



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FARMÁCIA CLÍNICA

DEUZILANE MUNIZ NUNES

**ESTUDO CLÍNICO DOS EFEITOS DA MELATONINA SOBRE
A QUALIDADE DO SONO E A FUNÇÃO PULMONAR
NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

FORTALEZA

2007

DEUZILANE MUNIZ NUNES

**ESTUDO CLÍNICO DOS EFEITOS DA MELATONINA SOBRE
A QUALIDADE DO SONO E A FUNÇÃO PULMONAR
NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, com área de concentração em Farmácia Clínica, do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Felipe C. de Bruin

FORTALEZA

2007

N924e Nunes, Deuzilane Muniz

Estudo clínico dos efeitos da melatonina sobre a qualidade do sono e a função pulmonar na doença pulmonar obstrutiva crônica / Deuzilane Muniz Nunes – Fortaleza, 2007.

122 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhedo de Bruin

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza–Ce, 2007.

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2. Melatonina. 3. Sono.
I. Bruin, Pedro Felipe Carvalhedo (orient.). II. Título

CDD 616.24

DEUZILANE MUNIZ NUNES

**ESTUDO CLÍNICO DOS EFEITOS DA MELATONINA SOBRE
A QUALIDADE DO SONO E A FUNÇÃO PULMONAR
NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, com área de concentração em Farmácia Clínica, do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre.

Dissertação aprovada em 07/12/2007

Banca examinadora

Prof. Dr. Pedro Felipe C. de Bruin
(Orientador)

Prof^a Dr^a Eanes Delgado Barros Pereira

Prof^a Dr^a Mirian Parente Monteiro

DEDICATÓRIA

*“ Dedico este trabalho a Deus, fonte
inesgotável de força, esperança e
determinação em todos os momentos
de minha vida, aos meus pais,
irmãos e amigos.”*

AGRADECIMENTOS

A Deus, razão da minha existência, por estar sempre guiando meus caminhos, tornando possível a realização de meus projetos.

Aos meus pais, João e Dalva, pelo amor incondicional, força e torcida.

Aos meus irmãos, em especial a Deusivânio e Deusirene, que nunca mediram esforços para me ajudar, sempre com paciência, companheirismo, amizade, incentivo e amor.

Aos meus sobrinhos, que mesmo sem perceberem, tornaram meus dias mais alegres.

Ao Marcelo, pelo amor e companheirismo.

A minha Tia de coração Claudenir, à Gisele e à Daniele, pela amizade, compreensão, força, apoio e energia positiva que me passam sempre.

Aos Senhores Edalmo, Elmo, Luciano e Cláudio, pelo apoio e compreensão durante a realização deste projeto.

Ao meu orientador Prof. Dr. Pedro Felipe C. de Bruin, grande responsável por esta vitória, pela dedicação, pela transmissão de seus conhecimentos, pelo exemplo profissional e pelo entusiasmo durante a realização deste projeto.

À Dr^a Eanes Delgado Barros Pereira, que foi essencial na realização deste trabalho, acompanhado desde a coleta de dados até a defesa de tese, não medindo esforços para ajudar sempre que a ela recorri.

À Dr^a Veralice M. Sales de Bruin, pela amizade e contribuições dadas durante o desenvolvimento deste projeto.

À Prof^a. Rosa Maria Salani Mota, pela contribuição inenarrável na realização dos testes estatísticos.

Aos Drs. Francisco Werlames Landim Pereira e Renata Maria Araújo Pinto, pneumologistas, e Dr^a. Maria Tereza A. P. Morana, fisioterapeuta, pelo auxílio no acesso aos pacientes estudados.

À diretoria do Hospital Universitário Walter Cantídio e ao Chefe do Serviço de Pneumologia Dr. Plínio Câmara, por permitir a realização deste projeto nas dependências do HUWC.

Aos funcionários da Pneumologia do HUWC, Eugênia e Ednir, pela atenção e disponibilidade em me auxiliar sempre que solicitei.

Aos acadêmicos de medicina Myrela, Osvaldo, Diego e Wesley, pelas colaborações nas coletas de dados deste trabalho.

Ao Prof. Said Gonçalves da C. Fonseca, pela manipulação do placebo e guarda dos códigos de identificação dos medicamentos utilizados neste estudo.

Aos pacientes que participaram da pesquisa, pela disponibilidade, compreensão, carinho e compromisso demonstrado.

À Raimundinha, secretária do mestrado, pela atenção, paciência, dedicação e amizade.

À Sra. Marlúcia Livino e Sra. Maria Nazaré dos Santos, secretárias, pela atenção e carinho demonstrados sempre que a elas recorri.

Aos professores e colegas de mestrado, pelo agradável convívio, aprendizagem e trocas de experiências.

Ao René Duarte Martins, pela grande ajuda no período de estudo para seleção do mestrado.

A todos os meus amigos que de uma forma ou de outra contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao meu grande e inesquecível amigo, Raimundo Antônio Nava (*in memoriam*), pela atenção, compreensão, carinho, incentivo e pelos conselhos, tanto profissionais como pessoais, que continuarão sempre em minha mente.

Ao Mestrado, pela disponibilidade de apoio financeiro para auxiliar com os custos de realização do projeto.

À Fundação Cearense de Apoio à Pesquisa (FUNCAP) pela concessão de bolsa de estudo.

