

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

JEFFERSON VERONEZI

**TRANSTORNOS RESPIRATÓRIOS DO SONO EM PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA**

Porto Alegre

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

V549t Veronezi, Jefferson
Transtornos respiratórios do sono em pacientes com fibrose
cística / Jefferson Veronezi. – Porto Alegre, 2013.
85 f.

Tese. (Doutorado em Medicina: Ciências Médicas) – Faculdade
de Medicina, UFRGS.
Orientador: Dr. Denis Martinez.
Coorientador: Dr. Fernando Antônio de Abreu e Silva.

1. Fibrose Cística. 2. Apneia do Sono Tipo Obstrutiva.
3. Fases do Sono. 4. Estado Nutricional. 5. Anóxia. I. Martinez,
Denis. II. Silva, Fernando Antônio de Abreu e. III. Título.

CDD 616.37
NLM WI 820

**Ficha Catalográfica elaborada por
Vanessa Pinent
CRB 10/1297**

JEFFERSON VERONEZI

**TRANSTORNOS RESPIRATÓRIOS DO SONO EM PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA**

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

Orientador: Dr. Denis Martinez

Porto Alegre

2013

DEDICATÓRIA

Dedico essa obra aos pacientes com fibrose cística que diante de inúmeros obstáculos sabem o que significa o real sofrimento físico e emocional desencadeado pelo defeito genético no cromossomo 7. Seus destinos serão determinados pela mutação gênica que muitas vezes conduzirá a uma vida mais ou menos limitada.

Desde o nascimento são uma caixinha de surpresa que a qualquer momento podem surpreender com sinais e sintomas muitas vezes inesperados e preocupantes. Até mesmo atividades lúdicas, principalmente diante do calor extenuante do nosso verão podem trazer surpresas, as crianças desidratam facilmente e os pais devem ficar atentos. Com tratamento disciplinado poderão frequentar a escola, namorar, casar e em alguns casos até constituir família.

Hoje já não são mais fadados a morte precoce, sobrevivem heroicamente por muitos anos e já se deve pensar na formação de geriatras com entendimento dessa doença.

É admirável como alguns lutam bravamente para viver, sorriam, contam histórias que nos servem de verdadeiros exemplos de vida.

Aos seus pais que diante das adversidades abnegam em prol do filho amado conduzindo o tratamento com a frieza muitas vezes obscurecida por uma profunda tristeza. Se diante do diagnóstico conseguirem suportar o impacto inicial e se unirem a sobrevivência dos seus filhos será mais promissora.

Meu profundo apreço a vocês, pacientes e pais, heróis que suportam a indefinição do dia de amanhã.

Muitíssimo obrigado pelo prazer da convivência diária nesses últimos 15 anos e pela disponibilidade de contribuir com esse estudo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Denis Martinez, meu orientador pelos conhecimentos transmitidos nas diversas áreas que compõem uma tese de doutorado. Muito Obrigado!

Ao Prof. Dr. Fernando Antônio de Abreu e Silva, meu coorientador, pelo seu entusiasmo e sutileza que me contagiaram e instigaram a cada vez saber mais. Nesses anos foram muitos os ensinamentos, inclusive sobre fisioterapia já que quando eu engatinhava nos primeiros anos de graduação ele já havia percorrido o mundo em busca de um tratamento de excelência. Obrigado pela convivência!

À equipe de Pneumologia Infantil do HCPA, Dra. Anneliese Hoffmann, Dr. Claudio Ricachinevsky, Dra. Elenara Procianoy e Dra. Letícia Machado pela convivência e troca de experiências nesses últimos anos.

Ao grupo do LIPES pela dedicação, organização e receptividade. Ao Diego Baronio, Cintia Zappe Fiori e especialmente a Daniela Massierer que me ensinou os primeiros passos.

A enfermeira Arlene Gonçalves dos Santos pela disponibilidade de avisar quando os pacientes internavam no HCPA, bem como a todos os funcionários do 10º andar sul.

A Vânia Naomi Hirakata e Ceres Oliveira, professoras de estatística que me ensinaram a interpretar o que apenas elas conseguem visualizar com tamanha facilidade.

A Suzie Kang, otorrinolaringologista pelo auxílio num momento de dificuldade.

AO GPPG pela receptividade e organização.

Ao PPG- Ciências Médicas que mais uma vez me proporcionou uma titulação e oportunidade que dificilmente teria se dependesse dos meus recursos financeiros.

Aos pacientes e seus responsáveis que diante de tantos obstáculos seguem sorrindo e aceitando os inúmeros convites para participar de pesquisas científicas.

A Maria Loiva Lino da Silva e Cristini Fernandes Borth, técnicas da biblioteca da Santa Casa pela paciência e busca incansável de artigos indisponíveis.

Ao FIPE pelos recursos financeiros.

Aos meus amigos e colegas do Centro Universitário Metodista, do IPA. Cada dia tem sido uma superação tamanha a carga de trabalho atribulada.

A fisioterapia, minha grande paixão, profissão escolhida por convicção e da qual tenho orgulho. Os ventos me conduziram a fisioterapia respiratória antes mesmo da conclusão da graduação e nunca mais consegui deixar essa especialidade tão reconhecida nos dias de hoje e fundamental para nossa sobrevivência. Através dela consegui reconhecimento e alguns prazeres na vida.

Agradecimento Especial

Aos meus pais, Gilson e Maria Helena Veronezi que apesar de todas as dificuldades financeiras conseguiram me mostrar a diferença entre o bem e o mal contribuindo para formação da minha personalidade. Meu pai, pela simplicidade e honestidade e minha mãe por contestar tudo e superar as perdas irreparáveis.

A Josani Silva Flores, minha esposa, pelo apoio recebido.

A minha irmã, Karin Veronezi (*in memoriam*), obrigado pelos poucos anos de convivência, raros foram os momentos plenos tamanha as dificuldades daqueles tempos. Que Deus te ilumine onde estiveres.

A tia e madrinha Margarida Kuhn (*in memoriam*), minha segunda mãe, partiu recentemente, mas ainda está muito presente tanto pela dependência afetiva como pelas inúmeras vezes que me alcançou algo quando eu ainda galgava nessa profissão. Que Deus te ilumine onde estiveres.

Ao meu amigo André Luis Machado Teixeira, que pessoa maravilhosa, professor universitário, disponível, com uma paciência sem limites. É o irmão que não tive. Espero que eu sirva de incentivo para que ele deixe a zona de conforto e reinicie seu doutorado.

Ao Dr. Rogério Frajndlich, meu psiquiatra e terapeuta de longa data, sabe muito, enxerga o que sou incapaz, foram inúmeras sugestões, críticas e conselhos que me nortearam nessa e em outras fases tão difíceis e na solitária caminhada do doutoramento. Meu muito obrigado doutor!

Vitória

Vencer os outros não chega a ser uma grande vitória.
Vitorioso é aquele que consegue vencer a si mesmo combatendo seus vícios e controlando suas paixões.
A vitória sobre nós mesmos é muito mais difícil. Ela requer mais coragem, mais disciplina e mais decisão.
Se você não conseguir na primeira vez tente de novo, o simples fato de tentar de novo já será sua primeira vitória (Autor desconhecido).

RESUMO

INTRODUÇÃO: Hipoxemia é frequente em pacientes com fibrose cística (FC), portanto testamos a hipótese que a gravidade da doença na fibrose cística, está correlacionada a maior risco de apneia obstrutiva do sono (AOS). **MÉTODOS:** 34 pacientes realizaram avaliação clínico-funcional, polissonografia tipo III, espirometria, e dosagem de interleucina1- β (IL-1 β). **RESULTADOS:** A média do índice de apneia hipopneia (IAH) foi de $4,8 \pm 2,6$, saturação de oxigênio em ar ambiente $95,9 \pm 1,9\%$ e escala de sonolência de *Epworth* (ESE) $7,6 \pm 3,8$. Dezenove eram eutróficos, seis apresentavam risco nutricional e nove apresentavam desnutrição. No modelo multivariado para prever IAH, permaneceram significativas: estado nutricional ($\beta = -0,386$; $p = 0,014$), saturação de oxigênio na vigília ($\beta = -0,453$; $p = 0,005$) e ESE ($\beta = 0,429$; $p = 0,006$). **CONCLUSÃO:** Os maiores determinantes de apneia do sono foram o estado nutricional, saturação na vigília e sonolência. O modelo explica 51% da variância do IAH representando chance de definir clinicamente o risco de apresentar apneia do sono.

Palavras-chave: Fibrose cística. Apneia obstrutiva do sono. Hipoxemia. Sonolência. Estado nutricional.

ABSTRACT

BACKGROUND: Hypoxemia is a frequent finding in cystic fibrosis patients; therefore we tested the hypothesis that disease severity in cystic fibrosis (CF) is correlated with increased obstructive sleep apnea (OSA) risk. **METHODS:** Thirty-four patients underwent clinical and functional evaluation, type III polysomnography, spirometry, and measurement of interleukin 1- β (IL-1 β). **RESULTS:** The mean values for apnea hypopnea index (AHI), room-air oxygen saturation, and the Epworth sleepiness scale (ESS) were 4.8 ± 2.6 , $95.9 \pm 1.9\%$, 7.6 ± 3.8 , respectively. Nineteen patients had normal weight, six had nutritional risk, and nine had malnutrition. In the multivariate model to predict AHI, the following variables remained significant: nutritional status ($\beta = -0.386$, $p = 0.014$), oxygen saturation during wakefulness ($\beta = -0.453$, $p = 0.005$), and ESS ($\beta = 0.429$; $p = 0.006$). **CONCLUSION:** The major determinants of sleep apnea were: nutritional status, oxygen saturation during wakefulness, and sleepiness. The model explains 51% of variance in AHI, representing the chance to clinically define the risk for sleep apnea.

Keywords: Cystic Fibrosis. Obstructive Sleep Apnea. Hypoxemia. Sleepiness. Nutritional Status.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Diagrama representativo do resultado de busca com as referidas palavras-chave.....	17
Figura 2. Quadro <i>O Sono</i> , de Salvador Dalí.....	18
Figura 3. Eletroencefalograma (EEG)	19
Figura 4. Estágios do sono.....	20
Figura 5. Mecanismo de apneia e hipopneia.....	23
Figura 6. Polissonografia mostrando apneia obstrutiva (seta).....	24
Figura 7. Polissonografia mostrando hipopneia obstrutiva (seta).....	25
Figura 8. Polissonografia portátil	25
Figura 9. Reconstrução tridimensional de hioide, língua e mandíbula em paciente com AOS	27
Figura 10. Subclasses da mutação da CFTR.....	30
Figura 11. Polipose nasal e hipertrofia de adenoides.....	35

LISTA DE SIGLAS

μV – microvolt

AAMS – Academia Americana de Medicina do Sono

AOS – Apneia obstrutiva do sono

CF – *cystic fibrosis*

CFTR – *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

CO_2 – dois átomos de dióxido de carbono

Crescimento β – *transforming growth factor beta*

CRF – capacidade residual funcional

CVF – capacidade vital forçada

Delta F508 – *phenylalanine* na posição 508

EEG – eletroencefalograma

ESE – Escala de sonolência de *Epworth*

FC – fibrose cística

FEF_{25-25%} – fluxo expiratório forçado 25-75% da CVF

FNT – fator de necrose tumoral

H – *hypoxemia*

Hz – *hertz*

IAH – Índice de apneia hipopneia

IFN – interferons

IL – interleucina

IL-1 β – interleucina-1 beta

IMC – índice de massa corporal

KDa – kilodalton

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MeSH – *Medical Subject Headings*

mmol/L – milimol por litro

NF- κB – fator nuclear Kappa B

NREM – *Non-rapid eye movement sleep*

O_2 – dois átomos de oxigênio

OR – *odds ratio*

OSA – *obstructive sleep apnea*
Pro-IL-1 β – proteína precursora
PSG – polissonografia
PubMed – banco de dados
REM – *Rapid Eye Movement*
RSC – rinosinusais crônica
SAOS – síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SciELO – *Scientific Eletronic Library Online*
SDE – sonolência diurna excessiva
SK – *Shwachman-Kulczycki*
SLM – sistema de *Lund- Mackay*
SP – substância-P
SpO₂ – saturação periférica da oxihemoglobina
SWS – sono de ondas lentas
TC – tomografia computadorizada
TRS – transtornos respiratórios do sono
V/Q – ventilação/perfusão
VAS – via área superior
VC – volume corrente
VEF₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 SONO	18
2.2 ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH.....	28
2.3 FIBROSE CÍSTICA	29
2.4 ESCORE DE GRAVIDADE DA DOENÇA	32
2.5 FUNÇÃO PULMONAR.....	33
2.6 ALTERAÇÕES RINOSSINUSAIS CRÔNICAS (RSC).....	34
2.7 CITOCINAS.....	36
2.8 SONO E CITOCINAS.....	38
2.9 CITOCINAS E FIBROSE CÍSTICA	39
2.10 SONO E FIBROSE CÍSTICA	40
3 MARCO HISTÓRICO	46
4 JUSTIFICATIVA	48
5 OBJETIVOS.....	49
5.1 OBJETIVO GERAL	49
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	49
6 REFERÊNCIAS.....	50
7 ARTIGO CIENTÍFICO	64
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
ANEXO I – Escala de Sonolência de Epworth.....	81
ANEXO II – Escala de sonolência de Epworth modificada	82
ANEXO III – Escore de Shwachman-Kulczyki.....	83
ANEXO IV – Escore radiológico de Brasfield.....	84
ANEXO V – Sistema de estadiamento de Lund-Mckay	85

1 INTRODUÇÃO

Sono é um estado comportamental complexo, caracterizado pela interação entre fatores genéticos e ambientais^{1,2}. Nesse estado, o organismo sofre temporariamente uma mudança no nível de mobilidade e consciência, com redução da atividade do sistema nervoso central, o qual é regulado por uma interação altamente organizada de circuitos neurais^{3,4}. O hipotálamo é a área que controla o ciclo sono-vigília⁵.

O sono normal é constituído de dois estados diferentes, nos quais ocorre alternância dos estágios *Rapid Eye Movement* (REM) e não REM. O sono REM caracteriza-se por ondas dessincronizadas e de baixa amplitude. O não REM é caracterizado pela presença de ondas sincronizadas no eletroencefalograma e pode ser dividido em três estágios: N1, N2 e N3. Esses estágios (N1 a N3) representam sono profundo, com alto limiar de despertares. O sono normal inicia com o sono não REM representando o N1. O complexo K e os fusos do sono caracterizam o N2, ocupando 50% da noite dos adultos jovens saudáveis. Já as ondas delta representam o N3^{6,7,8}.

Algumas pessoas podem sofrer paradas respiratórias durante o sono, chamadas de apneia. Há três tipos de apneia durante o sono: apneia central, definida pela cessação do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos sem esforço respiratório⁹; apneia obstrutiva, quando ocorrem pausas respiratórias de 10 segundos ou mais, acompanhadas ou não de dessaturação de oxigênio com persistência dos movimentos respiratórios muitas vezes ineficazes; e apneia mista, quando a pausa respiratória é desencadeada por uma apneia central seguida de esforço respiratório, característicos da apneia obstrutiva, porém, sem fluxo aéreo¹⁰.

De acordo com a Academia Americana de Medicina do Sono (AAMS), a apneia obstrutiva do sono (AOS) é um tipo de transtorno respiratório caracterizado por episódios recorrentes de colapso parcial (hipopneia) ou completo (apneia) da via aérea superior durante o sono. Esse padrão é acompanhado por dessaturação da oxi-hemoglobina, persistentes esforços inspiratórios contra a via aérea ocluída,

aumento da pressão parcial de gás carbônico e despertar do sono. A sonolência excessiva pode estar relacionada à interrupção do sono^{11,12}.

Em adultos, a síndrome da AOS é definida por um índice de apneia-hipopneia (IAH) maior que cinco eventos por hora de sono associado a sonolência diurna excessiva^{13,14}. Em crianças, o limite normal usado na literatura pode ser tanto IAH maior que cinco eventos respiratórios por hora de sono, como maior que dois ou até maior que um evento respiratório por hora de sono^{15,16}.

De acordo com parâmetros de prática definidos pela AAMS, a hipopneia é definida como fluxo aéreo superior diminuído ou igual a 50% durante pelo menos 10 segundos associado à diminuição da saturação da oxi-hemoglobina maior ou igual a 3%⁸. A apneia é definida como a parada ou acentuada redução do fluxo aéreo, com duração de pelo menos 10 segundos. As crianças são mais propensas a dessaturação e apresentam mais consequências das apneias breves, motivo pelo qual o tempo de apneia e hipopneia considerado anormal é menor, em torno de cinco segundos⁸.

Estudos recentes avaliaram a acurácia de registros domiciliares com equipamentos portáteis, comparando-os com registros polissonográficos feitos em um laboratório do sono^{17,18}. Comprovou-se que o equipamento portátil é capaz de diagnosticar a AOS e ainda apresenta bom custo-benefício¹⁹.

Em indivíduos com apneia obstrutiva do sono, muitas vezes há privação do sono com consequente aumento nas concentrações séricas de citocinas e quimiocinas²⁰. No entanto, no estudo de Guasti *et al.*, não houve diferença na produção de citocinas entre indivíduos com e sem AOS²¹.

A interleucina 1 beta (IL-1 β) é um importante mediador inflamatório. Os seus efeitos fisiológicos são diversos na patogênese da fibrose cística (FC). Apesar disso, um estudo encontrou poucas evidências para suportar maiores respostas inflamatórias à estimulação do fator nuclear kappa B (NF-kB)²².

A interleucina 6 (IL-6) e a IL-1 β são marcadores sistêmicos de declínio da função pulmonar (independentemente da idade), presença de pseudomonas ou

história de hospitalizações em pacientes adultos com FC, sugerindo que a inflamação sistêmica é um fator de risco para progressão da doença²³.

A fibrose cística (FC) é uma doença genética letal, que afeta mais comumente populações brancas. A sobrevida tem melhorado ao longo dos anos, devido a diagnóstico precoce, tratamento mais agressivo e encaminhamento do paciente para centros de referência²⁴. Essa doença é causada pela mutação de um gene que codifica a *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), uma proteína reguladora. Atualmente, há seis classes da mutação CFTR, incluindo defeitos que vão desde a não sintetização da proteína até uma CFTR normal, porém instável na superfície celular²⁵.

