenho (dois pentágonos) 1 [ ]

SCORE TOTAL

30 [ ]

### **Estágio na Escala de Hoehn e Yahr**

<b>Estágio 0</b>	Sem sinais da doença.
<b>Estágio 1</b>	Doença unilateral.
<b>Estágio 1.5</b>	Acometimento unilateral e axial.
<b>Estágio 2</b>	Acometimento bilateral, sem prejuízo do equilíbrio.
<b>Estágio 2.5</b>	Leve acometimento bilateral, recuperação no teste de equilíbrio ("pull test").
<b>Estágio 3</b>	Acometimento leve a moderado; alguma instabilidade postural; independente fisicamente.
<b>Estágio 4</b>	Acometimento severo; ainda capaz de caminhar ou permanecer em pé sem auxílio.
<b>Estágio 5</b>	Usando Cadeira de rodas ou acamado exceto se auxiliado.

### **Escore na Escala de "Schwab and England Activities of Daily Living"**

- **100%** - Completamente independente. Capaz de realizar atividades rotineiras sem lentidão, dificuldade ou prejuízo. Não percebe dificuldades. Essencialmente normal.
- **90%** - Completamente independente. Capaz de realizar atividades rotineiras porém com algum grau de lentidão, dificuldade e prejuízo funcional. Pode tomar o dobro do tempo. Começa perceber suas dificuldades.
- **80%** - Independente para maioria das atividades rotineiras. Toma cerca do dobro do tempo na realização das mesmas. Consciente das dificuldades e lentificação.
- **70%** - Não é completamente independente. Maior dificuldade na realização de atividades rotineiras. Algumas atividades rotineiras tomam 3-4x mais tempo. Pode tomar grande parte do dia para realização dessas atividades.
- **60%** - Algum grau de dependência. Pode realizar a maioria das atividades rotineiras porém com muita lentidão, dificuldade e prejuízo funcional. Erros; algumas atividades são impossíveis.
- **50%** - Mais dependente. Necessita auxílio na metade das atividades rotineiras. Dificuldades em todas atividades.
- **40%** - Muito dependente. Pode auxiliar nas atividades rotineiras porém necessitando auxílio em quase todas.
- **30%** - Com esforço ocasionalmente (porém não sempre) realiza ou inicia algumas atividades sozinho. Necessita de muito auxílio.
- **20%** - Não realiza nada sozinho. Pode auxiliar muito pouco em algumas atividades da rotina.
- **10%** - Totalmente dependente, incapaz de auxiliar em atividades rotineiras.
- **0%** - Funções vegetativas tais como deglutição e controle vesical e intestinal não são funcionantes. Restrito ao leito.

## Escala de Sono para Doença de Parkinson (PDSS)

Como você classificaria o que segue baseado na sua experiência na última semana (coloque um X no local apropriado da linha)

1	A qualidade total de seu sono noturno é:	PÉSSIMA	EXCELENTE
2	Você tem dificuldade em pegar no sono a cada noite?	SEMPRE	NUNCA
3	Você tem dificuldade em permanecer dormindo?	SEMPRE	NUNCA
4	Você tem inquietude das pernas ou dos braços à tardinha ou à noite causando interrupção do sono?	SEMPRE	NUNCA
5	Você se remexe cama?	SEMPRE	NUNCA
6	Você sofre de sonhos perturbadores à noite?	SEMPRE	NUNCA
7	Você sofre de alucinação perturbadora à noite (vendo ou ouvindo coisas que lhe dizem não existirem)?	SEMPRE	NUNCA
8	Você levanta à noite para urinar?	SEMPRE	NUNCA
9	Você tem incontinência urinária por que fica incapaz de se mover devido aos sintomas "off" (perda da ação dos remédios)?	SEMPRE	NUNCA
10	Você sente dormência ou formigamento nos braços ou pernas que lhe acordam à noite?	SEMPRE	NUNCA
11	Você tem câibras musculares dolorosas em seus braços ou pernas enquanto dorme à noite?	SEMPRE	NUNCA
12	Você acorda cedo pela manhã numa posição dolorida de pernas e braços?	SEMPRE	NUNCA
13	Você tem tremor quando acorda?	SEMPRE	NUNCA
14	Você se sente cansado e sonolento após acordar de manhã?	SEMPRE	NUNCA
15	Você já adormeceu inesperadamente durante o dia?	FREQUENTEMENTE	NUNCA