“ Bom mesmo é ir a luta com determinação, abraçar a vida e viver com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve e a vida é “muito” para ser insignificante. ”

Charles Chaplin

LISTA DE FIGURAS

Figura 01. Foto da realização da espirometria.	44
Figura 02. Distribuição dos pacientes em relação ao sexo nos grupos melatonina (N = 12) e placebo (N = 13).	49
Figura 03 - Os pacientes portadores de DPOC alocados no grupo melatonina (n=12) e placebo (n=13) não apresentaram diferenças estatísticas em relação à idade e IMC.	50
Figura 04: Os pacientes do grupo melatonina (12) e grupo placebo (13) não diferiram estatisticamente em relação ao índice de tabagismo.	50
Figura 05: Distribuição dos estágios (moderado, grave e muito grave) da DPOC de acordo com os grupos melatonina (12) e placebo (13).	51
Figura 06: Distribuição dos níveis de escolaridade dos pacientes alocados no grupo melatonina (n=12).	52
Figura 07: Distribuição dos níveis de escolaridade dos pacientes alocados no grupo placebo (n=13).	52
Figura 08: A administração de melatonina 3mg, por via oral, durante 21 dias, produziu uma melhora da qualidade subjetiva do sono, avaliada através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, em portadores de DPOC (n=12), ao contrário do observado no grupo placebo (n=13).	53
Figura 09: A distribuição do IQSP entre os grupos melatonina (n=12) e placebo (n=13) antes do tratamento não apresentou diferença significativa.	54
Figura 10: A distribuição do IQSP entre os grupos melatonina (n=12) e placebo (n=13) após o tratamento demonstrou indícios de diferença significativa.	55
Figura 11: O grupo de pacientes com DPOC tratados com Melatonina (n=12) 3mg, via oral por 21 dias, demonstrou melhora significativa da distribuição boa qualidade do sono (IQSP ≤ 5) versus má qualidade de sono (IQSP > 5) intra-grupo.	55
Figura 12: O grupo de portadores de DPOC tratados com Placebo (n=13) não demonstrou diferença significativa da distribuição boa qualidade do sono (IQSP ≤ 5) versus má qualidade de sono (IQSP > 5) intra-grupo.	56
Figura 13: Administração de melatonina 3mg, por via oral, durante três semanas, promoveu melhora na latência do sono e a duração do sono em portadores de DPOC (n=12).	58
Figura 14: A administração de placebo por três semanas, não evidenciou melhora na latência do sono, duração do sono, eficiência do sono, distúrbios do sono e disfunções diurnas, com melhora na qualidade subjetiva do sono em pacientes com DPOC (n=13).	59

- Figura 15:** Após três semanas de tratamento com melatonina (n=12) ou placebo (n=13), não foi verificada alteração do grau da sonolência diurna. **60**
- Figura 16:** Pacientes com DPOC que receberam melatonina 3mg (n=12) ou placebo (n=13), por via oral, por 21 dias, não apresentaram alterações significativas na função pulmonar em relação ao período antes do tratamento. **63**
- Figura 17:** Pacientes com DPOC que receberam melatonina (n=12) na dose de 3mg, por via oral, por 21 dias, não apresentaram alterações significativas na qualidade de vida avaliada pelo Questionário Respiratório do Hospital de Saint George. **65**
- Figura 18:** Pacientes com DPOC que receberam placebo (n=13), por 21 dias, não apresentaram alterações significativas na qualidade de vida avaliada pelo Questionário Respiratório do Hospital de Saint George. **65**
- Figura 19:** A distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos por portadores de DPOC que receberam melatonina (n=12) ou placebo (n=13), por 21 dias, não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à distância percorrida neste teste antes do tratamento. **66**

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Características de 25 pacientes com DPOC incluídos no estudo, por grupo de tratamento com melatonina ou placebo.	105
Tabela 02 - Qualidade do sono, avaliada através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, e grau de sonolência diurna, avaliado pela Escala de Sonolência de Epworth, em 25 pacientes com DPOC randomizados para tratamento com melatonina ou placebo, antes do início do tratamento.	105
Tabela 03 - Qualidade do sono avaliada através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e do grau de sonolência diurna avaliado pela Escala de Sonolência de Epworth em 25 pacientes com DPOC para os grupos melatonina e placebo, após o período de 21 dias de tratamento.	106
Tabela 04 - Avaliação da qualidade do sono e grau de sonolência diurna em 12 portadores de DPOC antes e após 21 dias de tratamento com melatonina.	106
Tabela 05 - Avaliação da qualidade do sono em 13 portadores de DPOC antes e após 21 dias de tratamento com placebo.	107
Tabela 06 - Valores médios de função pulmonar em pacientes com DPOC randomizados para tratamento com melatonina ou placebo, antes do início do tratamento.	107
Tabela 07 - Valores médios de função pulmonar para os grupos melatonina e placebo após o período de 21 dias de tratamento.	108
Tabela 08 - Avaliação de função pulmonar em pacientes portadores de DPOC antes e após 21 dias de tratamento com melatonina ou placebo.	108
Tabela 09 - Valores médios da qualidade de vida avaliados através do Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida em 25 portadores de DPOC alocados nos grupos melatonina e placebo, antes do período de tratamento.	109
Tabela 10 - Valores médios da qualidade de vida avaliados através do Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida em portadores de DPOC alocados nos grupos melatonina e placebo, após 21 dias de tratamento.	109
Tabela 11 - Avaliação da qualidade de vida de 25 pacientes com DPOC avaliados através do Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida, por grupo de tratamento, antes e após o período de 21 dias de tratamento com melatonina ou placebo.	109
Tabela 12 – Características individuais de 12 portadores de DPOC selecionados aleatoriamente para tratamento com melatonina.	110