A principal função da CFTR é regular o canal de cloreto, contribuindo para a regulação da absorção de sal e água nos órgãos que apresentam glândulas exócrinas, como os pulmões, as glândulas sudoríparas, o pâncreas e o trato gastrointestinal^{26,27}. A infecção persistente secreta citocinas quimiotáticas que recrutam grandes números de polimorfonucleares nas vias aéreas, liberando proteases e elastases²⁸. As lesões broncopulmonares progridem para bronquiectasias, aprisionamento aéreo, hipoxemia e hipercapnia²¹.

A hipoxemia durante o sono é um achado comum em pacientes com FC, principalmente naqueles apresentando doença pulmonar avançada, e está associada a despertares frequentes e má qualidade do sono. Nas crianças com FC, os dados da literatura referente à saturação periférica da oxi-hemoglobina (SpO₂) noturna são escassos^{29,30}. A dessaturação durante o sono pode ser predita pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) < 64%³¹.

Externamente ao ambiente clínico, a sonolência diurna excessiva (SDE) é um problema de saúde pública, com uma prevalência estimada de 18%³². A SDE pode comprometer as atividades sociais e laborativas do paciente, reduzindo a qualidade de vida, além de contribuir para o desenvolvimento de doenças pulmonares, cardíacas e neurológicas, bem como problemas psicológicos^{33,34}. Nos pacientes com FC, a sonolência diurna excessiva pode trazer alterações no desempenho neurocognitivo³⁵. A gravidade da sonolência pode ser avaliada subjetivamente por

vários questionários, sendo o mais utilizado a Escala de Sonolência de Epworth (ESE)³⁶.

A doença nasal e sinusal é quase universal na FC e, como normalmente coexistem, nos referimos a isso como *doença nasossinusal*, incluindo a polipose, podendo ser esse o sinal de apresentação na FC³⁷. Doenças das vias aéreas superiores podem prejudicar a qualidade do sono e aumentar o risco de apneia do sono³⁸.

Para avaliar a gravidade da FC, existem vários escores clínicos, entretanto, o mais usado é o escore clínico de Shwachman-Kulczycki (SK), amplamente utilizado como instrumento de avaliação³⁹. O escore é dividido em quatro domínios: atividade geral, exame físico, estado nutricional e achados radiológicos.

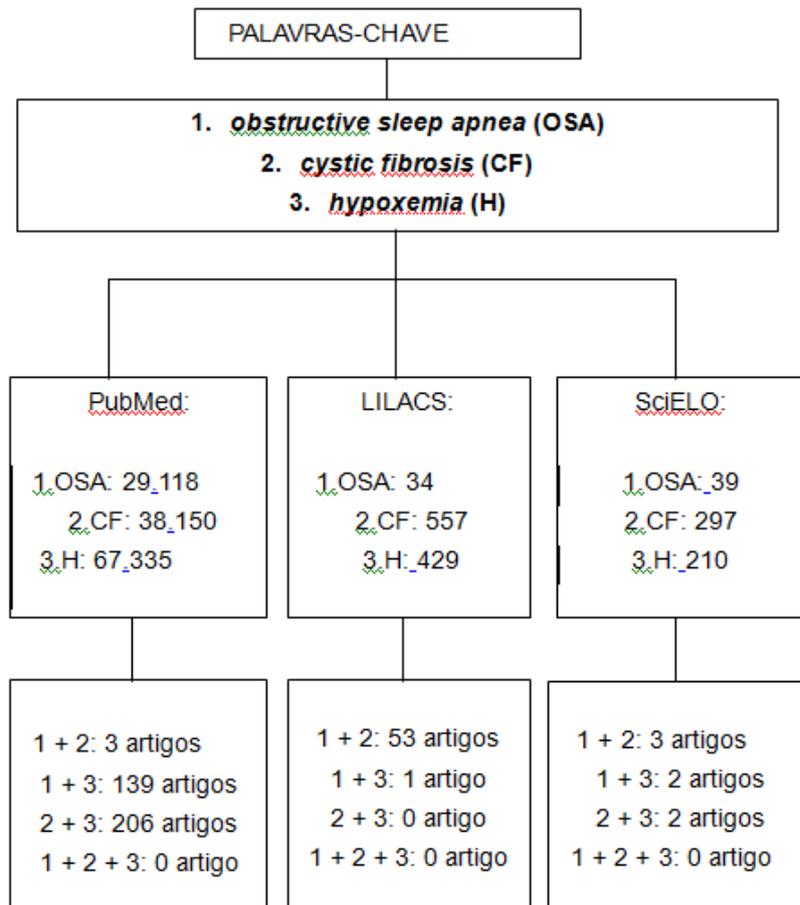
Tendo em vista a escassez de estudos referentes à apneia obstrutiva do sono em pacientes com FC, nossa hipótese foi testar se a gravidade da doença se correlaciona com maior risco de apneia obstrutiva do sono (AOS). Para tal, nosso objetivo foi quantificar o índice de apneia-hipopneia nos pacientes com FC, correlacionando-o com citocinas, função pulmonar, alterações nasossinusais, SpO₂ sonolência diurna excessiva, estado nutricional e escore de gravidade da doença.

2 REVISÃO DA LITERATURA

BUSCA SISTEMÁTICA

A busca foi realizada com os termos selecionados dentre os descritores (MeSH) na base de dados PubMed. No entanto, quando não foi possível, adequamos os termos de acordo com o que era mais citado na literatura corrente na área. Incluímos as bases SciELO e LILACS. Os artigos resultantes da busca tiveram os resumos revisados e, quando relevantes, foram selecionados. Foram também consultados livros e anais de congressos na área de sono e fibrose cística. As palavras-chave utilizadas, *obstructive sleep apnea* (OSA), *cystic fibrosis* (CF) e *hypoxemia* (H), estão apresentadas no diagrama abaixo.

Figura 1. Diagrama representativo do resultado de busca com as referidas palavras-chave

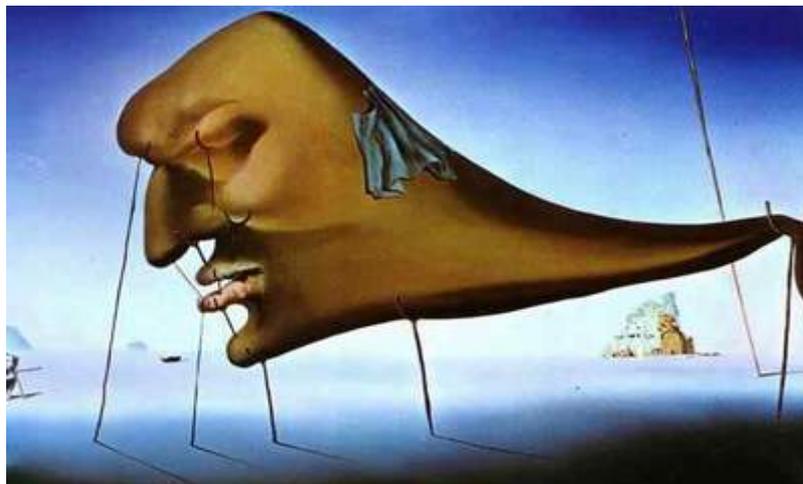


Fonte: O autor, 2013.

2.1 SONO

Salvador Dalí, pintor catalão fascinado pelas teorias de *Freud*, retratou bem o sono em seu trabalho surrealista. O quadro de Dalí, *O Sono* (Figura 2), de 1937, retrata o mundo dos sonhos. O pintor acreditava que a liberdade do inconsciente durante o sonho poderia ser pintada e usada criativamente. De acordo com seu modo de ver, durante o sono, a mente se comporta como se estivesse em um estado independente.

Figura 2. Quadro *O Sono*, de Salvador Dalí



Fonte: <http://amigosdofreud.blogspot.com.br/2007/09/0-sono-html>. Acesso em: fev. 2013.

O homem adormecido de Dalí não tem corpo. Ele está dormindo precariamente sobre muletas, simbolizando o que Dalí chamava de “equilíbrio psíquico” e imaginou que, diante de qualquer instabilidade que sustentava o monstro pesado, o resultado seria a insônia⁴⁰.

A ciência mostrou que Dalí captou corretamente as sensações do sono REM, quando a imobilidade e a cessação de contato consciente com o mundo exterior se acompanham da intensa atividade cortical característica dos sonhos. Foram essas impressões que geraram incontáveis mitos sobre a origem e o significado do sonho humano⁴¹. Hoje, acredita-se que a vida ocorre em três estados: vigília, sono REM e

sono não REM. Normalmente, esses estados estão separados temporalmente, podendo se sobrepor por instantes, o que gera distúrbios do sono ou parassonias, como sonambulismo, terror noturno, transtorno comportamental do REM, comer no sono, entre outros.

Somente em 1902, o neuropsiquiatra alemão Hans Berger se interessou na atividade elétrica do cérebro, quando estudou as mudanças de temperatura no córtex de cachorros. Em 1924, fez o primeiro registro das ondas cerebrais na superfície do crânio humano (Figura 3)⁴².

Figura 3. Eletroencefalograma (EEG)



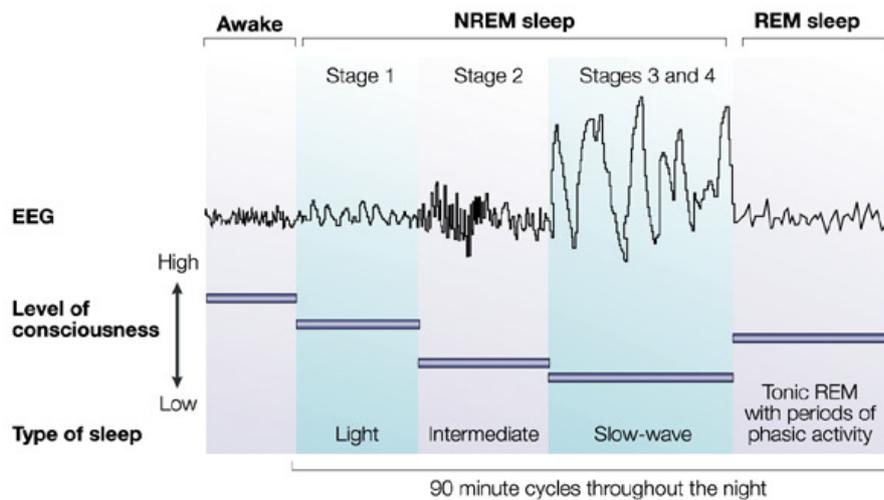
Fonte: Adaptado de Collura TF. (*Journal of clinical neurophysiology* 1993), p. 482.

Em 1953, Aserinsky e Kleitman caracterizaram, pela primeira vez, a ocorrência de um estágio durante o sono em que ocorriam os sonhos, marcado pela presença de movimentos oculares, atonia ou hipotonia muscular⁴³. Dois anos mais tarde, os autores estabeleceram diferenciação entre os movimentos oculares do sono, discriminando os movimentos oculares rápidos, ou REM, associados com o estágio do sono em que ocorriam sonhos, e os movimentos oculares lentos, registrados no início do sono, ou fase I, não REM⁴⁴.

Em 1957, Dement, Aserinsky e Kleitman descreveram a existência de um ciclo de sono noturno, caracterizado pela ocorrência de sono REM a cada 90 minutos, após uma sequência de estágios de sono não REM, repetindo-se 5 a 6 vezes durante a noite, culminando com a clássica descrição do sono REM⁴⁵.

Na década de 1960, Alan Rechtschaffen e Anthony Kales criaram um manual para classificar os chamados estágios do sono⁴⁶ (Figura 4), definindo os critérios para caracterização do sono REM e subdividindo o sono não REM em quatro tipos, estágios 1,2,3 e 4, definindo assim o chamado estagiamento do sono. Além disso, estabeleceram critérios para a caracterização da vigília.

Figura 4. Estágios do sono



Fonte: Adaptado de Bryant PA *et al.* (*Nature Reviews Immunology* 2004) p. 458. Acesso em: nov. 2013.

No estagiamento, avaliam-se padrões eletroencefalográficos específicos e ritmos cerebrais, entre eles as ondas alfa, ondas delta, fusos do sono e complexos K juntamente com o tônus muscular e os movimentos musculares. O termo polissonografia passou a ser utilizado em 1974, dois anos após serem incluídos, na rotina do exame, o registro da frequência cardíaca e os sensores respiratórios. A Academia Americana de Medicina do Sono (AAMS) lançou, em 2007, o novo “Manual de Estagiamento do Sono e Eventos Associados: regras, terminologia e especificações técnicas”⁸. Após uma revisão da literatura realizada por profissionais

da área do sono, foram realizados, em relação ao manual editado por Rechtschaffen e Kales (R & K), o acréscimo na polissonografia de eletrodos frontais e occipitais e a mudança de definição: o estágio 1 passou a ser denominado N1, o estágio 2, N2, e os estágios 3 e 4 foram juntos denominados N3.

Em N1, 5 a 15 minutos do início do registro, ocorrem desaparecimento do ritmo alfa, atenuação da atividade elétrica cerebral com ondas de menor frequência em relação à vigília e presença dos movimentos oculares lentos⁴⁶. O aparecimento das ondas agudas do vértice caracteriza a transição de N1 para N2, marcando sonolência profunda⁴⁷. Além disso, em N2 surgem os fusos do sono e os complexos K, ondas lentas bifásicas de alta amplitude. Os fusos do sono têm a função de inibir as aferências sensoriais através do sistema talâmico⁴⁸. Conforme a idade, os fusos do sono podem variar quanto a frequência e localização; nas áreas frontais, temos fusos mais lentos de 11 a 12,7 Hz e, nas regiões centroparietais, temos fusos mais rápidos de 12,5 a 14,5 Hz. Enquanto o fuso da região centroparietal aumenta com a idade, o da região frontal aumenta abruptamente na adolescência^{49,50}.

O complexo K, importante elemento do estágio N2, consiste em uma sequência de ondas, com duas ou três fases de duração maior que 0,5 segundos e amplitude maior que 75 μ V, e apresenta projeções nas regiões centrais. Pode ser espontâneo ou desencadeado por estímulos corticais ou talâmicos, resultado de ações excitatórias e inibitórias periódicas e sincronizadas sobre neurônios corticais^{51,52}.

O N3, formado pelos estágios 3 e 4, compõe o chamado sono delta ou de ondas lentas com amplitude superior a 75 μ V e frequência de 0,5 a 3,5 ciclos por segundo. O sono de ondas lentas pode apresentar fusos e complexo K.

A hipotonia atinge seu pico após 70 a 120 minutos, quando inicia o sono REM, também chamado de paradoxal ou dessincronizado. Este é caracterizado pela presença dos movimentos oculares rápidos e pelo padrão eletroencefalográfico denominado ondas em dente-de-serra, atividade rítmica na faixa delta a teta de 2 a 5 ciclos/segundo⁵³.

Em uma recente revisão, Santos-Silva relatou as principais mudanças sugeridas na terminologia pela AAMS. A vigília é agora chamada de estágio W. O estágio não REM está sendo chamado de estágios N1, N2 e N3 (este último representa o sono de ondas lentas e substitui a nomenclatura dos estágios 3 e 4 de R & K), e REM agora é chamado de fase R⁵⁴.

Uma nova regra define o início do estágio N2, a presença de um ou mais complexos K não associados com despertares e a presença de um ou mais fusos do sono. O estágio final de N2 é definido como a ocorrência de um dos seguintes eventos: a transição para outra fase de sono ou vigília, ou um despertar⁴⁸.

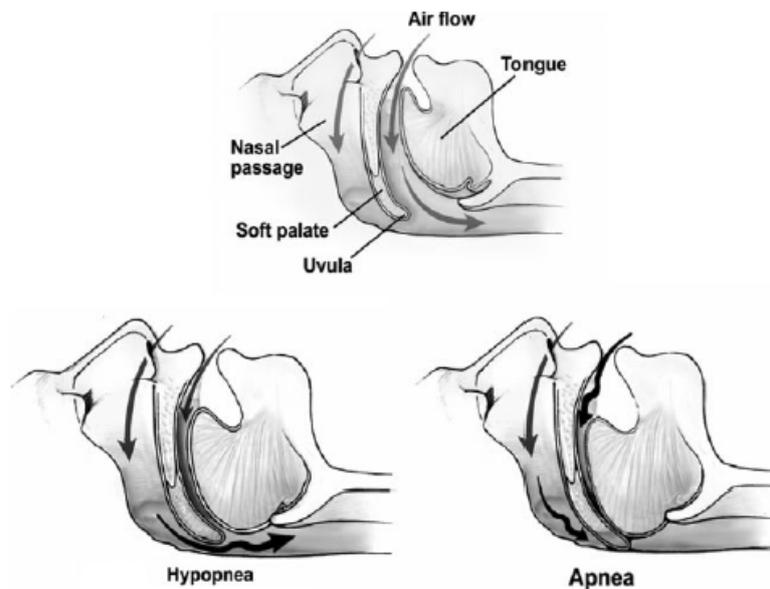
Apneia do sono

Em 1965, dois grupos independentes, Gastaut *et al.*, na França, e Jung e Kuhlo, na Alemanha^{55,56}, descreveram os achados na polissonografia da síndrome Pickwickiana. A descrição de casos de obesidade e baixa estatura associados muitas vezes a policitemia e cianose com episódios de sonolência que ocorrem com extrema rapidez, acompanhados por contrações irregulares, respiração rápida e superficial, além da possibilidade de dormir durante uma conversa ou mesmo em um ambiente barulhento caracterizou a síndrome Pickwickiana⁵⁷. O termo foi aceito com entusiasmo e uma centena de casos foi relatada até 1970⁵⁸. Finalmente, em 1973, Christian Guilleminault⁵⁹ reuniu conhecimentos sobre causas, sinais e sintomas das apneias do sono e cunhou o termo síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), abrindo um vasto campo no conceito de medicina do sono, sendo um dos distúrbios do sono mais prevalentes na atualidade.

Segundo a AAMS, a apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou total da via aérea superior (VAS) durante o sono. Manifesta-se como uma redução (hipopneia) ou cessação (apneia) completa do fluxo aéreo com manutenção dos esforços inspiratórios (Figura 5). A ventilação alveolar inadequada pode desencadear dessaturação da oxi-hemoglobina e, em casos prolongados, em hipercapnia. Os eventos são finalizados por despertares. Os pacientes podem apresentar ausência de esforço respiratório

durante o início da apneia e, em seguida, aumento do esforço contra uma via aérea superior ocluída, o que caracteriza apneia mista relacionando-se a apneias obstrutivas, sendo considerada parte da AOS⁸.