16 **Você fica impaciente na cama?**

SEMPRE \_\_\_\_\_ NUNCA

17 **Você fica intranquilo na cama?**

SEMPRE \_\_\_\_\_ NUNCA



**Instruções:**

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos usuais de sono durante o **último mês somente**. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da **maioria** dos dias e noites no último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você foi geralmente para a cama à noite?
2. Hora usual de deitar \_\_\_\_\_
3. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir cada noite?  
Número de minutos \_\_\_\_\_
4. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?  
Hora usual de levantar \_\_\_\_\_
5. Durante o último mês, quantas horas de sono você realmente teve à noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama). Horas de sono por noite \_\_\_\_\_

Para cada uma das questões restantes, marque a **melhor (uma)** resposta. Por favor, responda a todas as questões.

6. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade para dormir porque você ...
  - (a) Não consegue adormecer em até 30 minutos  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_
  - (b) Acorda no meio da noite ou de manhã cedo  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_
  - (c) Precisa levantar para usar o banheiro  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_
  - (d) Não consegue respirar confortavelmente  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_
  - (e) Tosse ou ronca forte  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_
  - (f) Sente muito frio  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_
  - (g) Sente muito calor  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_
  - (h) Tem sonhos ruins  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_
  - (i) Tem dor  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(j) Outra(s) \_\_\_\_\_ razão(ões), \_\_\_\_\_ por \_\_\_\_\_ favor \_\_\_\_\_ descreva \_\_\_\_\_.

Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

7. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?  
Muito boa \_\_\_\_\_ Boa \_\_\_\_\_ Ruim \_\_\_\_\_ Muito ruim \_\_\_\_\_
8. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_
9. No último mês, com que frequência você teve dificuldade para ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos,...)?  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_
10. Durante o último mês, quão problemático tem sido para você manter o entusiasmo para fazer as coisas?  
Nenhum problema \_\_\_\_\_ Somente um problema muito leve \_\_\_\_\_  
Um problema razoável \_\_\_\_\_ Um problema muito grande \_\_\_\_\_
11. Você tem um(a) parceiro [esposo(a)] ou colega(a) de quarto?  
Não \_\_\_\_\_ Parceiro ou colega, mas em outro quarto \_\_\_\_\_  
Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama \_\_\_\_\_  
Parceiro na mesma cama \_\_\_\_\_

Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência no último mês você teve:

(a) Ronco forte  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(b) Longas paradas na respiração enquanto dormia  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto dormia  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(e) Outros motivos para dormir mal; por favor, descreva \_\_\_\_\_  
Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

## ESCALA DE SONO DE EPWORTH

Identificação:\_\_\_\_\_ . Data:

\_\_\_\_\_. Horário:\_\_\_\_\_.

Examinador:\_\_\_\_\_>

Gradue a probabilidade de dormir em contraste com somente sentir-se cansado nas situações abaixo citadas. As situações mencionadas referem-se ao cotidiano, caso não tenha feito uma das situações abaixo procure imaginar como elas afetariam você. Use a escala abaixo para responder:

0= nunca adormeceria

1= leve chance de adormecer

2= moderada chance de adormecer

3= alta chance de adormecer

Situação:

Chance de adormecer

Lendo um jornal ou livro	0	1	2	3
Assistindo televisão	0	1	2	3
Sentado quieto num lugar publico (como teatro ou palestra)	0	1	2	3
Como passageiro em um carro de uma viagem de uma hora	0	1	2	3
Deitado p/ descansar num quarto quieto à tarde	0	1	2	3
Conversando sentado com alguém	0	1	2	3
Sentado quieto após almoço sem álcool	0	1	2	3
No carro, aguardando no trafego por alguns minutos	0	1	2	3

TOTAL:\_\_\_\_\_.