Tabela 13 - Características individuais de 13 portadores de DPOC selecionados aleatoriamente para o grupo placebo.	111
Tabela 14 - Resultado da avaliação da qualidade do sono através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e do grau de sonolência através da Escala de Sonolência de Epworth em 12 portadores de DPOC alocados no grupo melatonina, antes do período de tratamento.	112
Tabela 15 - Resultado da avaliação da qualidade do sono através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e do grau de sonolência através da Escala de Sonolência de Epworth em 13 portadores de DPOC alocados no grupo placebo, antes do período de tratamento.	113
Tabela 16 - Resultado da avaliação da qualidade do sono através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e do grau de sonolência através da Escala de Sonolência de Epworth em 12 portadores de DPOC alocados no grupo melatonina, após o tratamento.	114
Tabela 17 - Resultado da avaliação da qualidade do sono através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e do grau de sonolência através da Escala de Sonolência de Epworth em 13 portadores de DPOC alocados no grupo placebo, após o tratamento.	115
Tabela 18 - Dados individuais de função pulmonar para 12 portadores de DPOC alocados no grupo melatonina antes do tratamento.	116
Tabela 19 - Dados individuais de função pulmonar para 13 portadores de DPOC alocados no grupo placebo, antes do tratamento.	117
Tabela 20 - Dados individuais de função pulmonar para pacientes portadores de DPOC alocados no grupo melatonina após do tratamento. N = 11.	118
Tabela 21 - Dados individuais de função pulmonar para pacientes portadores de DPOC alocados no grupo placebo após o período de tratamento. N = 13.	119
Tabela 22 - Resultado da avaliação da qualidade de vida através do Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida em 12 portadores de DPOC alocados no grupo melatonina antes do tratamento.	120
Tabela 23 - Resultado da avaliação da qualidade de vida através do Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida em 13 portadores de DPOC alocados no grupo placebo antes do tratamento.	121
Tabela 24 - Resultado da avaliação da qualidade de vida através do Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida em 12 portadores de DPOC alocados no grupo melatonina após o tratamento.	122

Tabela 25 - Resultado da avaliação da qualidade de vida através do Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida em 13 portadores de DPOC alocados no grupo placebo após o tratamento. **123**

RESUMO

Alterações do sono são comuns na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Hipnóticos convencionais pioram a hipoxemia noturna e podem conduzir a insuficiência respiratória em pacientes com DPOC grave. Tem-se relatado que a administração de melatonina (MLT) melhora o sono em várias condições clínicas e é considerada segura. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da administração noturna de MLT por 21 dias sobre a qualidade subjetiva do sono, a sonolência diurna e a função pulmonar em pacientes com DPOC. O estudo foi randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Vinte e cinco portadores de DPOC clinicamente estável, em acompanhamento ambulatorial regular, foram avaliados quanto a qualidade de sono pelo Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP); sonolência diurna, pela Escala de Sonolência de Epworth (ESE); qualidade de vida, pelo Questionário Respiratório do Hospital Saint George; função pulmonar e nível funcional de exercício, respectivamente, por espirometria e teste de caminhada de seis minutos. Em seguida, os pacientes foram alocados para tratamento com MLT 3 mg/d (n=12) ou placebo (n=13). Ao final do tratamento, os testes foram repetidos para comparação. Na avaliação inicial, 16 pacientes (64%) apresentaram sono de má-qualidade (IQSP > 5). O uso de melatonina melhorou significativamente a qualidade subjetiva do sono (p= 0.012) particularmente, os aspectos latência do sono (p=0.008) e a duração do sono (p=0.046). Nenhuma mudança significativa foi observada no grau de sonolência diurna, na qualidade de vida, na função pulmonar e no nível funcional de exercício. Em conclusão, a melatonina melhora a qualidade do sono em pacientes com DPOC. Estudos adicionais sobre a segurança da utilização a longo prazo de melatonina são necessários antes que esta substância possa ser recomendada com segurança nestes pacientes.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica; melatonina; sono.

ABSTRACT

Disturbed sleep is in common Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Conventional hypnotics worsen nocturnal hypoxemia and can lead to respiratory failure in severe cases of this condition. Melatonin administration has been reported to ameliorate sleep problems in several clinical conditions and is generally considered to be safe. The aim of this study was to evaluate the effect of 21 days of melatonin administration on subjective sleep quality in ambulatory patients with clinically stable COPD. This was a randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of melatonin on sleep in COPD. Twenty-five patients with moderate to very severe COPD were randomized to receive either melatonin 3 mg (n=12) or placebo (n=13) for 21 days. Sleep quality was assessed by the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI); daytime sleepiness was measured by the Epworth Sleepiness Scale (ESS); life quality was assessed by St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ); pulmonary function and functional exercise level were assessed, respectively, by spirometry and the six-minute walk test. These tests were repeated at the end of the treatment for comparison. Sixteen patients (64%) presented poor-quality sleep on initial evaluation. Melatonin treatment significantly improved sleep ($p= 0.012$). No changes in daytime sleepiness, quality of life, lung function and functional exercise level were observed. We conclude that melatonin can improve subjective sleep quality in COPD. Further studies into the safety of long-term melatonin use are needed before it can be recommended for the management of sleep disturbances in these patients

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; melatonin; sleep;