Figura 5. Mecanismo de apneia e hipopneia



Fonte: Adaptado de Somers *et al.* (*Circulation*, 2008), p. 1.081.

A polissonografia (PSG) é considerada o padrão-ouro na identificação da AOS¹⁰. O número de eventos – apneias e hipopneias – por hora de sono (Figuras 6 e 7) é conhecido como índice de apneia-hipopneia (IAH), sendo utilizado para avaliar a gravidade da síndrome. Para o diagnóstico de AOS, é necessário apresentar um IAH ≥ 5 , sendo considerado leve quando o IAH está entre 5 e 15 eventos por hora de sono, moderado quando o índice estiver entre 16 e 30 e grave quando for > 30 ⁸. Em adultos, a AOS é definida como o IAH caracterizado por mais de 5 eventos por hora de sono, associado à sonolência diurna excessiva⁸. Em crianças, há controvérsias na literatura, ficando esse índice maior que 2 a 5 eventos/hora de sono, maior que 2 ou até maior que 1 evento respiratório por hora de sono^{15,16,14}.

De acordo com a revisão do novo manual da Academia Americana de Medicina do Sono (AAMS), a hipopneia é definida como fluxo aéreo superior

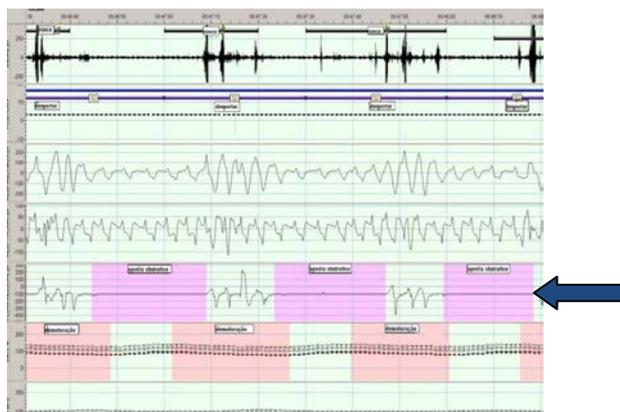
diminuído ou igual a 50% durante pelo menos 10 segundos, associado à diminuição da saturação da oxi-hemoglobina maior ou igual a 3%⁸. A apneia é definida como a parada ou acentuada redução do fluxo aéreo, com duração de pelo menos 10 segundos. As crianças são mais propensas a dessaturação e apresentam mais consequências das apneias breves, motivo pelo qual o tempo de apneia e hipopneia considerado anormal é menor, em torno de 5 segundos⁸.

Conforme a AAMS, para o diagnóstico de AOS, são necessários os critérios de sonolência diurna excessiva ou no mínimo dois dos seguintes sintomas: engasgos durante o sono, despertares recorrentes, sono não reparador, fadiga diurna ou dificuldade de concentração, todos os sintomas anteriores não explicados por outros fatores, polissonografia mostrando 5 ou mais eventos respiratórios obstrutivos por hora de sono⁸.

A AOS é o distúrbio do sono mais comum, sendo reconhecida como um grave problema de saúde pública^{60,61} associado ao desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, doença coronariana e acidente vascular encefálico⁶²⁻⁶⁶.

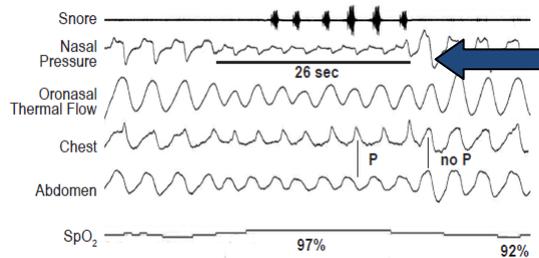
Em crianças, os limites empregados na literatura variam de autor para autor. Segundo Guillemainault⁶⁷, um IAH > 1 evento respiratório por hora de sono é anormal; Ramos *et al.* consideram um IAH > 2³⁸; já em um estudo de Kaditis *et al.*, o IAH foi considerado anormal quando > 5 desde que a criança apresentasse ronco pelo menos uma vez por semana⁶⁸.

Figura 6. Polissonografia mostrando apneia obstrutiva (seta)



Fonte: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/3728/apneia_obstrutiva_do_sono.htm. Acesso em: set. 2013.

Figura 7. Polissonografia mostrando hipopneia obstrutiva (seta)



Fonte: Adaptado de Berry *et al.* (*Journal of clinical Sleep Medicine*, 2012), p. 611.

Estudos recentes avaliaram a acurácia de registros domiciliares com equipamentos portáteis, comparando-os com registros polissonográficos feitos em laboratório do sono^{17,18}. Comprovou-se que o equipamento portátil é capaz de diagnosticar a AOS e ainda apresenta bom custo-benefício¹³.

Figura 8. Polissonografia portátil



Fonte: <http://pulmoco.pt/site/polissonografia/screeners-polisomnografia/>. Acesso em: set. 2013.

A monitorização com os equipamentos portáteis (Figura 8) é classificada pelo número de canais disponíveis em cada equipamento. O exame de PSG tipo I consiste na avaliação de, no mínimo, 7 canais de captação de variáveis fisiológicas. É realizada em um laboratório de sono, assistida por técnico de PSG com mínimo de 6 horas de monitorização e interpretada por um médico habilitado⁶⁹.

A monitorização portátil tipo II contempla no mínimo 7 canais e permite a identificação das diferentes fases do sono com demonstração dos cálculos de IAH. Ela apresenta a limitação de deslocamento de técnico até a residência do paciente e demonstrou resultados semelhantes de IAH na monitorização em casa comparada ao laboratório⁷⁰.

A monitorização portátil tipo III capta entre 4 e 7 canais, não avalia as fases do sono nem diferencia se os eventos ocorrem na vigília ou durante o sono. Ela também não capta os movimentos dos membros inferiores. Alguns equipamentos permitem que o próprio paciente realize a montagem em casa sem a necessidade do deslocamento do técnico. Os índices comparados ao tipo I apresentaram resultados com forte correlação ($r = 0,876$, $p < 0.0001$) em um estudo com pacientes brasileiros com qualquer IAH¹⁷.

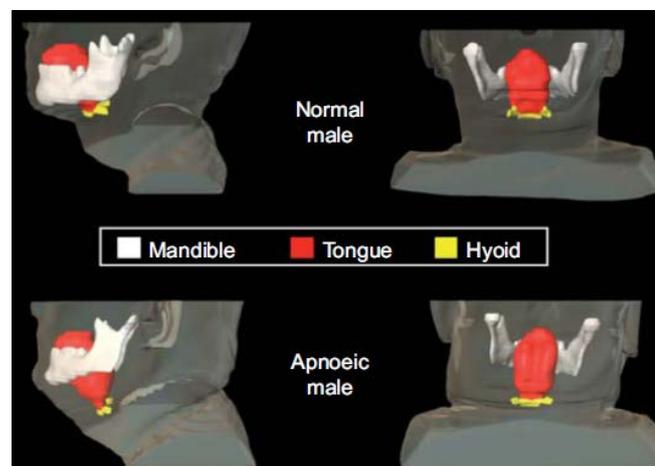
A monitorização tipo IV capta de 1 a 2 canais, sendo um deles a oximetria. Não permite avaliar qualquer dado relativo ao sono, mas evidencia as dessaturações⁷⁰.

O local da obstrução na VAS dos pacientes com AOS é a faringe⁷¹. Essa região é dividida em nasofaringe, orofaringe e hipofaringe, sendo o sítio mais frequente de colapso a orofaringe retropalatal⁷². O colapso é influenciado pela atividade dos músculos da via aérea superior, pressão transmural durante a inspiração, modificações na tração caudal, tônus vasomotor e forças adesivas da mucosa⁷³. A ausência de ossos ou cartilagens faz a luz se manter pérvia por ação dos músculos, e a sua permeabilidade é o resultado do equilíbrio entre a pressão inspiratória negativa e a força muscular abduzora da faringe; quando as paredes se tocam, surge o ronco, a hipopneia no colapso parcial e as apneias nos colapsos totais. Nesse último caso, a asfixia ocorre e pode perdurar por até 30 segundos – é quando o despertar ativa os músculos da faringe, normalizando o fluxo aéreo⁷⁴.

Durante o sono, há relaxamento muscular generalizado, diminuindo a capacidade dos músculos dilatadores da faringe responderem à pressão negativa⁷⁵; isso ocorre em geral no sono REM, quando as apneias e hipopneias são mais frequentes⁷⁶.

Diversos fatores podem alterar o balanço entre a carga mecânica faríngea e o controle neuromuscular nos indivíduos com apneia obstrutiva do sono, entre eles, volume das partes moles circunjacentes, configuração craniofacial e baixo posicionamento do osso hioide, atividade neuromuscular, instabilidade do controle respiratório, efeito fisiológico do sono sobre as vias aéreas superiores e adesividade das paredes opostas da faringe⁷⁷. Alterações craniofaciais foram associadas a AOS. Em um estudo de caso controlado utilizando cefalometria através de ressonância magnética tridimensional (Figura 9) em 55 indivíduos apneicos e 55 controles, observou-se que o aumento de um desvio padrão no comprimento e profundidade da mandíbula foi associado a diminuição do risco de AOS em homens, mas não em mulheres (OR 0,52 e 0,46, respectivamente). Maior diferença entre a distância do hioide em relação ao nariz (OR 2,64 em homens e 5,01 em mulheres) e mento (OR 2,39 em homens e 3,38 em mulheres) foi associada a risco aumentado de AOS. Alargamento da língua é o provável fator patogênico para o posicionamento inferoposterior do osso hioide⁷⁸.

Figura 9. Reconstrução tridimensional de hioide, língua e mandíbula em paciente com AOS



Fonte: Adaptado de Chi L *et al.* (*Eur Respir J.* 2011), p. 354.

Ao analisarmos os registros polissonográficos associados com os dados hemodinâmicos, observamos as seguintes alterações fisiopatológicas transitórias durante eventos de apneia obstrutiva: dessaturação progressiva da oxi-hemoglobina, bradicardia inicial, restauração subsequente da frequência cardíaca, aumento do retorno venoso ao ventrículo direito, diminuição do volume sistólico, aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo, diminuição da pré-carga do ventrículo esquerdo e aumento exagerado da pressão negativa intratorácica. Isso ocorre devido a uma série de interações nas atividades simpática e parassimpática e de quimiorreceptores e barorreceptores⁷⁹⁻⁸³.

A reversão de um evento de apneia obstrutiva é proporcionada pela reabertura da faringe em resposta ao esforço muscular respiratório, desencadeado pela ação dos estímulos centrais e quimiorreceptores decorrentes de hipoxia, hipercapnia e acidose. Ocorre uma série de alterações transitórias, como despertar súbito ou ativação subcortical, hiperventilação com reoxigenação, elevação súbita da pressão arterial sistêmica e elevação da frequência cardíaca com consequente aumento da demanda de oxigênio pelo músculo cardíaco⁶⁶.

2.2 ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

A sonolência diurna excessiva (SDE) afeta 0,5-14% da população⁸⁴ e é avaliada pela escala de sonolência de Epworth (ESE) (Anexo I), desenvolvida por John W. Murray em 1991. O seu intuito era de quantificar a propensão de adormecer durante oito situações rotineiras através de um questionário autoaplicado, tais como adormecer sentado em um carro ou assistindo televisão. A escala varia de 0 (nunca cochilar) a 3 (alta chance de cochilar). Os valores vão de 0 a 24, de maneira que um valor de 10 ou mais indica sonolência diária excessiva³⁹. Como as perguntas não eram específicas para crianças, um questionário validado para abordar essa faixa etária foi desenvolvido⁸⁵ (Anexo II). A menção de álcool foi eliminada da questão número 7 e, além disso, foi feita a pergunta 8, para indicar que o sujeito era um passageiro no carro.

A ESE é uma ferramenta subjetiva e tem contribuído para triagem dos distúrbios do sono e sua detecção precoce serve como um indicador para a polissonografia⁸⁶⁻⁸⁷. A prevalência da SDE diminui em pessoas com mais de 35 anos de idade e aumenta naqueles com mais de 75 anos. Nos jovens, é mais provável que ocorra devido ao sono insuficiente, enquanto nos idosos é mais comumente associada a problemas de saúde, como diabetes e doenças cardiovasculares⁸⁸.

No estudo de Fauroux *et al.*, a ESE revelou aumento subjetivo da sonolência diurna em 4% dos adultos e 8% das crianças. Além disso, mostrou uma boa correlação entre o ESE e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) em crianças ($r = -0.765$, $p < 0.001$)⁸⁹. No estudo de Jankelowitz L *et al.*, realizado em adultos estáveis, a média do ESE em pacientes com FC e controles foi de 6.75 ± 3.32 e 5.72 ± 3.63 , respectivamente ($p = 0.39$)⁹⁰.

2.3 FIBROSE CÍSTICA

A fibrose cística (FC) é uma doença genética complexa que resulta de mutações em um gene que codifica a *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), uma proteína reguladora. Ela provoca acúmulo de muco com ciclos, resultando em inflamação e infecção, de maneira que afeta principalmente os pulmões e o sistema digestório. Também é denominada mucoviscidose como resultado do muco espesso que forma *plugs*, obstruindo as vias aéreas na doença pulmonar⁹¹. Afeta muitos órgãos, embora 85% da mortalidade resulta da doença pulmonar⁹².

A FC tem caráter autossômico recessivo, é mais comum na raça branca e, segundo a *Cystic Fibrosis Foundation*, a expectativa de vida aumentou de 31 para 37 anos na última década; no entanto, um modelo preditor do Reino Unido estima que uma criança nascida hoje com FC sobreviverá até os 50 anos de idade⁹².

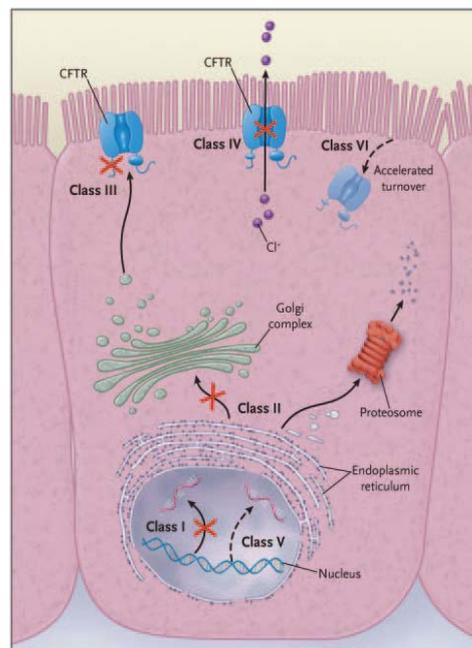
A incidência varia de acordo com o país e o grupo étnico; na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá de 1:2.000 ou 1:3.500 nascidos vivos, hispânicos de 1:8.400, afro-americanos de 1:15.000, Ásia de 1:89.000, Japão de 1: 350.000, Brasil

de 1: 10.000, mais especificamente no Rio Grande do Sul, observou-se a mais alta frequência, variando entre 1:1.600 e 1:6.700^{24,93,94}.

A mutação mais descrita nos Estados Unidos é chamada $\Delta F508$ (Phe 508 del – ausência de fenilalanina na posição 508), e caracteriza-se como um defeito na classe II. No Brasil, no Estado do Rio Grande do Sul, a frequência dessa mutação, analisada em alelos de pacientes afetados, é de 49%⁹⁴.

Atualmente, mais de 1.900 mutações foram identificadas. Elas são classificadas em seis classes funcionais (Figura 10): Classe I - desordem na síntese da proteína CFTR; Classe II - a proteína é sintetizada, no entanto, é retida no retículo endoplasmático ou degradada antes de alcançar a membrana; Classe III - defeito na regulação da proteína, CFTR é localizada na membrana da célula, porém o canal não tem abertura; Classe IV - redução na condutância de cloreto, os íons não conseguem se mover eficazmente através do canal; Classe V - redução parcial do número de canais de cloreto e quantidade reduzida de proteína CFTR, embora o funcionamento da proteína seja normal; Classe VI - CFTR chega na membrana, mas não fica tempo suficiente na superfície celular^{95,96}.

Figura 10. Subclasses da mutação da CFTR



Fonte: Adaptado de Rowe *et al.* (New England 2005), p. 1998.

O teste do suor permanece como padrão para diagnóstico. Valores de cloreto acima de 60 mmol/L independentemente da idade, de 30-59 mmol/L para lactentes menores que seis meses, e 40-59 mmol/L para os pacientes sem diagnóstico nos primeiros anos de vida. Para diagnóstico de certeza, exige-se presença de duas mutações da CFTR identificadas²⁴.

O muco espesso diminui o transporte mucociliar e prejudica as defesas do hospedeiro com conseqüente infecção endobrônquica, propiciando a proliferação bacteriana como, por exemplo, de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Uma resposta inflamatória exagerada conduz ao desenvolvimento de bronquiectasia, aprisionamento aéreo, hipoxemia e hipercapnia⁹⁶, ocasionando doença obstrutiva progressiva das vias aéreas. A insuficiência respiratória é responsável pela maioria das mortes relacionadas com a FC⁹⁷.

Atualmente o tratamento para FC tem sido sintomático, envolvendo o uso de solução salina hipertônica, dornase alfa, enzimas pancreáticas, broncodilatador e antibiótico inalatório. Eles melhoram o volume de líquido na superfície das vias aéreas, degradam os restos celulares em partículas menores, facilitam a absorção de nutrientes no trato gastrointestinal, relaxam o músculo liso brônquico e combatem a infecção⁹⁸.

Depuração mucociliar é o principal objetivo da fisioterapia respiratória para impedir ou retardar a evolução da doença. Algumas técnicas envolvem oscilação das vias aéreas, outras não, algumas são realizadas de forma independente, e outras necessitam de assistência⁹⁹.