---

## Questionário de Distúrbio do Sono REM

1. Às vezes tenho sonhos que parecem reais. SIM/NÃO
2. Meus sonhos freqüentemente tem um conteúdo agressivo ou de ação confusa. SIM/NÃO
3. O conteúdo do sonho sobretudo marca meu comportamento noturno. SIM/NÃO
4. Eu sei que meus braços e pernas se movem quando eu durmo. SIM/NÃO
5. Já aconteceu de eu (quase) machucar meu companheiro (a) de cama. SIM/NÃO
6. Eu tive ou tenho os seguintes fenômenos durante meus sonhos:
  - 6.1. falação, gritaria, xingamentos, risos altos SIM/NÃO
  - 6.2. súbito movimento de membros, "lutas" SIM/NÃO
  - 6.3. gestos, movimentos complexos, que normalmente não ocorrem durante o sono, por exemplo, acenar, saudar (cumprimentar), espantar mosquitos, cair da cama SIM/NÃO
  - 6.4. coisas que caíram ao redor da cama, por exemplo, lâmpada de cabeceira, livro, óculos SIM/NÃO
7. Acontece de meus movimentos me acordarem. SIM/NÃO
8. Após acordar eu lembro bem do conteúdo dos meus sonhos. SIM/NÃO
9. Meu sono é freqüentemente perturbado. SIM/NÃO
10. Eu tenho ou tive uma doença do sistema nervoso (por exemplo: Infarto, traumatismo craniano, parkinsonismo, RLS (o que é), narcolepsia, depressão, epilepsia, doença inflamatória do cérebro), outras? SIM/NÃO

Movement Disorders, vol. 22, No. 16, 2007

## Inventário de Beck para Depressão

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.

<b>1</b>	<p>0 Não me sinto triste</p> <p>1 Eu me sinto triste</p> <p>2 Estou sempre triste e não consigo sair disto</p> <p>3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar</p>	<b>7</b>	<p>0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo</p> <p>1 Estou decepcionado comigo mesmo</p> <p>2 Estou enojado de mim</p> <p>3 Eu me odeio</p>
<b>2</b>	<p>0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro</p> <p>1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro</p> <p>2 Acho que nada tenho a esperar</p> <p>3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar</p>	<b>8</b>	<p>0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros</p> <p>1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros</p> <p>2 Eu me culpo sempre por minhas falhas</p> <p>3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece</p>
<b>3</b>	<p>0 Não me sinto um fracasso</p> <p>1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum</p> <p>2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos</p> <p>3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso</p>	<b>9</b>	<p>0 Não tenho quaisquer idéias de me matar</p> <p>1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria</p> <p>2 Gostaria de me matar</p> <p>3 Eu me mataria se tivesse oportunidade</p>
<b>4</b>	<p>0 Tenho tanto prazer em tudo como antes</p> <p>1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes</p> <p>2 Não encontro um prazer real em mais nada</p> <p>3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo</p>	<b>10</b>	<p>0 Não choro mais que o habitual</p> <p>1 Choro mais agora do que costumava</p> <p>2 Agora, choro o tempo todo</p> <p>3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria</p>
<b>5</b>	<p>0 Não me sinto especialmente culpado</p> <p>1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo</p> <p>2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo</p> <p>3 Eu me sinto sempre culpado</p>	<b>11</b>	<p>0 Não sou mais irritado agora do que já fui</p> <p>1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo</p> <p>3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar</p>
<b>6</b>	<p>0 Não acho que esteja sendo punido</p> <p>1 Acho que posso ser punido</p> <p>2 Creio que vou ser punido</p> <p>3 Acho que estou sendo punido</p>	<b>12</b>	<p>0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas</p> <p>1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar</p> <p>2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas</p> <p>3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas</p>

13	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 Tomo decisões tão bem quanto antes</li> <li>1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava</li> <li>2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes</li> <li>3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões</li> </ul>	18	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 O meu apetite não está pior do que o habitual</li> <li>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser</li> <li>2 Meu apetite é muito pior agora</li> <li>3 Absolutamente não tenho mais apetite</li> </ul>
14	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes</li> <li>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo</li> <li>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo</li> <li>3 Acredito que pareço feio</li> </ul>	19	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente</li> <li>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio</li> <li>2 Perdi mais do que 5 quilos</li> <li>3 Perdi mais do que 7 quilos</li> </ul> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>
15	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 Posso trabalhar tão bem quanto antes</li> <li>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa</li> <li>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa</li> <li>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho</li> </ul>	20	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual</li> <li>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação</li> <li>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa</li> <li>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa</li> </ul>
16	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 Consigo dormir tão bem como o habitual</li> <li>1 Não durmo tão bem como costumava</li> <li>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir</li> <li>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir</li> </ul>	21	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</li> <li>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava</li> <li>2 Estou muito menos interessado por sexo agora</li> <li>3 Perdi completamente o interesse por sexo</li> </ul>
17	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 Não fico mais cansado do que o habitual</li> <li>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava</li> <li>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa</li> <li>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa</li> </ul>		