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	18
1.1.1 Definição	18
1.1.2 Epidemiologia	18
1.1.3 Etiopatogênese	21
1.1.4 Quadro Clínico	23
1.1.5 Tratamento	25
1.1.6 Alterações do sono	28
1.2 O Sono: considerações gerais e métodos de avaliação	30
1.3 Melatonina	31
1.3.1 Melatonina e ciclo vigília-sono	32
1.3.2 Outras ações da melatonina	34
2. JUSTIFICATIVA	37
3. OBJETIVOS	39
3.1 Objetivo Geral	39
3.2 Objetivos Específicos	39
4. METODOLOGIA	41
4.1 Desenho do Estudo	41
4.2 Local do Estudo	41
4.3 Descrição da Amostra	41
4.3.1 Critérios de inclusão	41
4.3.2 Critérios de exclusão	42
4.4 Medicamentos Utilizados no Estudo	42
4.5 Aspecto Ético e Consentimento Livre Esclarecido	42
4.6 Instrumentos e Medidas	43
4.6.1 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP)	43
4.6.2 Escala de Sonolência de Epworth (ESE)	43
4.6.3 Espirometria	43
4.6.4 Questionário Respiratório do Hospital Saint George (SQRQ) de Qualidade de Vida	45
4.6.5 Teste da caminhada de seis minutos (TC6min)	45

4.6.6 Índice de Dispneia do Medical Research Council (MRC) Modificado	45
4.7 Protocolo Experimental	46
4.8 Análise e Tratamento Estatístico dos Dados	46
5. Resultados	49
5.1 Características Gerais da Amostra	49
5.2 Qualidade do Sono e Grau de Sonolência Diurna	53
5.3 Avaliação Funcional Pulmonar	61
5.4 Qualidade de vida	63
5.5 Teste da caminhada de 6 minutos	66
6. DISCUSSÃO	68
7. CONCLUSÕES	74
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
9. ANEXOS	91

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

1.1.1 Definição

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma enfermidade caracterizada por obstrução crônica ao fluxo aéreo, que não é totalmente reversível. Essa obstrução é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas e gases tóxicos, oriundos primariamente do tabagismo. O processo inflamatório crônico pode produzir alterações dos brônquios (bronquite crônica), bronquíolos (bronquiolite obstrutiva) e/ou parênquima pulmonar (enfisema pulmonar). A predominância destas alterações é variável em cada indivíduo, tendo relação com os sintomas apresentados (II Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, 2004). A DPOC também produz significativas conseqüências sistêmicas, tais como, a diminuição do índice de massa corporal (IMC) e da capacidade física, além de aumento de mediadores inflamatórios e proteínas de fase aguda (FERNANDES & BEZERRA, 2006).

1.1.2 Epidemiologia

Observa-se grande variabilidade nos estudos de prevalência de DPOC, que pode ser, ao menos parcialmente, atribuível a questões metodológicas, tais como, diferenças nos critérios de diagnóstico operacional (CELLI *et al*, 2003; PETTY, 2000; MENEZES *et al*, 2005^a; HALBERT *et al.*, 2006). A DPOC em sua fase mais precoce costuma ser sub-diagnosticada, sendo usualmente reconhecida apenas após o aparecimento de manifestações clínicas mais evidentes. Desse modo, não é frequentemente incluída como um diagnóstico em registro médico dos pacientes (CELLI *et al*, 2004). Ademais, não é incomum que pacientes e até mesmo

profissionais de saúde atribuem os sintomas da doença meramente ao hábito de fumar ou à idade avançada (VAN SCHAYCK *et al*, 2007).

Acredita-se que a DPOC possa afetar 6% da população geral, sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade em todo o mundo (AMBROSINO & SIMONDS, 2007). Em adultos com idade ≥ 40 anos, a prevalência é de aproximadamente 9-10% (HALBERT *et al*, 2006). Na Grécia, verificou-se em população com idade maior que 35 anos e história de tabagismo, com uso de pelo menos 100 cigarros durante a vida, uma prevalência de 8,4% de DPOC, sendo mais freqüente em homens (11,6%) do que em mulheres (4,8%) (TZANAKIS *et al*, 2004). Na Áustria, a prevalência de DPOC, definida como volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) pós-broncodilatador menor que 80% do previsto e relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (VEF₁/CVF) inferior a 70%, foi de 10,7%, em adultos com 40 anos ou mais, sendo que apenas 5,6% destes tinham um diagnóstico médico documentado (SCHIRNHOFER *et al*, 2007). No Estudo Platino verificou-se a prevalência de DPOC na Cidade do México de 7,8%; em Caracas de 12,1%; em Santiago de 16,9% e em Montevidéu de 19,7% (MENEZES *et al*, 2005b). Em um estudo multicêntrico realizado na Espanha, a prevalência de DPOC foi de 9,11%, variando entre 4,9% e 18% nas diferentes áreas do país analisadas, além de verificar uma maior freqüência entre os homens (14,3%) do que em mulheres (3,9%) (PENA *et al*, 2000). Na Coreia, a prevalência de DPOC, considerando os critérios GOLD, em adultos com 45 anos ou mais foi de 17,2%, sendo 9,6% e 25,8% para mulheres e homens, respectivamente (KIM *et al*, 2005). Nos Estados Unidos da América, foi estimada, em indivíduos com mais de 40 anos de idade, uma prevalência de 15,3 milhões de portadores de DPOC, sendo que apenas 7 milhões destes casos tinham diagnóstico médico. Na Europa, em pessoas com idade superior a 45 anos, observou-se uma prevalência de 2,7 milhões de pessoas na Alemanha, 3 milhões no Reino Unido, 1,5 milhão na Espanha, 2,6 milhões na Itália e 2,6 milhões na França (STANG *et al*, 2000).