O transplante de pulmão é a última opção terapêutica para pacientes com doença pulmonar terminal. O transplante tem o potencial de melhorar substancialmente a qualidade de vida de pacientes adequadamente selecionados. A indicação de crianças para esse procedimento de alto risco é o tema em debate atualmente^{100,101}. Na Europa, é incomum a indicação de transplante em crianças com FC, a menos que elas tenham expectativa de vida útil de menos de dois anos¹⁰². A sobrevida em cinco anos após o transplante para as crianças é inferior a

50%, um resultado um pouco pior do que em adultos, quando 60% sobrevivem após o transplante, considerando o mesmo período^{103,104}. Para os adultos, o encaminhamento para transplante em geral ocorre quando o VEF1 é inferior a 30% do previsto. No entanto, a idade, o sexo, a colonização bacteriana, a infecção pulmonar e a taxa de declínio do VEF1 influenciam a decisão. A instituição noturna de ventilação mecânica não invasiva pode melhorar os sintomas torácicos, a hipoventilação associada ao sono e a qualidade de vida em pacientes que aguardam transplante¹⁰⁵.

A melhora acentuada ao longo das últimas duas décadas na expectativa de vida dos pacientes com FC é em grande parte resultado da centralização do atendimento em centros de tratamento, bem como de terapêutica mais agressiva dos sintomas. Os recentes avanços na compreensão da fisiopatologia da FC ainda não resultaram em melhora significativa no atendimento clínico. A grande esperança para o futuro é que as terapias que tratam o defeito genético básico vão normalizar a expectativa de vida para aqueles que nascem com mutações do gene CFTR¹⁰⁶⁻¹⁰⁷.

2.4 ESCORE DE GRAVIDADE DA DOENÇA

O primeiro escore para avaliar a gravidade da doença foi publicado em 1958, por Shwachman-Kulczycki (SK)¹⁰⁸. Foi desenvolvido com base em um estudo que monitorou 105 pacientes durante 5 anos, expondo a necessidade de um sistema de avaliação que proporcionasse a percepção geral do seu estado clínico.

O escore (Anexo III) é dividido em quatro domínios: atividade geral, exame físico, estado nutricional e achados radiológicos. Cada item tem cinco subescores que variam de acordo com o grau de comprometimento e são categorizados em excelente (86-100), bom (71-85), médio (56-70), moderado (41-55) e grave (menor ou igual a 40). Esse escore apresenta uma alta reprodutibilidade intra e interobservadores¹⁰⁹, mas lhe falta uma categoria que avalie a função pulmonar.

No estudo de Sollar F *et al.*, encontrou-se correlação do escore SK com o VEF1 ($r = 0,76$), teste de caminhada de seis minutos ($r = 0,71$), raio X de tórax ($r =$

0,71) e tomografia computadorizada ($r = -0,78$). Quando os pacientes foram divididos de acordo com o VEF₁, manteve-se apenas a correlação com o escore de SK em pacientes com VEF₁ < 70% ($r = 0,67$)¹¹⁰.

No estudo de Frangolias DD *et al.*, o escore de SK e o VEF₁ previsto foram fortemente correlacionados ($r = 0,78$, $p = 0,001$). A saturação da oxi-hemoglobina em repouso e o VEF₁ previsto ou o escore de SK e a SpO₂ em repouso foram os parâmetros que melhor distinguiram os pacientes que dessaturavam ou não durante a noite¹¹¹.

Em um estudo comparando as provas de função pulmonar, o escore de SK e o escore de Brasfield em pacientes com FC, encontrou-se uma correlação positiva e moderada entre o escore de SK com a capacidade vital forçada (CVF) ($r = 0,35$) e positiva e forte com o VEF₁ ($r = 0,50$) e fluxo expiratório forçado (FEF 25-75) ($r = 0,54$)¹¹².

O escore de Brasfield (Anexo IV) consiste em cinco categorias relacionadas aos aspectos radiológicos característicos da FC: aprisionamento aéreo; marcas lineares (espessamento brônquico); lesões cístico-nodulares (bronquiectasias); grandes lesões (atelectasias e pneumonia); e a impressão geral da gravidade. As três primeiras alterações radiológicas são classificadas segundo a gravidade, de 0 a 4; as duas últimas, de 0 a 5. Os cinco subescores são somados e, então, subtraídos de 25 para resultar no escore final (um escore de 3 é o mais grave possível)¹¹².

2.5 FUNÇÃO PULMONAR

A progressão da doença é avaliada pelo estudo da função pulmonar através da capacidade vital forçada (CVF), do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e do fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF 25-75)¹¹³. Suficiência pancreática, sexo masculino e algumas mutações não delta F508 são associados com uma taxa mais lenta de declínio da função pulmonar¹¹⁴.

Os testes de função pulmonar desempenham um papel importante no controle da evolução da doença em crianças, adolescentes e adultos com FC. O VEF₁ reflete

a progressão da doença. No entanto, em paciente muito jovem, isso não tem sido bem documentado¹¹⁵.

Medidas como VEF1 têm sido usadas como marcador da gravidade da doença e preditor de sobrevida, no entanto, entre pacientes com mesmo genótipo, existe heterogeneidade no prognóstico e na sobrevida¹¹⁶. A SpO₂ inferior a 94% e um VEF1 inferior a 65% do predito indicam dessaturação noturna em pacientes com FC¹¹⁷.

Pacientes com FC têm significativa diminuição na eficiência do sono que controles saudáveis. O VEF1 correlacionou-se positivamente com a duração e a eficiência do sono, e negativamente com o número e a duração dos despertares noturnos, idade e índice de massa corporal (IMC)¹¹⁸.

A correlação de hipoxemia noturna com o VEF1 foi observada em três estudos^{31,112,119}. Não se encontrou diferença no VEF1 predito entre sujeitos com alto e baixo risco de apneia obstrutiva do sono (AOS) (72.5 *versus* 69.5%, $p = 0.55$). Através de regressão logística, o VEF1 não apresenta associação com alto risco de AOS (OR = 1.0, coeficiente = 0.004, $p = 0.81$)¹²⁰.

Em outro estudo, não se encontrou correlação entre a SpO₂ média e o VEF1 em pacientes com FC ($r^2 = 0.03$, $p = 0.14$) ou controles ($r^2 = 0.08$, $p = 0.17$)¹⁶. Em um estudo realizado em adultos com FC e doença estável, a função pulmonar avaliada através do VEF1 apresentou pequena, porém significativa, associação com índice de fragmentação do sono ($r = -0.26$) e tempo de imobilidade ($r = 0.27$)⁹¹.

2.6 ALTERAÇÕES RINOSSINUSAIS CRÔNICAS (RSC)

De acordo com os critérios da Associação Americana de Otorrinolaringologia, a RSC é definida como a presença de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: descarga mucopurulenta (anterior, posterior ou ambos), obstrução nasal, pressão ou dor de plenitude facial, diminuição do olfato por mais de 12 semanas, e inflamação documentada por um ou mais dos seguintes resultados: muco purulento ou edema no meato médio ou na região etmoidal, pólipos na cavidade nasal ou no meato

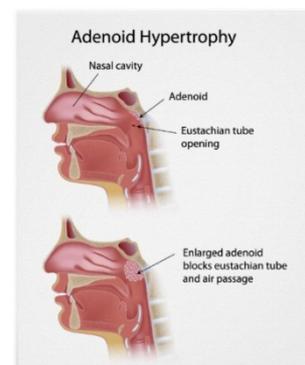
médio e/ou imagens radiológicas mostrando inflamação das cavidades paranasais¹²¹.

O mesmo fenômeno que afeta os pulmões dos pacientes com FC afeta as cavidades paranasais, onde existe espessamento do muco, alteração do movimento ciliar e colonização bacteriana, o que leva a uma inflamação sinusal crônica secundária com hiperplasia de células globosas, metaplasia escamosa e perda do epitélio ciliar¹²².

O comprometimento das vias aéreas superiores (VAS) ocorre em 100% dos pacientes com FC, incluindo sinusites, rinite e ou polipose nasal¹²³. A incidência de polipose nasal tem sido relatada em 6 a 48% dos casos¹²⁴.

São causas de AOS: desvio de septo, rinite alérgica e não alérgica, polipose, hiperplasia de adenoides, hiperplasia de tonsila faríngea, hiperplasia de tonsila lingual, entre outras (Figura 11). A AOS na infância está associada a uma série de alterações das vias aéreas superiores, não se limitando apenas a hipertrofia de adenoides e de tonsilas^{125,126}.

Figura 11. Polipose nasal e hipertrofia de adenoides



Fonte: <http://www.ghorayeb.com/spnasalpolyp.html>. Acesso em: set. 2013.

A tomografia computadorizada (TC) é utilizada como método padrão para estadiamento da rinossinusite. Existem vários escores de avaliação e a maioria se baseia na presença e quantidade de doença inflamatória no interior dos seios paranasais. O sistema de Lund-Mackay (Anexo V) é o mais aceito, no qual se gradua uma pontuação de 0 a 2 (0 = sem anormalidades; 1 = opacificação parcial; 2 = opacificação total) para cada um dos seios paranasais (maxilar, etmoides anterior e posterior, esfenoidal, frontal) de cada lado (direito, esquerdo), além do complexo ostiomeatal (0 = não obstruído; 2 = obstruído). A pontuação total varia de 0 a 24¹²⁷. É importante ressaltar que o exame deve ser solicitado fora das fases agudas da doença.

Um dos problemas atribuídos a esse sistema é o fato de que ele engloba qualquer opacificação parcial em uma só pontuação (um), atribuindo valores iguais tanto à presença de nível líquido quanto ao espessamento mucoso, achados com implicações clínicas diversas. Além disso, uma ocorrência comum em indivíduos com menos de 12 anos e que pode comprometer os resultados é a ausência dos seios esfenoidal e frontal, tanto que o sistema de Lund-Mackay (SLM) baseia-se na soma de pontos conferidos em cada compartimento rinossinusal; a ausência (não desenvolvimento) de seios esfenoidal e frontal rebaixa a amplitude do escore de 24 para 16 pontos, subestimando artificialmente a doença, o que gera um viés quando aplicado em crianças¹²⁸.

2.7 CITOCINAS

As citocinas são polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares, hidrossolúveis, variando entre 8 e 30 kDa, que enviam sinais estimulatórios, modulatórios ou mesmo inibitórios para as diferentes células do sistema imunológico. Elas são produzidas por diversos tipos de células no local da lesão e por células do sistema imunológico através da ativação de proteinoquinas ativadas por mitógenos e atuam especialmente por mecanismos parácrino em células próximas, autócrino na mesma célula e endócrino em células a distância. As

citocinas atuam em concentrações baixas e sua síntese ocorre após estimulação antígena^{129,130}.

Diferentes tipos celulares secretam a mesma citocina, e uma única citocina pode agir em diversos tipos de células, fenômeno denominado pleiotropia. A mesma função pode ser desencadeada por diferentes citocinas. Com frequência, são formadas em cascata, ou seja, uma citocina estimula suas células-alvo a produzir mais citocinas¹³¹. Essas substâncias se ligam a receptores específicos, ativando mensageiros intracelulares que regulam a transcrição gênica, influenciando a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula imunológica, bem como regulando a produção e a atividade de outras citocinas, o que pode aumentar ou amenizar a resposta inflamatória.

Algumas citocinas podem ter ações pró ou anti-inflamatórias, conforme o microambiente no qual estão localizadas. Dentre as pró-inflamatórias, temos as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e FNT. As IL-4, IL-10 e IL-13 e o fator transformador de crescimento β são considerados anti-inflamatórios^{129,132}.

Citocinas são um grupo de proteínas que agem como mediadoras entre as células, desencadeando uma resposta imunológica reguladora, de forma que propiciam, muitas vezes, a erradicação do agente patogênico¹³².

Além disso, as citocinas influenciam a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula imunológica, regulando a produção e a atividade de outras citocinas, o que pode aumentar (pró-inflamatórias) ou atenuar (anti-inflamatórias) a resposta inflamatória¹³³.

Como não é possível classificar as citocinas quanto à célula de origem ou quanto à função biológica, elas foram agrupadas em interleucinas (IL, numeradas sequencialmente de IL-1 a IL-35), fator de necrose tumoral (FNT), quimiocinas, interferons (IFN) e fator de crescimento mesenquimal^{133,134}.

A IL-1 é primariamente produzida por macrófagos e monócitos, assim como por células não imunológicas, tais como fibroblastos e células endoteliais ativadas durante lesão celular, infecção, invasão e inflamação. Há dois tipos conhecidos: IL-1 α e IL-1 β . A IL-1 β é sintetizada como uma proteína precursora (Pró-IL-1 β), não

secretada de forma ativa até ser metabolizada pela enzima caspase-1. Recentemente, descobriu-se que a IL-1 β é expressa em neurônios nociceptivos do gânglio da raiz dorsal^{129,131}.

A IL-1 β produz inflamação sistêmica através da ativação da ciclo-oxigenase-2 no hipotálamo anterior, causando febre. Ela também produz a substância-P (SP), o óxido nítrico e as moléculas de adesão endotelial¹³⁵.

2.8 SONO E CITOCINAS

A IL-1 β foi estudada na regulação do sono em 1984. Os coelhos receberam IL-1 β humana intracerebroventricular e depois se permitiu que dormissem à vontade. Foram observados grandes aumentos de sono não REM, em torno de 27% em relação aos controles¹³⁶.

Foi somente anos mais tarde que o sono foi medido pela primeira vez ao longo de uma infecção¹³⁷. Os efeitos dessas citocinas no sono ou na sonolência foram demonstrados em ratos, gatos, coelhos, ovelhas e seres humanos.

Em 1997, os primeiros estudos sobre a associação entre os transtornos respiratórios do sono e os distúrbios de metabolismo mostraram que o aumento de citocinas, interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 beta (IL-1 β) e fator de necrose tumoral alfa em pacientes com AOS estava associado ao aumento de sonolência e fadiga¹³⁸.

Atualmente, as melhores substâncias reguladoras do sono são a IL-1 β e o FNT, porque muitos de seus mecanismos bioquímicos também estão implicados na regulação do sono, por exemplo, a adenosina, o óxido nítrico, as prostaglandinas e outros¹³⁹.

A IL-1 e o FNT são citocinas liberadas em resposta a diversos estímulos, incluindo diminuição do sono, lesão tecidual e infecção. Citocinas atuam por via de sinalização autócrina e parácrina, mas também podem servir como endócrinas. IL1 e TNF são pleiotrópicos, tendo funções fisiológicas e patológicas, incluindo a modulação da memória, o humor, a inflamação e o sono. Perda de sono e níveis de

citocinas alterados estão associadas a aumento de sensibilidade à dor¹⁴⁰, cansaço¹⁴¹, sonolência e síndrome metabólica¹⁴², incluindo o diabetes tipo II¹⁴³, e prejuízo cognitivo¹⁴⁴.

Existe uma extensa literatura que mostra a variação dos níveis plasmáticos de IL-1 β correlacionada com sonolência ou excesso de sono que ocorrem em diversas patologias, incluindo apneia do sono¹⁴⁵ e sonolência excessiva diurna¹⁴⁶.

Essas correlações extensas entre a patologia, os níveis de citocinas e o sono levaram à hipótese de que os transtornos primários do sono, como a apneia do sono ou a insônia, são de fato doenças inflamatórias crônicas.

2.9 CITOCINAS E FIBROSE CÍSTICA

Mais recentemente, alguns estudos sugeriram que a inflamação sistêmica pode ser outro fator de risco importante para o declínio dos pacientes com FC¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. No entanto, esses estudos produziram resultados inconsistentes. Nenhum avaliou esses biomarcadores nas exacerbações ou internações, que são parâmetros importantes na FC.

Na FC, a exacerbação pulmonar recorrente é a causa primária da progressão da doença pulmonar e, por fim, da morte. O controle da inflamação é importante para combater a infecção, já que, em excesso, isso se torna destrutivo para as células hospedeiras e para a arquitetura dos pulmões^{150,151}. Na FC, as células epiteliais das vias aéreas produzem uma resposta exagerada, estimulando citocinas pró-inflamatórias¹⁵²⁻¹⁵³.

A IL-1 β é um importante mediador inflamatório. Seus efeitos fisiológicos são diversos e potencialmente importantes para a patogênese das exacerbações pulmonares na CF, incluindo febre e indução de outras citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6 e IL-8¹⁵⁴.

Estudos prévios encontraram altas concentrações séricas e no escarro de IL-6, IL-1 β , IL-1 em pacientes com FC comparados aos controles saudáveis¹⁵⁵. A

presença de inflamação nas vias respiratórias dos pacientes com FC caracteriza-se pela presença de neutrófilos e produção de elastase, causando dano pulmonar. Os neutrófilos são atraídos para as vias respiratórias por IL-8, uma quimiocina liberada pelas células epiteliais das vias aéreas, e macrófagos como parte da resposta imune inata a infecções¹⁵⁶.

Os níveis de IL-8, juntamente com outras citocinas pró-inflamatórias, tais como FNT, IL-1 β e IL-6, ficam aumentados nas vias aéreas dos pacientes com FC e são regulados por fatores de transcrição, tais como o fator nuclear kappa-B (NF-kB), entre outros. A via de sinalização de NFkB pode ser a chave para a inflamação das vias aéreas na FC, e é um alvo potencialmente interessante para terapia anti-inflamatória de pacientes com FC. O NFkB é ativado por fatores, incluindo bactérias como a *Pseudomonas aeruginosa*, citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF, possível hipoxia e mutação da CFTR. Todo esse processo perpetua o ciclo inflamatório¹⁵³.

A proteína C-reativa, a IL-6 e a IL-1 β estavam significativamente correlacionadas com comprometimento da função pulmonar em análise univariada e multivariada. O declínio da função pulmonar foi associado a níveis plasmáticos elevados de IL-1 β ($p < 0,01$), independentemente de idade, colonização bacteriana ou história de hospitalizações, sugerindo que a inflamação sistêmica é um fator de risco independente para a progressão da doença em FC²³.

Além disso, diminuição do índice de massa corporal (IMC), má função pulmonar e presença de *Pseudomonas aeruginosa* em culturas de escarro mostraram que os níveis plasmáticos de duas citocinas inflamatórias na fase inicial (IL-6 e IL-1 β) foram associados de forma significativa a hospitalização prévia em pacientes com FC, independentemente dos fatores associados²⁰.

2.10 SONO E FIBROSE CÍSTICA

O desenvolvimento de transtornos respiratórios do sono (TRS) pode ser um preditor importante para o desenvolvimento de insuficiência respiratória diurna e *cor*

pulmonale. Por isso, é importante detectar TRS para prever quais pacientes estão em risco, bem como quais opções de tratamento estão disponíveis atualmente.

A morte ocorre com mais frequência devido a insuficiência respiratória associada a hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*. Os episódios repetidos de hipoxia noturna desencadeiam um estímulo para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar¹⁵⁷ e falência do ventrículo direito. Essas complicações estão associadas a pior prognóstico¹⁵⁸. O percentual de pacientes com FC que apresenta comprometimento cardíaco oscila de 0-100% para disfunção do ventrículo direito e de 0-33% para disfunção do ventrículo esquerdo. No estudo de Florea *et al.*, houve significativa disfunção diastólica e sistólica do ventrículo direito, caracterizada por taquicardia persistente e aumento do débito cardíaco em pacientes com doença avançada¹⁵⁹.

A hipertensão pulmonar prolongada leva à insuficiência ventricular direita. Cerca de 70% das crianças que morrem de FC apresentam, na autópsia, hipertrofia ventricular direita¹⁶⁰. A hipertensão pulmonar crônica é resultado da vasoconstrição pulmonar hipóxica e hipertrofia da média das arteríolas pulmonares^{161,162}, bem como uma remodelação estrutural da microcirculação pulmonar, incluindo anastomoses arteriais broncopulmonares¹⁶³. Bradley *et al.* não encontraram diferenças na eficiência do sono ou na frequência de despertares entre controles e um grupo de adultos com FC de moderada a grave¹⁶⁴. Entretanto, Spier *et al.* mostraram má qualidade do sono em pacientes com FC e doença pulmonar grave quando comparados com os controles normais, com uma baixa eficiência de sono (58 *versus* 81%, respectivamente) e menos tempo no sono REM (9,4% *versus* 16,6%, respectivamente)¹⁶⁵. Além disso, mostraram que os despertares frequentes em indivíduos com FC muitas vezes ocorreram independentemente das quedas na saturação de oxigênio e não se modificaram com oxigenoterapia¹⁶⁵.

Diante dos resultados conflitantes, não fica claro se a frequência de despertares é de fato maior em pacientes com FC. Embora a polissonografia (PSG) tenha tradicionalmente sido usada para medir a qualidade do sono e para identificar despertares, tornou-se evidente que a ativação simpática pode ocorrer na ausência de despertar cortical.

Pacientes com FC, especialmente aqueles com comprometimento pulmonar mais grave, podem experimentar perda e fragmentação do sono em comparação com controles saudáveis na mesma faixa etária. Tosse noturna¹⁶⁶, obstrução das vias aéreas superiores com infecção crônica e pólipos nasais¹⁶⁷, hipoxia e aumento do trabalho respiratório relacionado com obstrução das vias aéreas inferiores têm o potencial de contribuir para má qualidade do sono nessa população.

Em resumo, os dados a respeito da qualidade do sono em pacientes com FC são limitados e um tanto contraditórios. A maioria dos estudos tem sido relatada em adolescentes e adultos, com dados limitados em relação à população pediátrica. No entanto, mostram que o grau de TRS está mais relacionado à gravidade da doença pulmonar do que à idade.

Em indivíduos saudáveis, ocorre uma pequena queda na ventilação de 10-15%¹⁶⁸ no início do sono. Provavelmente isso ocorre devido à redução secundária no *drive* central para a bomba muscular respiratória com a retirada do estímulo da vigília para respirar juntamente com o aumento da resistência da via aérea superior¹⁶⁹. Consequentemente, ocorre uma pequena queda na saturação de oxihemoglobina e um aumento do dióxido carbono¹⁷⁰.

A ventilação durante o sono REM é mais variável e sofre alterações relacionadas à intensidade da atividade fásica¹⁷¹. Em geral, a ventilação por minuto nesse estágio do sono não é essencialmente diferente do sono não REM¹⁷². No entanto, em pacientes com FC, o sono pode colocar uma carga fisiológica significativa no sistema respiratório. As pequenas alterações na ventilação e as trocas gasosas que ocorrem normalmente com o início do sono podem ser dramaticamente exageradas na presença de doença pulmonar avançada, resultando em dessaturação significativa e hipercapnia, em especial durante o sono REM.

Hipoventilação^{173,174} e desequilíbrio na ventilação/perfusão (V/Q)¹⁷⁵ são exagerados durante o sono REM. Maior carga nas vias aéreas superiores, diminuição do *drive* e fadiga muscular são possíveis causas de hipoventilação, enquanto uma capacidade residual funcional (CRF) reduzida contribui para desequilíbrio da ventilação/perfusão. Além disso, muitos pacientes com FC apresentam piora da hipoxemia na posição supina¹⁷⁶, sensibilidade embotada de

dióxido de carbono (CO₂), obstrução das vias aéreas superiores decorrente de infecção nasal crônica e pólipos¹⁶⁷. Todos afetam potencialmente a respiração durante o sono.

Têm sido investigados os mecanismos subjacentes do desenvolvimento de hipoxemia e hipercapnia durante o sono nesses pacientes, a fim de identificar as terapias mais apropriadas e administrar a deterioração da função respiratória.

Há informações limitadas sobre mudanças quantitativas na ventilação durante o sono de fibrocísticos com doença pulmonar. Tepper *et al.* documentaram uma redução significativa na ventilação da vigília para o sono não REM, devido a grande diminuição do volume corrente (VC) sem alteração na frequência respiratória¹⁷⁷.

Spier *et al.* relataram mudanças variáveis da vigília para o sono de ondas lentas, com redução do volume corrente (VC) no sono autorrelatado e aumento da frequência respiratória¹⁶⁵.

Embora não se possa excluir a possibilidade de desequilíbrio na relação V/Q na contribuição da hipoxia durante o sono, a hipoventilação demonstrou ser o principal fator que conduz a hipoxia durante o sono em pacientes com FC. Tratar hipoventilação noturna pode ser uma estratégia terapêutica importante nesses doentes¹⁷⁷. Através da ventilação não invasiva com oxigênio, é possível amenizar a diminuição da ventilação noturna, o que traz benefícios sem que ocorra retenção de CO₂ como os pacientes que usam apenas oxigênio domiciliar¹⁷⁸.

Na presença de respiração anormal durante o sono, despertares podem ocorrer como um mecanismo de defesa para restabelecer a respiração normal e a normalidade na troca gasosa. No entanto, ao longo do tempo, privação e fragmentação do sono podem deprimir esses despertares, de modo que os níveis mais elevados de CO₂ ou menores de O₂ são necessários antes do despertar ocorrer^{179,180}. Com longos períodos de respiração anormal com gases sanguíneos alterados, o centro respiratório também é deprimido, não apenas durante o sono, mas também na vigília, inclusive, possivelmente como resultado de adaptação dos quimiorreceptores^{181,182}.

Isso configura um ciclo vicioso de depressão do *drive* respiratório, períodos maiores de respiração anormal e muito mais fragmentação do sono, de maneira que a troca gasosa é totalmente anormal à noite e durante o dia. Nos casos de FC, a relação entre hipoxemia noturna e desenvolvimento de insuficiência respiratória durante o dia é mais complicada por deterioração progressiva da função pulmonar e por infecção pulmonar com expectoração crônica, característica desse grupo de doentes.

Com dano pulmonar, hiperinsuflação pode ocorrer. Como consequência, o trabalho respiratório pode aumentar durante o sono¹¹⁶. Esse esforço aumentado da respiração pode promover inquietação e despertares do sono, mesmo na ausência de mudanças significativas na saturação de oxigênio¹⁸³.

Ao longo dos últimos 20 anos, uma série de estudos sobre sono em indivíduos com FC foi publicado, observando as consequências fisiológicas da respiração anormal durante o sono; no entanto, menos atenção foi dada ao impacto dessas alterações na função neurocognitiva e qualidade de vida.

Dancey *et al.* avaliaram sonolência diurna e função neurocognitiva em 19 pacientes adultos com doença pulmonar grave com VEF1 de 28% do previsto, para determinar se existe uma relação entre comprometimento diário e qualidade do sono diurno ou hipoxemia noturna³⁵. Esse grupo de pacientes experimentou hipoxemia significativa durante o sono sem evidência de hipoventilação importante. Esses pacientes não relataram sonolência excessiva na Escala de Sonolência Epworth, apesar das evidências objetivas de sonolência diurna no teste de latência múltipla do sono. Não houve associação entre sonolência diurna e oxigenação noturna, mas encontrou-se uma relação entre hipoxemia noturna e diminuição do sono em termos de tempo total de sono e eficiência do sono.

Os dados extremamente limitados nessa área sugerem que os pacientes com doença pulmonar grave têm função neurocognitiva significativamente pior em relação aos controles na mesma faixa etária.

Estudos investigaram possíveis preditores diurnos de dessaturação noturna na população com FC¹⁸⁴.

Versteegh *et al.* estudaram 24 crianças e adultos jovens com FC apresentando diferentes graus de comprometimento pulmonar e descobriram que a SpO₂ em repouso durante o dia foi o preditor mais forte de dessaturação noturna¹¹⁷.

Perin *et al.* encontraram apenas dois pacientes (3,9%) com critérios polissonográficos para AOS. Essa discrepância de achados se deve, provavelmente, a diferenças no método de avaliação¹⁸⁵.

Adicionalmente, em 2008, Gregório *et al.* avaliaram 38 crianças com suspeita de apneia do sono. O IAH por eles descrito foi muito próximo do que encontramos ($4,7 \pm 2,8$ versus $4,9 \pm 2,0$). A SpO₂ basal nesse grupo foi de $98 \pm 0,8\%$, pois a amostra excluiu portadores de doença pulmonar crônica¹⁸⁶.

Transtornos respiratórios do sono incluem crianças com comorbidades que podem alterar a anatomia das vias aéreas ou a função dos músculos respiratórios¹⁸⁷. A AOS é frequente em crianças com hipertrofia adenotonsiliana com estreitamento das vias aéreas^{125,126}. Um estudo realizado com 17 crianças encontrou que todas tinham hipertensão pulmonar¹⁸⁸ além de hipertrofia adenotonsilar e sintomas de AOS.

3 MARCO HISTÓRICO

a) O que não se sabe?

- A prevalência dos transtornos respiratórios do sono (TRSs) nos pacientes com FC em nosso meio.

- O quanto as citocinas, a função pulmonar, a saturação periférica da oxihemoglobina, as alterações rinossinusais, o estado nutricional e o escore de gravidade da doença se correlacionam com o índice de apneia-hipopneia, bem como se aumentam o risco de desenvolver ou influenciam os TRSs.

b) O que foi estudado? Quais são as estratégias para buscar a resposta à questão de pesquisa?

Como a realização da polissonografia, mesmo portátil, ainda não é uma realidade na rotina dos pacientes com FC, procurou-se coletar informações clínicas que julgávamos ter correlação com o IAH. Uma vez detectada a possibilidade de correlação entre as variáveis clínicas e do sono, poderíamos sugerir alguma intervenção, seja oxigenoterapia para aqueles que apresentassem dessaturação noturna ou ventilação não invasiva para aqueles com apneia e hipopneia.

Para isso, foi realizado um estudo transversal incluindo pacientes com diagnóstico de fibrose cística, com idade igual ou superior a seis anos, acompanhados no Centro de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os pacientes que ficaram internados no período entre julho de 2010 e setembro de 2012 foram comunicados dos objetivos do estudo e convidados a participar do mesmo. Caso concordassem, assinavam o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos casos de descompensação pulmonar grave com indicação de ventilação mecânica não invasiva, ressecção pulmonar na internação atual, uso de oxigenoterapia, gestantes, casos submetidos a transplante pulmonar e hepático e aqueles que fizessem uso de fármacos que influenciassem o sono.

O protocolo do estudo julgava necessária a submissão de uma polissonografia portátil tipo III durante a noite, com o objetivo de mensurar as apneias, a hipopneia e o IAH, bem como a SpO₂ noturna mínima e média. Os exames de aferição da SpO₂ em ar ambiente e na vigília, coleta de sangue para dosagem da citocina, espirometria, mensuração das variáveis antropométricas, tomografia computadorizada dos seios da face para que fosse possível preencher o questionário de Lund-Mackay, aferição do escore de SK e o preenchimento de um questionário relacionado à sonolência diurna foram aferidos e preenchidos no melhor estado clínico do paciente, em torno do décimo terceiro dia de internação. Os escores clínicos foram preenchidos pelo médico mais graduado da equipe.

4 JUSTIFICATIVA

Nas últimas décadas avanços no diagnóstico e tratamento de FC vêm possibilitando relevante aumento na sobrevida. Uma vez que a obstrução^{166,167} das vias aéreas superiores contribui para apneia obstrutiva do sono (AOS) causando hipoxia contribuindo para hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*^{35,177}, esse estudo justifica-se uma vez que a identificação da AOS é incipiente^{89,185,186}, carecendo-se de formas práticas de realizá-la.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Correlacionar o índice de apneia-hipopneia com a gravidade da fibrose cística.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Correlacionar o índice de apneia-hipopneia (IAH) com as citocinas;
- b) Correlacionar o IAH com a SpO₂;
- c) Correlacionar o IAH com o escore de Shwachman-Kulczycki;
- d) Correlacionar o IAH com as provas de função pulmonar;
- e) Correlacionar o IAH com o escore de Lund-Mackay;
- f) Correlacionar o IAH com o estado nutricional;
- g) Correlacionar o IAH com a sonolência medida pela ESE.

6 REFERÊNCIAS

1. Kimura M, Winkelmann J. Genetics of sleep and sleep disorders. *Cell Mol Life Sci.* 2007 May;64(10):1216-26.
2. Tafti M. Genetic aspects of normal and disturbed sleep. *Sleep Med.* 2009 Sep;10 Suppl 1:S17-21.
3. Alóe F, Azevedo AP, Hasan R. Sleep-wake cycle mechanisms. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27 Supl 1:33-9.
4. Markov D, Goldman M, Doghramji K. Normal sleep and circadian rhythms: Neurobiological mechanisms underlying sleep and wakefulness. *Sleep Med Clin.* 2012; 7(3): 417-426.
5. Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci.* 2002 Nov;5 Suppl:1071-5.
6. Hasan R, Alóe F. Updates in the sleep-wake cycle. *Sleep Sci.* 2011;4(2):52-60.
7. Sinton CM, McCarley RW. Neurophysiological mechanisms of sleep and wakefulness: a question of balance. *Semin Neurol.* 2004 Sep;24(3):211-23.
8. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr, Quan SF. In: American Academy of Sleep Medicine. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications.* 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
9. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest.* 2007 Feb;131(2):595-607.
10. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman JJ et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005 Apr;28(4):499-521.
11. De Backer W. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Panminerva Med.* 2013 Jun;55(2):191-5.
12. Engström C, Anttila H, Maasilta P, Jennum P, Hansen NW, Michler RP, et al. The Obstructive Sleep Apnoea Syndrome . In: *Obstructive Sleep Apnoea Syndrome: A Systematic Literature Review.* 2007;1-303.
13. Polese JF, Santos-Silva R, Kobayashi RF, Pinto IN, Tufik S, Bittencourt LR. Portable monitoring devices in the diagnosis of obstructive sleep apnea: current status, advantages, and limitations. *J Bras Pneumol.* 2010 Jul-Aug;36(4):498-505.

14. Accardo JA, Shults J, Leonard MB, Traylor J, Marcus CL. Differences in overnight polysomnography scores using the adult and pediatric criteria for respiratory events in adolescents. *Sleep*. 2010 Oct; 33(10):1333-9.
15. Kheirandish-Gozal L. What is "abnormal" in pediatric sleep? *Respir Care*. 2010 Oct; 55(10):1366-74.
16. Spicuzza L, Sciuto C, Leonardi S, La Rosa M. Early occurrence of obstructive sleep apnea in infants and children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 Dec; 166(12):1165-9.
17. Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009 Feb; 135(2):330-6.
18. Santos-Silva R, Sartori DE, Truksinas V, Truksinas E, Alonso FF, Tufik S, et al. Validation of a portable monitoring system for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009 May; 32(5):629-36.
19. Whitelaw WA, Brant RF, Flemons WW. Clinical usefulness of home oximetry compared with polysomnography for assessment of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 15; 171(2):188-93.
20. Alberti A, Sarchielli P, Gallinella E, Floridi A, Floridi A, Mazzotta G, Gallai V. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. *J Sleep Res*. 2003 Dec; 12(4):305-11
21. Guasti L, Marino F, Cosentino M, Maroni L, Maresca AM, Colombo F et al. Cytokine production from peripheral blood mononuclear cells and polymorphonuclear leukocytes in patients studied for suspected obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2011 Jan; 15(1):3-11.
22. Tang A, Sharma A, Jen R, Hirschfeld AF, Chilvers MA, Lavoie PM et al. Inflammasome-mediated IL-1 β production in humans with cystic fibrosis. *PLoS One*. 2012; 7(5):e37689.
23. Ngan DA, Wilcox PG, Aldaabil M, Li Y, Leipsic JA, Sin DD, Man SF. The relationship of systemic inflammation to prior hospitalization in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2012 Feb 14; 12:3.
24. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic Fibrosis. *Lancet*. 2009 May 30; 373(9678): 1891–904.
25. Jameel R, Reeves E, Bergin D, McElvaney G. Modulating the cystic fibrosis transmembrane regulator – breaking the basic defects. *Royal College of Surgeons in Ireland Student Medical Journal* 2013; 6(1):79-83.
26. Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman JJ. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *J Cyst Fibros*. 2002 Mar; 1(1):13-29.

27. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005 12;352(19):1992-2001.
28. Hartl D, Latzin P, Hordijk P, Marcos V, Rudolph C, Woischnik M et al. Cleavage of CXCR1 on neutrophils disables bacterial killing in cystic fibrosis lung disease. *Nat Med.* 2007 Dec;13(12):1423-30.
29. Uyan ZS, Ozdemir N, Ersu R, Akpınar I, Keskin S, Cakir E et al. Factors that correlate with sleep oxygenation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007 Aug;42(8):716-22.
30. Darracott C, McNamara PS, Pison M et al. Towards the development of cumulative overnight oximetry curves for children with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2004;3:S53.
31. de Castro-Silva C, de Bruin VM, Cavalcante AG, Bittencourt LR, de Bruin PF. Nocturnal hypoxia and sleep disturbances in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009 Nov;44(11):1143-50.
32. Swanson LM, Arndt JT, Rosekind MR, Belenky G, Balkin TJ, Drake C. Sleep disorders and work performance: findings from the 2008 National Sleep Foundation Sleep in America Poll. *J Sleep Res.* 2011 Sep;20(3):487-94.
33. Slater G, Steier J. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. *J Thorac Dis.* 2012 Dec;4(6):608-16.
34. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2001 Feb 1;24(1):96-105.
35. Dancy DR, Tullis ED, Heslegrave R, Thornley K, Hanly PJ. Sleep quality and daytime function in adults with cystic fibrosis and severe lung disease. *Eur Respir J.* 2002 Mar;19(3):504-10.
36. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991 Dec; 14(6): 540-545.
37. Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2008 Sep; 9(3):213-219.
38. Ramos RT, Salles C, Gregório PB, Barros AT, Santana A, Araújo-Filho JB, Acosta AX. Evaluation of the upper airway in children and adolescents with cystic fibrosis and obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009 Dec;73(12):1780-5.
39. Hafen GM, Ranganathan SC, Robertson CF, Robinson PJ. Clinical scoring systems in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006 Jul;41(7):602-17.
40. Gontijo T. Amigos do Freud. [capturado em 2013 Nov. 02]; Disponível em: <http://amigosdofreud.blogspot.com.br/2007/09/o-sono.html>.

41. Timo-laria C. Evolução histórica do estudo do sono. In: Tufik S et al. Medicina e biologia do sono. São Paulo: Editora Manole Ltda; 2008. p. 1.
42. Collura TF. History and evolution of electroencephalographic instruments and techniques. *J Clin Neurophysiol*. 1993 Oct;10(4):476-504.
43. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953 Sep 4;118(3062):273-4.
44. Aserinsky E, Kleitman N. A motility cycle in sleeping infants as manifested by ocular and gross bodily activity. *J Appl Physiol*. 1955 Jul;8(1):11-8.
45. Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1957 Nov;9(4): 673-90.
46. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. U.S. Public Health Service, Washington D.C.,U.S; Government Printing Office; 1968.
47. Yasoshima A, Hayashi H, Iijima S, Sugita Y, Teshima Y, Shimizu T et al. Potential distribution of vertex sharp wave and saw-toothed wave on the scalp. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984 Jul;58(1):73-6.
48. Halász P. Hierarchy of micro-arousals and microstructure of sleep. *Neurophysiol Clin*. 1998 Dec;28(6):461-75.
49. Roth C, Achermann P, Borbély AA. Frequency and state specific hemispheric asymmetries in the human sleep EEG. *Neurosci Lett*. 1999 Aug 27;271(3):139-42.
50. Zygierewicz J, Blinowska KJ, Durka PJ, Szelenberger W, Niemcewicz S, Androsiuk W. High resolution study of sleep spindles. *Clin Neurophysiol*. 1999 Dec;110(12):2136-47.
51. Amzica F, Steriade M. The K-complex: its slow rhythmicity and relation to delta waves. *Neurology*. 1997 Oct; 49(4):952-9.
52. Amzica F, Steriade M. Cellular substrates and laminar profile of sleep K-complex. *Neuroscience*. 1998 Feb;82(3): 671-86.
53. Jouvet M, Michel F, Mounier D. Comparative electroencephalographic analysis of physiological sleep in the cat and in man. *Rev Neuro*. 1960 Sep;103:189-205.
54. American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders. 2nd ed.: Diagnostic and coding manual (ICSD-2). Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
55. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol*. 1965 Jun;112(6):568-79.

56. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Prog Brain Res.* 1965;18:140-59.
57. Pickwickian syndrome. *Br Med J.* 1958;18;2(5102):964.
58. Carroll D. Pickwickian syndrome, 20 years later. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1975;86:112-127.
59. Distúrbios respiratórios do sono uma breve história. [capturado em 2013 Set. 29]. Disponível em: <http://www.sleeplab.com.br/artigos/disturbios.pdf>
60. Lacasse Y, Godbout C, Sériès F. Health-related quality of life in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2002 Mar;19(3):499-503.
61. Phillipson EA. Sleep apnea – a major public health problem. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1271-3.
62. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA.* 2000 Apr 12;283(14):1829-36.
63. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000 May 11;342(19):1378-84.
64. Moe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov;164(10 Pt 1):1910-3.
65. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 2003 Oct 8;290(14):1906-14.
66. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005 Nov 10;353(19):2034-41.
67. Guilleminault C, Lee JH, Chan A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005 Aug;159(8):775-85.
68. Kaditis AG, Finder J, Alexopoulos EI, Starantzis K, Tanou K, Gampeta S, et al. Sleep-disordered breathing in 3,680 Greek children. *Pediatr Pulmonol.* 2004 Jun;37(6):499-509.
69. Zancanella E, Haddad FM, Oliveira LAMP, et al. Apneia Obstrutiva do Sono e Ronco Primário: diagnóstico. Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2012, p. 1-34.
70. Iber C, Redline S, Kaplan Gilpin AM, Quan SF, Zhang L, Gottlieb DJ et al. Polysomnography performed in the unattended home versus the attended

- laboratory setting--Sleep Heart Health Study methodology. *Sleep*. 2004 May 1;27(3):536-40.
71. Qureshi A, Ballard RD. Obstructive sleep apnea. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Oct;112(4):643-51.
 72. Martins AB, Tufik S, Moura SM. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Bras Pneumol*. 2007 Jan-Feb;33(1):93-100.
 73. Badr MS. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2002 Aug;14(3):285-92.
 74. Rama AN, Tekwani SH, Kushida CA. Sites of obstruction in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2002 Oct;122(4):1139-47.
 75. Goh DY, Galster P, Marcus CL. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162 (2 Pt 1):682-6.
 76. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep Med Rev*. 2003 Feb;7(1):9-33.
 77. Silva da GA, Sander HH, Eckeli AL, Fernandes RMF, Coelho EB, Nobre F. Basic concepts about obstructive sleep apnea. *Rev Bras Hipertens* 2009;16(3):150-157.
 78. Chi L, Comyn FL, Mitra N, Reilly MP, Wan F, Maislin G, et al. Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. *Eur Respir J*. 2011 Aug;38(2):348-58.
 79. Guilleminault C, Motta J, Mihm F, Melvin K. Obstructive sleep apnea and cardiac index. *Chest*. 1986 Mar;89(3):331-4.
 80. Tolle FA, Juudy WV, Yu PL, Markand ON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983 Dec;55(6):1718-24.
 81. Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol*. 1992 Feb;72(2):583-9.
 82. Brinker JA, Weiss JL, Lappé DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation*. 1980 Mar;61(3):626-33.
 83. Virolainen J, Ventilä M, Turto H, Kupari M. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol*. 1995 Aug;79(2):455-60.
 84. Franceschi M, Zamproni P, Crippa D, Smirne S. Excessive daytime sleepiness: a 1-year study in an unselected inpatient population. *Sleep*. 1982;5(3):239-47.

85. Meledres CS, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime Sleepiness Hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatric*. 2004 Sep; 114(3):768-775.
86. Boari L, Cavalcanti CM, Bannwart SRF, Sofia OB, Dolci JEL. Evaluation of Epworth Sleepiness Scale in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70(6):752-6.
87. Cai SJ, Chen R, Zhang YL, Xiong KP, Lian YX, Li J, Shen JC, et al. Correlation of Epworth Sleepiness Scale with multiple sleep latency test and its diagnostic accuracy in assessing excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Sep;126(17):3245-50.
88. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug;90(8):4510-5.
89. Fauroux B, Pepin JL, Boelle PY, Cracowski C, Murriss-Espin M, Nove-Josserand R, et al. Sleep quality and nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children and young adults with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2012 Nov;97(11):960-6.
90. Jankelowitz L, Reid KJ, Wolfe L, Cullina J, Zee PC, Jain M. Cystic fibrosis patients have poor sleep quality despite normal sleep latency and efficiency. *Chest*. 2005 May;127(5):1593-9.
91. Ashlock MA, Beall RJ, Hamblett NM, Konstan MW, Penland CM, Ramsey BW et al. A pipeline of therapies for cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 Oct;30(5):611-26.
92. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J*. 2007 Mar;29(3): 522–6.
93. Rodrigues R, Gabetta CS, Pedro KP, Valdetaro F, Fernandes MI, Magalhães PK, Januário JN, Maciel LM. Cystic fibrosis and neonatal screening. *Cad Saúde Pública*. 2008;24 Suppl 4:s475-84.
94. Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: evaluation 30 months after implementation. *J Pediatr*. 2005 May-Jun;81(3):240-4.
95. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003 Feb 22;361(9358):681-9.
96. Sloane PA, Rowe SM. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein repair as a therapeutic strategy in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 Nov;16(6):591-7.
97. Cohen-Cyberknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing Cystic Fibrosis. Strategies that increase life expectancy and Improve quality of Life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun;183(11):1463–1471.

98. Pettit RS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-modifying medications: the future of cystic fibrosis treatment. *Ann Pharmacother*. 2012 Jul-Aug;46(7-8):1065-75.
99. Main E. What is the best airway clearance technique in cystic fibrosis? *Paediatr Respir Rev*. 2013 May;14 Suppl 1:10-2.
100. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2007 Nov; 357(21):2143-52.
101. Egan TM. Solid benefit of lung transplantation for some children with cystic fibrosis. *Pediatr Transplant*. 2008 Mar; 12(2):125-28.
102. Aurora P, Spencer H, Moreno-Galdó A. Lung transplantation in children with cystic fibrosis: a view from Europe. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 May; 177(9): 935–36.
103. Goldberg HJ, Deykin A. Advances in lung transplantation for patients who have cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007 Jun;28(2):445–57.
104. Inci I, Stanimirov O, Benden C, Kestenholz P, Hofer M, Boehler A, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: a single center experience of 100 consecutive cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Feb;41(2):435-40.
105. Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. *Thorax* 2008 Jan; 63(1):72-7.
106. Padman R, McColley SA, Miller DP, Konstan MW, Morgan WJ, Schechter MS et al. Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Infant care patterns at epidemiologic study of cystic fibrosis sites that achieve superior childhood lung function. *Pediatrics*. 2007 Mar;119(3):e531-7.
107. Johnson C, Butler SM, Konstan MW, Morgan W, Wohl ME. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis: a center-based analysis. *Chest*. 2003 Jan; 123(1): 20–27.
108. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five-to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*. 1958 Jul;96(1):6-15.
109. Wood RE. Prognosis. In: Taussig LM, editor. *Cystic fibrosis*. New York: Thieme-Stratton;1984. p. 434-60.
110. Stollar F, Adde FV, Cunha MT, Leone C, Rodrigues JC. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics (São Paulo)*. 2011;66(6):979-83.
111. Frangolias DD, Wilcox PG. Predictability of oxygen desaturation during sleep in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2001 Feb;119:434-441.

112. Freire ID, Abreu e Silva FA, Araújo MA. Comparison among pulmonary function test results, the Shwachman-Kulczycki score and the Brasfield score in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2008 May;34(5):280-7.
113. I Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol*. 1996;22(3):105-44.
114. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1997 Dec ;131(6):809-14.
115. Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boulé M, Chaussain M, Denjean A et al. Pulmonary function tests in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Oct 15;166(8):1099-104.
116. Schluchter MD, Konstan MW, Drumm ML, Yankaskas JR, Knowles MR. Classifying severity of cystic fibrosis lung disease using longitudinal pulmonary function data. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 1;174(7):780-786.
117. Versteegh FG, Bogaard JM, Raatgever JW, Stam H, Neijens HJ, Kerrebijn KF. Relationship between airway obstruction, desaturation during exercise and nocturnal hypoxaemia in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 1990 Jan;3(1):68-73.
118. Amin R, Bean J, Burklow K, Jeffries J. The relationship between sleep disturbance and pulmonary function in stable pediatric cystic fibrosis patients. *Chest*. 2005 Sep;128(3):1357-63.
119. Pond MN, Conway SP. Nocturnal oxygen desaturation and spirometric parameters in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1995 May;50(5):539-42.
120. Sharma B, Feinsilver S, Owens RL, Malhotra A, McSharry D, Karbowitz S. Obstructive airway disease and obstructive sleep apnea: effect of pulmonary function. *Lung*. 2011 Feb;189(1):37-41.
121. Rosenfeld RM. Clinical practice guideline on adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Sep;137(3):365-77.
122. Gysin C, Althman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr pulmonol* 2000 Dec;30(6):481-9.
123. Ramsey B, Richardson MA. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Sep;90(3 Pt 2):547-52.
124. Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, Wikström AC, Stierna P, Hjelte L. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. *Chest*. 2002 Jan;121(1):40-7.
125. Pinto JÁ. Ronco e apneia do sono. In: Costa SS, Cruz OLM, Oliveira JAA. *Otorrinolaringologia – Princípios e Práticas*. Porto Alegre: Artmed; 2006, p. 807.

126. Arens R, Sin S, Willen S, Bent J, Parikh SR, Freeman K, et al. Rhino-sinus involvement in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2010 Oct;45(10):993-8.
127. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993 Dec;31(4):183-4.
128. Neto SA de Araújo, Baracat ECE, Felipe LF. A new score for tomographic opacification of paranasal sinuses in children. *Braz J otorhinolaryngol.* 2010 Jul-Ago;76(4):491-8.
129. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery.* 2000 Feb;127(2):117-126.
130. Varella PPV, Forte WCN. Cytokines: a review. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.* 2001;24(4):146-154.
131. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007 Spring;45(2):27-37.
132. Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Oct;10(4):742-80.
133. de Oliveira CM; Sakata RK, Issy AM; Gerola LR, Salomão R. Cytokines and pain. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011 Mar-Apr;61(2):255-9.
134. Raeburn CD, Sheppard F, Barsness KA, Arya J, Harken AH. Cytokines for surgeons. *Am J Surg.* 2002 Mar;183 (3):268-73.
135. Wolf G, Livshits D, Beilin B, Yirmiya R, Shavit Y. Interleukin-1 signaling is required for induction and maintenance of postoperative incisional pain: genetic and pharmacological studies in mice. *Brain Behav Immun.* 2008 Oct;22(7):1072-7.
136. Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, Wolff SM, Chedid L. Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *Am J of Physiol.* 1984 Jun; 246 (6 Pt 2):R994-9.
137. Toth LA, Krueger JM. Alteration of sleep in rabbits by *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Immun.* 1988 Jul; 56(7):1785-91.
138. Krueger JM. The role of cytokines in sleep regulation. *Curr Pharm Des.* 2008;14(32):3408-16.
139. Clinton JM, Davis CJ, Zielinski MR, Jewett KA, Krueger JM. Biochemical regulation of sleep and sleep biomarkers. *J Clin Sleep Med.* 2011 Oct 15;7(5 Suppl):S38-42.
140. Kundermann B, Hemmeter-Spernal J, Huber MT, Krieg JC, Lautenbacher S. Effects of total sleep deprivation in major depression: overnight improvement of mood is accompanied by increased pain sensitivity and augmented pain complaints. *Psychosom Med.* 2008 Jan;70(1):92-101.

141. Carmichael MD, Davis JM, Murphy EA, Brown AS, Carson JA, Mayer EP, Ghaffar A. Role of brain IL-1beta on fatigue after exercise-induced muscle damage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Nov;291(5):R1344-8.
142. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology*. 2007 Jan;148(1):241-51.
143. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehres JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1517-26.
144. Trompet S, de Craen AJ, Slagboom P, Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Genetic variation in the interleukin-1 beta-converting enzyme associates with cognitive function. The PROSPER study. *Brain*. 2008 Apr;131(Pt 4):1069-77.
145. Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Mar;153(3):1080-6.
146. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: Role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 May; 82(5):1313-6.
147. Elborn JS: How can we prevent multisystem complications of cystic fibrosis? *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Jun;28(3):303-311.
148. Downey DG, Martin SL, Dempster M, Moore JE, Keogan MT, Starcher B, et al. The relationship of clinical and inflammatory markers to outcome in stable patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Mar;42(3):216-20.
149. Levy H, Kalish LA, Huntington I, Weller N, Gerard C, Silverman EK, et al. Inflammatory markers of lung disease in adult patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Mar;42(3):256-62.
150. Elizur A, Cannon CL, Ferkol TW. Airway Inflammation in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2008 Feb;133(2):489-95.
151. Hamutcu R, Rowland JM, Horn MV, Kaminsky C, MacLaughlin EF, Starnes VA et al. Clinical findings and lung pathology in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 15;165(8):1172-5.
152. Venkatakrisnan A, Stecenko AA, King G, Blackwell TR, Brigham KL, Christman JW, et al. Exaggerated Activation of Nuclear Factor-kappa B and Altered Ikappa Bbeta Processing in Cystic Fibrosis Bronchial Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2000 Sep; 23(3):396-403.

153. Weber AJ, Soong G, Bryan R, Saba S, Prince A. Activation of NF-kappaB in airway epithelial cells is dependent on CFTR trafficking and Cl⁻ channel function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001 Jul;281(1): L71–8.
154. Dinarello CA. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:519–50.
155. Kronborg G, Hansen MB, Svenson M, Fomsgaard A, Hoiby N, Bendtzen K. Cytokines in sputum and serum from patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection as markers of destructive inflammation in the lungs. *Pediatr Pulmonol*. 1993 May;15(5):292-7.
156. Urquhart DS, Montgomery H, Jaffé A. Assessment of hypoxia in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2005 Nov;90(11):1138-43.
157. Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest*. 1999 May;115(5):1321-8.
158. Stern RC, Borkat G, Hirschfeld SS, Boat TF, Matthews LW, Liebman J et al. Heart failure in cystic fibrosis. Treatment and prognosis of cor pulmonale with failure of the right side of the heart. *Am J Dis Child*. 1980 Mar; 134(3): 267-72.
159. Florea VG, Florea ND, Sharma R, Coats AJ, Gibson DG, Hodson ME et al. Right ventricular dysfunction in adult severe cystic fibrosis. *Chest*. 2000 Oct;118(4):1063-8.
160. Royce SW. Cor pulmonale in infancy and early childhood. Report on 34 patients with special reference to the occurrence of pulmonary heart disease in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*. 1951 Aug;8(2):255-274.
161. Goldring RM, Fishman AP, Turino GM, Cohen HI, Denning CR, Andersen DH. Pulmonary hypertension and cor pulmonale in cystic fibrosis of the pancreas. *J Pediatr*. 1964 Oct;65(4):501-24.
162. Moss AJ, Harper WH, Dooley RR, Murray JF, Mack JF. Cor pulmonale in cystic fibrosis of the pancreas. *J Pediatr*. 1965 Nov;67(5):797-807.
163. Moss AJ, Desilets DT, Higashino SM, Ruttenberg HD, Marcano BA, Dooley RR. Intrapulmonary shunts in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1968 Feb;41(2):438-445.
164. Bradley S, Solin P, Wilson J, Johns D, Walters EH, Naughton MT. Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1999 Sep;116(3):647-54.
165. Spier S, Rivlin J, Hughes D, Levison H. The effect of oxygen on sleep, blood gases, and ventilation in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1984 May;129(5): 712-8.