Não se conhece a real prevalência da DPOC no Brasil. Uma estimativa a partir da população de tabagistas sugere a existência de sete milhões e meio de portadores dessa doença. Este valor representa aproximadamente 5% da população brasileira (FERNANDES & BEZERRA, 2006). Por outro lado, dados obtidos a partir de questionários de sintomas permitem estimar a ocorrência da doença em 12% da

população adulta maior de 40 anos ou cerca de cinco milhões e meio de indivíduos. Dados preliminares do estudo Platino, conduzido pela Associação Latino-Americana de Tórax (ALAT), relativos à grande área metropolitana de São Paulo, mostram uma prevalência da DPOC de 15,8% da população com idade superior a 40 anos, quando se utiliza a relação VEF1/CVF inferior a 0,70. Ainda de acordo com o estudo Platino, a prevalência de DPOC é maior entre os homens com idade maior que 60 anos e com Índice de Massa Corpórea (IMC) menor que 18,5 (MENEZES *et al*, 2005a; II CONSENSO..., 2004).

A DPOC é a quarta principal causa de morte nos Estados Unidos da América (AMBROSINO & SIMONDS, 2007). Os dados de morte e hospitalizações por DPOC ainda são muito subestimados (MANNINO, 2002). Em 2003, a DPOC foi a quinta maior causa de internamento no sistema público de saúde do Brasil, em maiores de 40 anos, com 196.698 internações e gasto aproximado de 72 milhões de reais (JARDIM *et al* 2004). A gravidade da DPOC e o tipo de medicamento utilizado influenciam no custo do tratamento (HILLEMANN *et al*, 2000; KOLEVA *et al*, 2007). A prevalência da DPOC vem aumentando muito nas últimas décadas, com considerável impacto econômico e social, pela redução na produtividade, mortes prematuras, comprometimento do orçamento familiar, aposentadorias precoce e alto custo com o tratamento e com as internações (FERNANDES & BEZERRA, 2006). Em um futuro próximo, a DPOC poderá vir a ser a principal causa de morbidade e mortalidade entre os idosos em nosso país (MENEZES *et al*, 2005a). Estudo realizado nos Estados Unidos da América mostra uma relação inversa entre a gravidade de obstrução das vias aéreas e a participação no mercado de trabalho, sugerindo que portadores de DPOC, particularmente, aqueles de grau moderado a grave, estão propensos ao desemprego (SIN *et al*, 2002). Maior aporte de recursos para um diagnóstico mais precoce e a adoção de medidas que reduzam a velocidade de progressão da doença poderiam reduzir os custos com essa doença, a longo prazo (KOLEVA *et al*, 2007).

1.1.3 Etiopatogênese

A DPOC é caracterizada por uma inflamação crônica das vias aéreas e do parênquima pulmonar, com o envolvimento de neutrófilos, macrófagos e linfócitos CD8. A inflamação medeia o excesso de produção de muco, fibrose e proteólise, contribuindo para bronquite, bronquiolite obstrutiva e enfisema. Cerca de 80% a 90% dos casos de DPOC são causados pelo tabagismo, sendo que um fumante tem dez vezes mais probabilidade do que um não-fumante de morrer devido a DPOC (GOMES & VIANNA, 2005). A porcentagem de fumantes que desenvolvem a DPOC situa-se entre 15 e 20% (BAGATIN, JARDIM & STIRBULOV, 2006).

Outros irritantes pulmonares podem ainda ser responsáveis pela doença, tais como, asbesto e poluição do ar. A exposição a esses agentes causais no local de trabalho, por período de tempo e intensidade suficientes, pode provocar DPOC, mesmo na ausência do tabagismo (GOMES & VIANNA, 2005; BAGATIN, JARDIM & STIRBULOV, 2006). O percentual de casos de DPOC atribuído a fatores ocupacionais, em indivíduos norte-americanos com idade entre 30 e 75 anos, é de 19,2%, sendo que considerando apenas não-fumantes este percentual sobe para 31,1% (HNIZDO *et al.*, 2002). O uso de charutos, cachimbos e a inalação de fumaça de lenha são também descritos como fator de risco a DPOC. Outros fatores de risco são deficiência de alfa-1 antitripsina e hiper-reatividade das vias aéreas (BAGATIN, JARDIM & STIRBULOV, 2006).

Elevados números de neutrófilos ativados e macrófagos são observados no escarro e no lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes com DPOC (PESCI *et al.*, 1998; PELEMAN *et al.*, 1999; KEATINGS & BARNES, 1997). Os macrófagos desempenham, provavelmente, um papel preponderante na inflamação da DPOC por meio da liberação de mediadores, tais como, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina 8 (IL-8) e leucotrieno B4 (LTB4) (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD, 2006). Esses mediadores são capazes de danificar as estruturas pulmonares e/ou sustentar a inflamação neutrofílica (MUELLER *et al.*, 1996; HILL, BAYLEY & STOCKLEY, 1999; YAMAMOTO *et al.*, 1997).

Portadores de DPOC têm altos níveis de citocinas nas vias aéreas, sugerindo inflamação aumentada, que pode elevar a susceptibilidade a exacerbações (WEDZICHA, 2002). Amostras de escarro induzido destes pacientes mostram

concentrações altas de IL-8, LTB4 e TNF- α (BIERNACKI *et al*, 2003; KAI *et al*, 2003; PIZZICHINI *et al*, 1996; YAMAMOTO *et al*, 1997). As concentrações desses mediadores aumentam ainda mais durante exacerbações agudas (AARON *et al*, 2001; BIERNACKI *et al*, 2003).

A colonização bacteriana das vias aéreas inferiores é um importante determinante de declínio na função pulmonar em portadores de DPOC. Foi demonstrada uma relação significativa entre a carga bacteriana na saliva e a progressão da DPOC, com uma redução do VEF₁ proporcional ao aumento da carga bacteriana colonizada por um período de um ano (WILKINSON *et al*, 2003). Verificou-se também uma forte associação entre colonização por *Pneumocystis* e obstrução grave das vias aéreas em fumantes, sugerindo um papel na patogênese da DPOC (MORRIS *et al*, 2004).