166. Francis PW, Muller NL, Gurwitz D, Milligan DW, Levison H, Bryan AC. Hemoglobin desaturation: its occurrence during sleep in patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1980 Aug;134(8):734-40.
167. Shwachman H, Kulczycki LL, Mueller HL, Flake CG. Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1962 Sep;30:389-401.
168. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax.* 1982 Nov; 37(11): 840-4.
169. Worsnop C, Kay A, Kim Y, Trinder J, Pierce R. Effect of age on sleep onset-related changes in respiratory pump and upper airway muscle function. *J Appl Physiol.* 2000 May; 88(5):1831-9.
170. Gothe B, Altose MD, Goldman MD, Cherniack NS. Effect of quiet sleep on resting and CO₂ stimulated breathing in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1981 Apr; 50(4):724-730.
171. Skatrud JB, Dempsey JA, Iber C, Berssenbrugge A. Correction of CO₂ retention during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1981 Sep; 124(3):260-8.
172. White DP, Weil JV, Zwillich CW. Metabolic rate and breathing during sleep. *J Appl Physiol.* 1985 Aug;59(2):384-91.
173. Skatrud JB, Dempsey JA. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983 Sep; 55(3):813-22.
174. Hudgel DW, Martin RJ, Capehart M, Johnson B, Hill P. Contribution of hypoventilation to sleep oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983 Sep;55(3): 669-77.
175. Fletcher EC, Gray BA, Levin DC. Nonapneic mechanisms of arterial oxygen desaturation during rapid-eye-movement sleep. *J Appl Physiol.* 1983 Mar;54(3): 632-9.
176. Stokes DC, Wohl ME, Khaw KT, Strieder DJ. Postural hypoxemia in cystic fibrosis. *Chest.* 1985 Jun; 87(6):785-9.
177. Tepper RS, Skatrud JB, Dempsey JA. Ventilation and oxygenation changes during sleep in cystic fibrosis. *Chest.* 1983 Oct;84(4):388-93.
178. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD002769. doi: 10.1002/14651858
179. Cooper KR, Phillips BA. Effect of short-term sleep loss on breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982 Oct;53(4):855-858.

180. Schiffman PL, Trontell MC, Mazar MF, Edelman NH. Sleep deprivation decreases ventilatory response to CO₂ but not load compensation. *Chest*. 1983 Dec;84(6):695-8.
181. Garay SM, Rapoport D, Sorkin B, Epstein H, Feinberg I, Goldring RM. Regulation of ventilation in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1981 Oct;124(4):451-7.
182. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Time course of change in ventilatory response to CO₂ with long-term CPAP therapy for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987 Jan;135(1):144-7.
183. Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilation effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Aug; 142(2):295-300.
184. Braggion C, Pradal U, Mastella G. Hemoglobin desaturation during sleep and daytime in patients with cystic fibrosis and severe airway obstruction. *Acta Paediatr*. 1992 Dec; 81(12):1002-1006.
185. Perin C, Fagundes SC, Casarotto FC, Pinotti AF, Menna Barreto SS, Dalcin P de T. Sleep findings and predictors of sleep desaturation in adult cystic fibrosis patients. *Sleep Breath* 2012;16(4):1041-8.
186. Gregório PB, Athanazio RA, Bitencourt AG, Neves FB, Terse R, Hora F. Symptoms of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children. *J Bras Pneumol* 2008;34(6):356-61.
187. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A et al. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: na American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008 Sep 2;118(10):1080-111.
188. Miman MC, Kirazli T, Ozyurek R. Doppler echocardiography in adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000 Aug 11;54(1):21-6.

7 ARTIGO CIENTÍFICO

Sleep breathing disorders in patients with cystic fibrosis

Jefferson Veronezi^{a,*}, Ana Paula Carvalho^b, Claudio Ricachinewsky^c, Anneliese Hoffmann^d, Danielle Yuka Kobayashi^e, Otavio Bejzman Piltcher^f, Fernando Antonio Abreu e Silva^g, Denis Martinez^h

a Physical Therapist, Professor, Methodist University Center of the Instituto Porto Alegre (IPA), Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

b Nutritionist, Graduate Student of Mother and Child Nutrition, Institute of Education and Research, Hospital Moinhos de Vento.

c MD, Pediatric Pulmonology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

d MD, Pediatric Pulmonology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

e Resident Physician, Hospital das Clínicas, School of Medicine, University of São Paulo (FMUSP).

f Associate Professor, Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, (UFRGS).

g Assistant Professor, Department of Pediatrics, (UFRGS).

h Associate Professor, Department of Cardiology, (UFRGS).

*** Correspondence: Marcelo Gama, 629/202 – Higienópolis-90540-040 – Porto Alegre – Rio Grande do Sul. E-mail: jeffveronezi@ig.com.br or Jefferson.veronezi@metodistadosul.edu.br**

Financial Support: Financial support was provided by the Fund for Research and Event Promotion/Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIFE/HCPA)

Abstract

OBJECTIVE: To test the hypothesis that disease severity in cystic fibrosis (CF) is correlated with increased likelihood of developing obstructive sleep apnea (OSA). **METHODS:** Thirty-four patients underwent clinical and functional evaluation, type III polysomnography, spirometry, and measurement of interleukin 1- β (IL-1 β). **RESULTS:** The mean values for apnea hypopnea index (AHI), room-air oxygen saturation, and the Epworth sleepiness scale (ESS) were 4.8 ± 2.6 , $95.9 \pm 1.9\%$, 7.6 ± 3.8 , respectively. Nineteen patients had normal weight, six had nutritional risk, and nine had malnutrition. In the multivariate model to predict AHI, the following variables remained significant: nutritional status ($\beta = -0.386$, $p = 0.014$), oxygen saturation during wakefulness ($\beta = -0.453$, $p = 0.005$), and ESS ($\beta = 0.429$; $p = 0.006$). **CONCLUSION:** The major determinants of sleep apnea were: nutritional status, oxygen saturation during wakefulness, and sleepiness. The model explains 51% of variance in the AHI, representing the chance to clinically define the likelihood of abnormal AHI scores.

Keywords: cystic fibrosis, obstructive sleep apnea, hypoxemia, sleepiness, nutritional status.

INTRODUCTION

Hypoxemia is common in patients with advanced cystic fibrosis (CF), especially during REM (rapid-eye-movement) sleep.¹ This disorder is more significant in children because they have longer REM sleep than adults.² However, data related to oxygen saturation (SpO₂) are scarce.³

Chronic alveolar hypoxia is the most likely cause of pulmonary hypertension in patients with CF, further worsening their survival.⁴ Furthermore, there is reduced sleep efficiency in CF patients,⁵ showing a negative impact on their quality of life.

In a study of children with CF, 57% had obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).⁶ In adults, the apnea hypopnea index (AHI) was similar between CF patients and healthy controls.⁷

Piper et al. showed significant associations between forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and sleep disorders. FEV₁ is positively correlated with sleep duration and efficiency and negatively correlated with the duration and number of awakenings.⁸

In CF patients, OSAS may be associated with upper airway obstruction caused by chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. Computed tomography (CT) was positive in 93.54% of cases.⁹

Hypoxia is suspected to affect the regulation of lung inflammation in CF patients, thus activating cytokines, including interleukin-1 β (IL-1 β).¹⁰ The influence of plasma inflammatory biomarkers on pulmonary function and history of hospitalizations has not been fully investigated.¹¹

The aim of the present study was to investigate the correlation between disease severity and sleep breathing disorder (SBD) in CF patients admitted for medical treatment.

MATERIAL AND METHODS

Cross-sectional study of a consecutive sample. Thirty-four individuals, aged 6 to 33 years, were included in the study. Their diagnosis of CF was based on at least two measurements of sweat chloride concentration and/or presence of two gene mutations.¹² Patients were admitted for medical treatment and recruited at the Reference Center of the Hospital de Clínicas de

Porto Alegre (HCPA) between July 2010 and September 2012. We excluded patients who used psychotropic substances, underwent pulmonary resection during current hospital stay, those with pulmonary decompensation requiring mechanical ventilation or undergoing oxygen therapy, pregnant women, and transplanted patients.

Our study was approved by the Research Ethics Committee of the HCPA. Those patients who accepted to participate in the study underwent clinical and functional evaluation, measurement of SpO₂, and completed the Epworth sleepiness scale (ESS). The assessments were performed when patients were clinically stable. Body mass index and interleukin-1 β were also measured. The Lund-Mackay score, the Shwachman-Kulczycki score (SKS), and pulmonary function were assessed. Patients also underwent portable polysomnography.

OXYGEN SATURATION DURING WAKEFULNESS

SpO₂ was measured using a pulse oximeter (Medical Rossmax, SB220, USA). Patients were at rest and free from artifacts during SpO₂ measurement, which was recorded after 30 seconds of percentage stabilization.

PORTABLE POLYSOMNOGRAPHY

Type III portable polysomnography was performed¹³ using a Somnocheck Effort device (WeinmannGmb II, Hamburg, Germany). The device evaluated airflow, snoring, heart rate, SpO₂, thoracic movements, and sleeping position. Data were recorded between 11:00 PM and 7:00 AM and analyzed by a trained researcher.

Obstructive apnea was defined as absence of airflow lasting for at least 10 seconds associated with ventilatory effort,¹⁴ hypopnea consisting of 50% reduction in airflow with desaturation of 3% and/or autonomic awakening indicated by increase of six or more beats per minute.^{14,15,16}

In patients younger than 12 years old, duration of obstructive apneas and hypopneas was defined as 5 seconds, and 10 seconds in patients older than 12. The AHI was calculated as the total number of apneas and hypopneas divided by the number of hours.¹⁷ Patients were diagnosed with OSA met the following criteria: AHI > 1 respiratory event per sleep hour in children¹⁴ and AHI > 5 in adults, associated with excessive daytime sleepiness.¹⁶

EPWORTH SLEEPINESS SCALE (ESS)

A self-reported questionnaire about the possibility of dozing off in eight situations, such as sitting in a car or watching television, was administered. The scale ranges from 0 (never doze off) to 3 (high chance of dozing off). The score ranges from 0 to 24, where 10 or higher suggests excessive daytime sleepiness.¹⁸ For children under 12, we used the adapted version.¹⁹

INTERLEUKIN 1- β

Data were collected between 10:00 AM and noon. Blood was centrifuged for 5 minutes at 5000 rpm and transferred to microcentrifuge tubes stored in a freezer at -80 °C until analysis for a maximum of 20 months. Plasma cytokine levels (IL-1 β) were measured according to standard protocol using human IL-1 β (Titerzyme Immunometric Assay Kit, Michigan, USA). Levels of IL-1 β were expressed as pg/ml.

BODY MASS INDEX (BMI)

Nutritional assessment was performed by a nutritionist that who belonged to the health professional team. The assessment was based on weight, height, and age.

For patients aged 19 years or younger, BMI percentiles and height/age (H/A) index according to the WHO growth curves were calculated.²⁰ Patients older than 19 years old were evaluated by the BMI parameter. Nutritional status was determined as recommended by Stallings et al.,²¹ classifying the patients in three groups: 1) normal weight; 2) nutritional risk; 3) malnutrition.

LUND-MACKAY SCORE (LMS) and SHWACHMAN- KULCZYCKI SCORE (SKS)

The LMS and the SKS²² were evaluated by the attending physicians of the Otorhinolaryngology and Pulmonology teams. The LMS ranges from 0 to 24 points.²³ Patients under 12 with little or no development of the sphenoid and/or frontal sinuses had a maximum score reduced from 24 to 16 points without these compartments.

PULMONARY FUNCTION

Spirometry was performed using a spirometer (Jaeger-v4.31a; Jaeger, Würzburg, Germany). Forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one first second (FEV₁), FEV₁/FVC ratio and forced expiratory flow 25-75 of FVC (FEF₂₅₋₇₅) were measured. The test

was performed according to the standards of the Brazilian Society of Pulmonology and Physiology.²⁴

SAMPLE SIZE CALCULATION

For a probability of alpha error of 0.05 and a probability of beta error of 0.20, a sample of 29 individuals is needed to detect association between AHI and clinical variables with a correlation coefficient of 0.5.

STATISTICAL ANALYSIS

Quantitative variables were described as mean and standard deviation or median and interquartile range. Qualitative variables were described as absolute and relative frequencies. The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of continuous variables.

The Student t test was used to compare means, and the Pearson correlation test assessed the association between continuous variables. We used a multivariate linear regression analysis to control for confounding factors. The following variables were used as covariates: age, nutritional status, ESS, FEV₁, and room-air SpO₂. Colinearity was studied to investigate the existence of correlation or association between covariates. Significance level was set at 5% ($P \leq 0.05$).

RESULTS

Eighty-eight patients were selected between July 2010 and September 2012. After exclusions, losses and refusals to participate, 41 patients were included in the study. Of these, seven had less than 4 hours recorded in the polysomnography, totaling 34 patients (Figure 1).

Considering AHI on polysomnography as the sole diagnostic criterion in our sample, 100% of subjects younger than 12 years and 46% of those older than 12 could be diagnosed with OSA. When ESS higher than 10 is included as a diagnostic criterion, these percentages decrease to 14 and 27%, respectively.

The sample's mean age was 15.9 ± 7.0 years, and most of the patients were male. Eight were < 12 years old and 26 were ≥ 12 years old. Mean post-bronchodilator FEV₁ was $71 \pm 31\%$, mean SpO₂ was 95.9 ± 1.9 , and nine patients were malnourished. The general characteristics of the patients are shown in Table 1.

Statistically significant correlations were found between AHI and age, as well as between age and nutritional status ($r = -0.347$, $p = 0.04$; $r = 0.379$, $p = 0.027$). The other correlations are shown in Table 2.

Age was collinear with FEV₁ in the multiple linear regression model, therefore it was excluded from analysis. Although room-air SpO₂ did not show a statistically significant value, we decided to keep it in the analysis due to its clinical relevance.

Table 3 shows the results of the multivariate analysis according to the three variables included in the model, showing that nutritional status ($p=0.014$), ESS ($p=0.006$), and room-air SpO₂ ($p=0.005$) remained significant after adjustment. The model's ability of outcome prediction was 51% ($r^2=0.51$).

DISCUSSION

We created a model that was able to predict AHI in patients with CF. Three easily obtained clinical variables are useful to suggest the presence of sleep apnea, a condition that may worsen the clinical status of a weakened patient with CF.

The sample was selected upon admission. During CF exacerbations periods, the quality of sleep is impaired. The evaluation of patients during clinical stability, around the 12th day of treatment, prevents the inclusion of cases where sleep apnea (a long-term risk) would be irrelevant compared to the immediate risk.

We hypothesize that patients with more severe pulmonary conditions would have higher AHI. However, there was no correlation between FEV₁ and AHI nor between SKS and AHI. This finding is consistent with that of Ramos et al., who did not find a correlation between sleep disorder and disease severity, but contradicts that of Amin et al., who found an inverse correlation between sleep disorders and FEV₁ values.^{6,25}

The prevalence of OSA in our pediatric patients is lower than that observed by Ramos et al. (14 vs. 57%), which results from the fact that the authors did not analyze sleepiness and used AHI > 1 as the sole diagnostic criterion for OSA.

Considering that nasal polyposis is one of the causes of OSA,⁹ we used CT scan to evaluate the paranasal sinuses. However, the different degrees of alteration in the Lund-Mackay score were not correlated with AHI.

Our study showed that the higher the SpO₂ during wakefulness the lower the AHI, which is consistent with studies by Perin et al. and de Castro-Silva et al.²⁶ Perin et al. found only two patients (3.9%) with polysomnographic criteria for OSA. This discrepancy in the findings is probably a result of the differences in criteria and in the evaluation method.

Our investigation also showed that the higher the AHI the higher the diurnal sleepiness. This finding is in agreement with that of de Castro-Silva et al., who observed that patients diagnosed with mild CF according to FEV₁ had an AHI of 2.17±2.5 and an ESS of 5.59±3.05. Subjects with normal FEV₁ showed an AHI of 1.92±2.90 and an ESS of 4.2±2.65; p= 0.21. Both results showed lower values for subjects with normal FEV₁, but this difference was not statistically significant. In agreement with our results, Young et al.²⁷ found that the higher the SpO₂ the lower the sleepiness.

Our findings related to the AHI are similar to those of other properly conducted studies. Gregorio et al. evaluated 38 children with suspected sleep apnea in 2008. They found an AHI very close to ours (4.7±2.8 vs. 4.9±2.0).²⁸ Our results were also consistent with those of Fauroux et al., who assessed adult and pediatric patients with CF. Their sample, with BMI of 18±2 kg/m², had an AHI of 4.3±4/hour. Our sample, with BMI of 18.3±2.4 kg/m², showed an AHI of 4.8±2.6/hour. Although their patients had a lower FEV₁ than ours, 41% vs. 70% of predicted, they had a good nutritional status. Sleepiness, which was measured using the ESS, was similar to that found in our study (8.6±3.4 vs. 7.6±3.8)²⁹

In agreement with the literature, our study showed that the closer to normal weight the higher the AHI.^{26,28} Obesity is a risk factor for OSA,³⁰ but none of the children with CF in our sample was obese, since 56% had normal weight, 18% had nutritional risk, and 26% were malnourished..