A desnutrição relaciona-se diretamente com a gravidade da DPOC, estando envolvida a depleção muscular (POULAIN *et al*, 2006), de gordura e de proteínas viscerais (SOLER *et al*, 2004). Nestes pacientes, o maior efeito é a perda muscular (SOLER *et al*, 2004). A depleção muscular foi sugerida como preditor de mortalidade melhor do que o IMC, quando considerados pacientes com peso normal ou sobrepeso (SOLER-CATALUNA *et al*, 2005). Ela está associada a um índice de mortalidade que vai de 33%, logo após o início do emagrecimento, até 51% depois de cinco anos, em portadores dessa doença (FERNANDES & BEZERRA, 2006). Nos pacientes com DPOC em oxigenoterapia domiciliar prolongada, a depleção nutricional também está associada ao aumento de mortalidade e da frequência de hospitalizações (DOURADO *et al*, 2006).

A prevalência da desnutrição é variável, oscilando entre 23% e 47% dos pacientes portadores de DPOC (COCHRANE & AFOLABI, 2004; DOURADO *et al*, 2006). Em recente estudo, foi relatado que em cada cinco pacientes hospitalizados por DPOC, um encontra-se abaixo do peso normal (IMC < 20 kg/m²), com probabilidade de morte três vezes maior no período de dois anos. Ademais, pacientes com sobre-peso (IMC entre 25 e 30 kg/m²) apresentaram no mesmo estudo menor taxa de mortalidade (HALLIN *et al*, 2007). Outros autores também têm associado um IMC maior que 24kg/m² a melhor sobrevida nos pacientes com DPOC, acreditando-se atualmente que a obesidade possa ser um fator protetor (POULAIN *et al*, 2006).

1.1.4 Quadro Clínico

O diagnóstico da DPOC baseia-se em elementos obtidos da anamnese, do exame físico e dos exames complementares. Os principais sintomas são: tosse, diária ou intermitente, geralmente, produtiva e dispnéia. O relato de tabagismo é um elemento importante no diagnóstico (II CONSENSO... , 2004). A tosse crônica e a produção de secreção traqueobrônquica anormal podem preceder a limitação do fluxo aéreo em muitos anos (GOLD, 2006). A dispnéia é o principal sintoma e associa-se a incapacidade, redução de qualidade de vida e pior prognóstico. Foi demonstrado que o índice de dispnéia do *Medical Research Council* (MRC) modificado apresenta boa correlação com o prognóstico de DPOC (II CONSENSO..., 2004). A espirometria é essencial para o diagnóstico e fornece uma útil descrição da gravidade da DPOC, sendo considerada o padrão-ouro por tratar-se de um método bem padronizado, reprodutível e objetivo para mensurar a limitação do fluxo aéreo. Valores da relação VEF_1 / CVF inferiores a 70%, após o uso de broncodilatador, confirmam a presença de limitação não-reversível do fluxo aéreo (GOLD, 2006). Infelizmente, devido à progressão lenta da doença, freqüentemente, o diagnóstico clínico não é estabelecido até que tenham ocorrido danos extensos e irreparáveis (STANG *et al*, 2000).

No intuito de uniformizar a orientação terapêutica, definir prognóstico e comparar resultados de tratamento, tem sido recomendado que os portadores de DPOC sejam classificados com base em critérios clínicos de gravidade e de função pulmonar, de acordo com os seguintes estádios:

- ESTÁDIO I : Doença leve - Pacientes com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) $\geq 80\%$ do previsto e com relação VEF_1 / CVF inferior a 0,70, ambos medidos após uso de broncodilatador. Compreende a grande maioria dos pacientes com DPOC. Sintomas de tosse crônica e produção de secreção podem estar presentes, mas não é sempre;
- ESTÁDIO II : Doença moderada - Pacientes com VEF_1 pós-broncodilatador entre 50% e 80% do previsto, com relação VEF_1 / CVF inferior a 0,70 pós-broncodilatador. Com desenvolvimento de hipoxemia ao esforço, além de tosse e produção de secreção que, às vezes, está presente. Neste estágio, o paciente

procura atenção médica devido aos sintomas respiratórios crônicos ou a uma exacerbação da doença;

- ESTÁDIO III : Doença grave - VEF_1 / CVF inferior a 0,70 pós-broncodilatador e VEF_1 entre 30% e 50% do previsto. Caracterizado por redução da capacidade de exercício, fadiga e repetidas exacerbações que quase sempre têm um impacto na qualidade de vida dos pacientes;
- ESTÁDIO IV - Doença muito grave – VEF_1 / CVF inferior a 0,70 pós-broncodilatador e VEF_1 menor que 30% do previsto. Frequentemente os pacientes têm hipercapnia ou sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita. A qualidade de vida é consideravelmente afetada e exacerbações podem ser uma ameaça à vida (GOLD, 2006).

Ansiedade e depressão costumam ser observadas nos portadores de DPOC e, juntamente com as manifestações clínicas já mencionadas, tais como, dispnéia, tosse, produção de expectoração, contribuem para a alteração da relação entre saúde e qualidade de vida nestes indivíduos. Ansiedade é mais comum em mulheres que em homens (GUDMUNDSSON *et al.*, 2006). Um estudo brasileiro encontrou 67,6% e 75% de ansiedade e 58,8% e 58,3% de depressão, em homens e mulheres com DPOC, respectivamente. (GODOY & GODOY, 2002). Outros estudos evidenciam ainda a existência de correlação entre qualidade de vida e a idade, o VEF_1 (STAHL *et al.*, 2005), a severidade da dispnéia (SCHLECHT *et al.*, 2005), outros marcadores de gravidade da DPOC, tais como, índice de massa corpórea e teste de caminhada de 6 minutos (DOURADO *et al.*, 2004) e com alterações do sono (VAN MANEN *et al.*, 2001). Qualidade de vida tem sido classicamente definida como a quantificação do impacto da doença nas atividades de vida diária e bem-estar do paciente, de maneira formal e padronizada. Neste conceito está implícita a importância do papel dos questionários padronizados de qualidade de vida, que permitem a comparação objetiva, mediante pontuações com expressões numéricas absolutas ou percentuais, do impacto de intervenções utilizadas na DPOC (II CONSENSO..., 2004). Questionários específicos para doenças respiratórias crônicas têm sido desenvolvidos, dentre os quais destacam-se o Questionário Respiratório do Hospital Saint George (SGRQ), adaptado culturalmente e validado no Brasil (SOUSA *et al.*, 2000).

1.1.5 Tratamento

Um plano efetivo de tratamento da DPOC inclui quatro componentes: a) redução dos fatores de riscos; b) avaliação e monitorização da doença; c) conduta na DPOC estável e d) conduta nas exacerbações (VAN SCHAYCK *et al*, 2007).

A DPOC tem caráter progressivo. Assim, pode-se esperar que a função pulmonar de um paciente se agrave com o passar do tempo, mesmo com o melhor tratamento disponível. A redução total da exposição do indivíduo à fumaça do tabaco, a poeiras, fatores ocupacionais e poluentes do ar, são metas importantes para diminuir a progressão da doença (GOLD, 2006). A cessação do tabagismo melhora a sobrevivência em portadores de DPOC (AMBROSINO & SIMONDS, 2007), sendo a única medida comprovadamente eficaz na modificação da sua velocidade de progressão (GOMES & VIANNA, 2005). Pacientes fumantes com DPOC, com exacerbações frequentes, têm maior declínio da função pulmonar devendo, confirmando ser a cessação do cigarro uma meta importante para o manejo destes casos (MAKRIS *et al*, 2007).

A terapia farmacológica é utilizada para reduzir ou abolir os sintomas, reduzir a frequência e a gravidade das exacerbações, melhorar a condição de saúde e aumentar a tolerância ao exercício. Entretanto, como mencionado anteriormente, nenhuma das medicações existentes tem-se mostrado capaz de modificar o declínio a longo prazo da função pulmonar, que é uma característica fundamental da doença (CELLI *et al*, 2004).

Os broncodilatadores são a base do tratamento sintomático da DPOC, sendo a via inalatória a preferida pela ação direta nas vias aéreas e menor incidência de efeitos colaterais. A escolha entre β_2 -agonista, anticolinérgico, teofilina ou uma terapia combinada depende da disponibilidade e da resposta individual em termos de alívio de sintomas e efeitos colaterais. Os broncodilatadores de longa duração são mais convenientes, embora sejam mais caros que os de curta ação. Dentre os anticolinérgicos, estão disponíveis comercialmente o brometo de tiotrópio e o brometo de ipatrópio. O tiotrópio é um anticolinérgico de longa duração, agindo por 24 horas ou mais e, segundo relatos, promove maior redução no número de exacerbações e de hospitalizações e maior impacto positivo sobre a qualidade de vida, que o ipatrópio. O brometo de tiotrópio pode melhorar a função cardíaca,

assim como, a função pulmonar durante o exercício em pacientes com DPOC (TRIVERS *et al.*, 2007). Em pacientes com hipoxemia estável causada por DPOC, o brometo de tiotrópio é preferível, visto que parece levar a um menor risco de piora da hipoxemia sistêmica (SANTUS *et al.*, 2007).

Os β_2 -agonistas de longa duração, formoterol e salmeterol, quando comparados aos β_2 -agonistas de curta duração, fenoterol, salbutamol e terbutalino, são mais eficazes, resultando em redução da dispnéia e melhora funcional mais acentuada e duradoura. A combinação de broncodilatadores de diferentes grupos pode melhorar a eficácia e diminuir o risco de efeitos colaterais quando comparada com o aumento da dose de um único broncodilatador (II CONSENSO... 2004; GOLD, 2006).

O uso de corticóide inalatório no tratamento da DPOC estável é controverso. Redução da frequência das exacerbações, porém, sem alteração na taxa de mortalidade e com maior índice de efeitos colaterais, foram associados ao uso de corticóide inalatório na DPOC (ALSAEEDI *et al.*, 2002; FAN *et al.*, 2003). Recente estudo relatou aumento do risco de hospitalização por pneumonia e de hospitalização por pneumonia seguida de morte em pacientes que usavam corticóide inalatório (ERNST *et al.*, 2007). Seu uso tem sido recomendado para pacientes com $VEF_1 < 50\%$, que tenham tido pelo menos uma exacerbação no ano anterior e que necessitaram do uso de antibióticos ou corticóide oral (CELLI *et al.*, 2004).

Estudos sobre o uso de corticóide inalatório associado a beta-agonista de ação prolongada, por exemplo, fluticasona e salmeterol ou budesonida e formoterol, sugerem que este tipo de associação pode reduzir as exacerbações e melhorar a qualidade de vida na DPOC (AMBROSINO & SIMONDS, 2007; KARDOS *et al.*, 2007, VESTBO & TORCH STUDY GROUP, 2004; CALVERLEY *et al.*, 2003A; CALVERLEY *et al.*, 2003B; SZAFRANSKI *et al.*, 2003).