LIMITATIONS

Some limitations of our study should be mentioned: 1) cross-sectional design does not allow determining the causal relationship between the variables and sleeping apnea. An intervention using CPAP would have been required to prospectively observe whether the control of sleep apnea can reverse the changes observed. This was not the objective of our study; 2) CF patients were not compared to a control group. Recruiting a control group for CF is a challenge that most studies cannot resolve. Studies using patients with severe asthma may

represent a good model, but they are rare in the literature; 3) the inclusion of children and adults results in a heterogeneous sample. In addition to allowing the use of age in the regression equations, our sample has the advantage of allowing to evaluate a wider range of clinical presentations as CF progresses with age; 4) evaluation of tonsils and adenoids based on neck X-ray and nasal fibroscopy was not performed.

CONCLUSION

The present study shows that nutritional status, hypoxia during wakefulness, and sleepiness are the clinical findings of CF most closely associated with sleep apnea. This model explains 51% of the variance in the AHI, offering clinicians the chance to predict which cases will have significant sleep apnea.

There are no conflicts of interest associated with the publication of this manuscript.

REFERENCES

- ¹ Muller NL, Francis PW, Gurwitz D, Levison H, Bryan AC. Mechanism of hemoglobin desaturation during rapid-eye-movement sleep in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121(3):463-9.
- ² Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):16-30.
- ³ Van der Giessen L, Bakker M, Joosten K, Hop W, Tiddens H. Nocturnal oxygen saturation in children with stable cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47(11):1123-30.
- ⁴ Tonelli AR. Pulmonary hypertension survival effects and treatment options in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(6):652-61.
- ⁵ Dancey DR, Tullis DE, Heslegrave R, Thornley KS, Hanly PJ. Sleep quality and day time function in adults with cystic fibrosis and severe lung disease. *Eur Respir J* 2002;19(3):504-10.
- ⁶ Ramos RT, Salles C, Daltro CH, Santana MA, Gregório PB, Acosta AX. Sleep architecture and polysomnographic respiratory profile of children and adolescent with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2011;87(1): 63-9.
- ⁷ Perin C, Fagondes SC, Casarotto FC, Pinotti AF, Menna Barreto SS, Dalcin Pde T. Sleep findings and predictors of sleep desaturation in adult cystic fibrosis patients. *Sleep Breath.* 2012;16(4):1041-8.
- ⁸ Piper AJ, Bye PTP, Grunstein RR. Sleep and breathing in cystic fibrosis. *Sleep Med Clin* 2 (2007) 87-97.
- ⁹ Boari L, de Castro Júnior NP. Diagnosis of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis: correlation between anamnesis, nasal endoscopy and computed tomography. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005;71(6): 705-10.
- ¹⁰ JM Krueger, DM Rector,L Churchill. Sleep and Cytokines. *Sleep Med Clin.* 2007; 2(2):

161–9.

¹¹ Ngan DA, Wilcox PG, Aldaabil M, Li Y, Leipsic JA, Sin DD, Man SF. The relationship of systemic inflammation to prior hospitalization in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine* 2012, 12:3.

¹² O'Sullivan BP, Freedman SD.. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373 (9678):1891-904.

¹³ Polese JF, Santos-Silva R, Kobayashi RF, Pinto IN, Tufik S, Bittencourt LR. Portable monitoring devices in the diagnosis of obstructive sleep apnea: current status, advantages, and limitations. *J Bras Pneumol.* 2010;36(4):498-505.

¹⁴ Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. AASM, Westchester:IL;2007.

¹⁵ Hara Y, Noda A, Miyata S, Otake H, Yasuda Y, Okuda M, Koike Y, Nakata S, Nakashima T. Comparison of oxygen desaturation patterns in children and adults with sleep-disordered breathing. *Am J Otolaryngol* 2013;34(5):537-40.

¹⁶ Collop NA, Tracy SL, Kapur V, Mehra R, Kuhlmann D, Fleishman SA, Ojile JM. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med.* 2011;7(5):531-48.

¹⁷ Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest* 2009; 135(2):330-336.

¹⁸ Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14(6): 540-545.

¹⁹ Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics.* 2004;114(3):768-75.

- ²⁰ World Health Organization child growth standards SAS macro. Geneva: WHO;2007. Available from: http://www.who.int/childgrowth/software/readme_sas.pdf, último acesso em 26 de setembro, 2011.
- ²¹ Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108(5):832-9.
- ²² Shwachman H, Kulczycki LL. Long term study of one hundred Five patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1958;96(1):6-15.
- ²³ Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993; 31(4):183-4.
- ²⁴ Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1-S238.
- ²⁵ Amin R, Bean J, Burklow K, Jeffries J. The relationship between sleep disturbance and pulmonary function in stable pediatric cystic fibrosis patients. *Chest* 2005;128(3):1357-1363.
- ²⁶ de Castro-Silva C, de Bruin VM, Cavalcante AG, Bittencourt LR, de Bruin PF. Nocturnal hypoxia and sleep disturbances in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(11):1143-50.
- ²⁷ Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. The impact of nocturnal oxygen desaturation on quality of life in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011;10:100-106.
- ²⁸ Gregório PB, Athanzio RA, Bittencourt AG, Neves FB, Terse R, Hora F. Symptoms of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children. *J Bras Pneumol* 2008;34(6):356-61
- ²⁹ Fauroux B, Pepin JL, Boelle PY, Cracowski C, Murriss-Espin M, Nove-Josserand R, Stremler N, Simon T, Burgel PR. Sleep quality and nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children and young adults with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2012;97(11):960-6.
- ³⁰ Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004;113(6):564-9.

Figure 1. Diagram of the patients included in the study

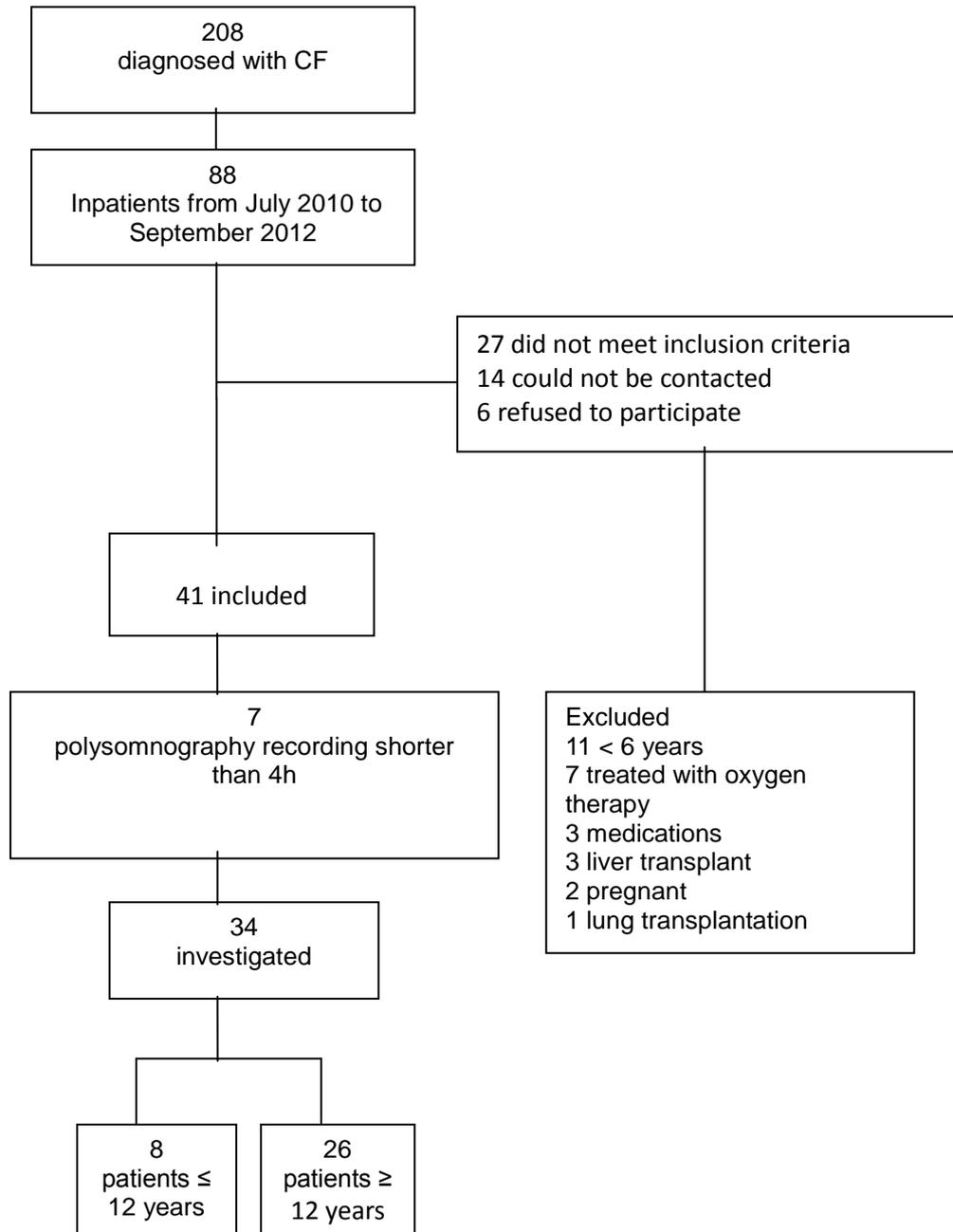


Table 1. Characteristics of the sample

Variables	n (34)
Age (years)	15.9 ± 7.0
Sex (M/F)	20/14
Age at diagnosis (years)	1 (1-4)
BMI (kg/m ²)	18.3 ± 2.4
ra SpO ₂	95.9 ± 1.9
mean SpO ₂	94.8 ± 2.2
minimum SpO ₂	86 ± 4.9
Post-BD FEV ₁	70.9 ± 30.9
IL-1β	93.9 ± 41.9
AHI	4.80 ± 2.6
Pediatric AHI	4.93 ± 2.0
Adult AHI	4.76 ± 2.8
SKS	72.5 ± 12.8
LMS	15.5 ± 5
ESS	7.6 ± 3.8
Nutritional status	
Normal weight	19
Risk	6
Malnutrition	9
Diabetes	4

BMI: Body mass index; ra SpO₂: room air SpO₂; post-BD FEV₁: forced expiratory volume in the first second post-bronchodilator; IL-1 β: interleukin-1 beta; AHI: apnea hypopnea index, SKS: Shwachman-Kulczycki Score; LMS: Lund-Mackay score; ESS: Epworth Sleepiness Scale. Values are expressed as mean ± standard deviation, median (interquartile range) and absolute frequency.

Table 2. Association with AHI - bivariate analysis

Variables	r	p
Age	0.379	0.027*
Nutritional status	-0.347	0.044*
ra SpO ₂	-0.188	0.288
m SpO ₂	-0.333	0.054
Minimum SpO ₂	-0.223	0.205
Post-BD FEV ₁	-0.060	0.736
SKS	0.017	0.924
LMS	-0.173	0.336
IL-1 β	0.130	0.535
ESS	0.505	0.054

AHI = apnea hypopnea index; BMI = body mass index; ra SpO₂: room air SpO₂; mSpO₂ = mean nocturnal oxygen saturation; post-BD FEV₁ = forced expiratory volume in the first second post-bronchodilator; SKS = Schwachman-Kulczcki Score; LMS = Lund-Mackay Score; IL-1 β = interleukin-1 beta; ESS = Epworth Sleepiness Scale; * p < 0.05.

Table 3. Multiple linear regression

Variables	B	p
Nutritional risk	-0.386	0.014*
ra SpO2	-0.453	0.005*
ESS	0.429	0.006*

ra SpO2 = room air SpO2; ESS = Epworth Sleepiness Scale; * p < 0.05.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há consenso na literatura quais são os pacientes que merecem avaliação no laboratório do sono e hoje as decisões são individualizadas. Nossos achados identificaram 100% de AOS nos pacientes pediátricos em relação aos adultos(42%), portanto maior atenção deve ser dada a essa população.

Acreditávamos que a função pulmonar detectada através do VEF1, escore clínico de *Shwachman-Kulczycki* e as alterações rinossinusais seriam fatores predisponentes para o desencadeamento de AOS, no entanto essa hipótese foi rejeitada. A doença rinossinusal poderia ter sido melhor avaliada com a complementação da videonasofibroscopia.

O que de fato influenciou foi a SpO₂ na vigília, a ESE e o estado nutricional. De forma prática, os pneumologistas pediátricos e de adultos, bem como os pediatras devem ficar atentos as seguintes características: baixa SpO₂, sonolência e pacientes eutróficos apresentam um risco de desenvolver AOS com 51% em relação aqueles sem essas características.

ANEXO I – Escala de Sonolência de Epworth

Situação	Chance de cochilar
1. Sentado e lendo	
2. Vendo TV	
3. Sentado em um lugar público, sem atividade (sala de espera, cinema, reunião)	
4. Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando uma hora sem parar	
5. Deitado para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado, calmamente, após almoço sem álcool	
8. Se estiver de carro, se para por alguns minutos no trânsito intenso	
0 – nenhuma chance de cochilar	
1 – pequena chance de cochilar	
2 – moderada chance de cochilar	
3 – alta chance de cochilar	

Fonte: Boari L, Cavalcanti CM, Bannwart SRFD, Oscimar OB, Dolci JEL. Avaliação da escala de Epworth em pacientes com a Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2004; (6): 752-6

ANEXO II – Escala de sonolência de Epworth modificada

Situação	Chance de cochilar
1. Sentado e lendo	
2. Assistindo TV	
3. Sentado em um lugar público, sem atividade	
(por exemplo, cinema ou uma reunião)	
4. Como passageiro de um carro durante uma hora sem parar	
5. Deitado para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitirem	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado, calmamente, após o almoço	
8. Em um carro, enquanto parado por alguns minutos no trânsito	
0 – nenhuma chance de cochilar	
1 – pequena chance de cochilar	
2 – moderada chance de cochilar	
3 – alta chance de cochilar	

Fonte: Melendres M C, Lutz J M, Rubin E D, Marcus C L. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;114:768-775.

ANEXO III – ESCORE DE SHWACHMAN-KULCZYKI

Graduação	Pontos	Atividade geral	Exame físico	Nutrição	Achados radiológicos
Excelente (86-100)	25	Atividade íntegra. Brinca, joga bola. Vai à escola regularmente, etc.	Normal. Não tosse. FC e FR normais. Pulmões livres. Boa postura.	Mantém peso e altura acima do percentil 25. Fezes bem formadas. Boa musculatura e tônus.	Campos pulmonares limpos.
Bom (71-85)	20	Irritabilidade e cansaço no fim do dia. Boa frequência na escola.	FC e FR normais em repouso. Tosse rara. Pulmões livres. Pouco enfisema.	Peso e altura entre percentis 15-20. Fezes discretamente alteradas.	Pequena acentuação da trama vasobrônquica. Enfisema discreto.
Médio (56-70)	15	Necessita repousar durante o dia. Cansaço fácil após exercícios. Diminui a frequência à escola.	Tosse ocasional, às vezes de manhã. FR levemente aumentada. Médio enfisema. Discreto baqueteamento de dedos.	Peso e altura acima do 3º percentil. Fezes anormais, pouco formadas. Distensão abdominal. Hipotrofia muscular.	Enfisema de média intensidade. Aumento da trama vasobrônquica.
Moderado (41-55)	10	Dispneia após pequenas caminhadas. Repouso em grande parte.	Tosse frequente e produtiva, retração torácica. Enfisema moderado, pode ter deformidades do tórax. Baqueteamento 2 a 3+.	Peso e altura abaixo do 3º percentil. Fezes anormais. Volumosa redução da massa muscular.	Moderado enfisema. Áreas de atelectasia. Áreas de infecção discreta. Bronquiectasia.
Grave (<40)	5	Ortopnéia. Confinado ao leito.	Tosse intensa. Períodos de taquipnéia e taquicardia e extensas alterações pulmonares. Pode mostrar sinais de falência cardíaca direita. Baqueteamento 3 a 4+.	Desnutrição intensa. Distensão abdominal. Prolapso retal.	Extensas alterações. Fenômenos obstrutivos. Infecção, atelectasia, bronquiectasia.

FC: frequência cardíaca; e FR: frequência respiratória.

Fonte: Freire ID, Abreu E Silva FA, Araújo MA. Comparison among pulmonary function test results, the Shwachman-Kulczycki score and the Brasfield score in patients with cystic fibrosis. J Bras Pneumol. 2008;34(5):280-7.

ANEXO IV – Escore radiológico de Brasfield

Aprisionamento aéreo	Distensão pulmonar generalizada com convexidade esternal, depressão do diafragma e/ou cifose torácica.	0 ausente 1 a 4, conforme a intensidade
Acentuação das imagens brônquicas	Densidades lineares em decorrência da dilatação brônquica, paralelas ou entrecruzadas. Opacidades circulares com espessamento da parede brônquica.	0 ausente 1 a 4, conforme a intensidade
Lesões cístico-nodulares	Opacidades arredondadas, pequenas e múltiplas = ou > 0,5 cm, com centros radiopacos ou radiolucentes.	0 ausente 1 a 4, conforme a intensidade
Grandes lesões	Atelectasia lobares ou segmentares; ou consolidação; inclui pneumonia.	0 ausente 3 atelectasia lobar/segmentar 5 atelectasias múltiplas
Gravidade geral	Impressão da completa gravidade das alterações radiológicas.	0 ausente 1 a 4, conforme a intensidade 5 complicações cardiomegalia/pneumotórax

Fonte: Freire ID, Abreu E Silva FA, Araújo MA. Comparison among pulmonary function test results, the Shwachman-Kulczycki score and the Brasfield score in patients with cystic fibrosis. J Bras Pneumol. 2008;34(5):280-7.

ANEXO V – Sistema de estadiamento de Lund-Mckay

Seios paranasais	Direito	Esquerdo
Maxilar 0, 1, 2		
Etmoide anterior 0, 1, 2		
Etmoide posterior 0, 1, 2		
Esfenoide 0, 1, 2		
Frontal 0, 1, 2		
Complexo óstio-meatal 0* ou 2*		
Pontos totais para cada lado		

Legenda: 0 = sem anormalidades; 1 = opacificação parcial; 2 = opacificação total;
0* = não ocluído e 2* = ocluído.

Fonte: Boari L, de Castro Júnior NP. Diagnosis of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis: correlation between anamnesis, nasal endoscopy and computed tomography. Braz J Otorhinolaryngol. 2005;71(6):705-10.