Na terapêutica da fase estável da DPOC não há indicação do uso de corticóides sistêmicos por não ter sido demonstrada melhora na função pulmonar, além de produzir efeitos colaterais significativos. Atualmente, o seu uso está reservado para as exacerbações infecciosas ou não infecciosas (II CONSENSO, 2004).

A oxigenoterapia domiciliar de baixo fluxo é o principal tratamento para pacientes hipoxêmicos portadores de DPOC. O seu objetivo é a manutenção da saturação da oxihemoglobina arterial acima de 90%. A oxigenoterapia domiciliar deve incluir as 12 horas do período noturno, pois a hipoxemia se acentua durante o sono em razão da irregularidade respiratória noturna (CELLI *et al*, 2004). O uso de broncodilatador combinado ao uso de oxigênio reduz significativamente a dispnéia ao fim de exercício, quando comparado ao uso de apenas oxigênio (CUKIER *et al*, 2007).

Nas exacerbações da DPOC que requerem intervenções médicas, a causa mais comum é a infecção da árvore traqueobrônquica, correspondendo de 70% a 75% das exacerbações. Em cerca de 60% destes casos, é causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Moraxella catarrhalis* (GOMES & VIANNA, 2005). Em um terço das exacerbações graves, a causa não é identificada. Pacientes que apresentam exacerbação da DPOC com sinais clínicos sugestivos de infecção das vias aéreas (ex.: volume aumentado e mudança da cor da expectoração e/ou febre) costuma se beneficiar do tratamento com antibióticos (GOLD, 2006). A ocorrência das exacerbações influencia negativamente a qualidade de vida de portadores de DPOC (NIESINK *et al*, 2007).

O emprego de ventilação mecânica não-invasiva nas exacerbações pode melhorar a acidose respiratória, diminuir a PaCO₂, reduzir a necessidade de intubação endotraqueal, além de diminuir a mortalidade e a permanência hospitalar (GOLD, 2006). A ventilação mecânica não-invasiva tem sido usada cada vez mais como uma alternativa à ventilação invasiva em pacientes que não possuem indicação de intubação e pode reduzir a dispnéia, não só durante os episódios de hipercapnia nas insuficiências respiratórias, como também em doentes terminais (AMBROSINO & SIMONDS, 2007). Sugere-se ainda que a ventilação não-invasiva a longo prazo pode melhorar a sobrevida na DPOC, em pacientes selecionados (QUINNELL *et al*, 2006).

O Programa de Reabilitação Pulmonar (PRP) em portadores de DPOC busca reduzir os sintomas, melhorar a qualidade de vida, aumentar a participação física e emocional em atividades diárias e reduzir os custos de cuidado à saúde devido à estabilização das manifestações clínicas (NICI *et al*, 2006). O PRP pode englobar as seguintes intervenções: a) suporte psicoterápico e social; b) educação, adaptado às

necessidades individuais para otimizar a autonomia; c) terapia nutricional; d) terapia ocupacional; e) condicionamento físico e f) intervenções para cessação do tabagismo. Pacientes de todos os estádios de DPOC podem beneficiar-se em algum grau da reabilitação pulmonar, no entanto, aqueles que apresentam conseqüências sistêmicas são os candidatos ideais (TROOSTER *et al*, 2007). O PRP pode reduzir significativamente os níveis de ansiedade e de depressão (GODOY & GODOY, 2002), melhorar o desempenho do teste de caminhada de seis minutos, a carga máxima para membros superiores, a pressão inspiratória máxima e a qualidade de vida (ZANCHET, VIEGAS & LIMA, 2005).

O tratamento da desnutrição e de outras complicações nutricionais da DPOC é fundamental na evolução satisfatória do quadro e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. A terapia nutricional individualizada é muito importante e deve ser instituída o mais precocemente possível a fim de proporcionar uma melhoria da função imunológica, da função muscular respiratória e da tolerância ao exercício (FERNANDES & BEZERRA, 2006).

1.1.6 Alterações do sono

Qualidade do sono ruim é comum em pacientes com DPOC. Estes pacientes apresentam sono fragmentado, com aumento do tempo de vigília durante o período de sono e freqüência elevada de despertares, além de baixa eficiência do sono e de maior dificuldade de iniciar o sono e de aprofundá-lo (SANTOS & VIEGAS, 2003 ; ZANCHET *et al*, 2004; WEITZENBLUM & CHAOUAT, 2004). Insônia, além da tosse produtiva, foi identificada como uma das principais responsáveis pela redução da qualidade de vida nestes pacientes (VAN MANEN *et al*, 2001).

Pacientes com DPOC tornam-se mais hipoxêmicos durante o sono do que quando acordados ou mesmo durante o exercício (DOUGLAS, 2005). Foi demonstrado que episódios de hipoxemia e hipercapnia noturnas estão intimamente relacionados aos períodos de maior redução do tônus muscular que acompanha o sono de movimentos oculares rápidos (Rapid Eye Movement - REM) nesses pacientes (MCKEON, MURRE-ALLAN & SAUNDERS, 1988; CONNAUGHTON, CATTERALL & ELTON, 1988). Os mais baixos níveis noturnos de saturação

periférica de oxigênio (SpO_2) podem ser encontrados nos pacientes que apresentam hipoxemia diurna mais grave e períodos mais longos de sono REM (LITTLE, ELKHOLY & CHALMER, 1999). Nos pacientes com hipoxemia diurna leve, a dessaturação noturna não parece influenciar o padrão de sono (ZANCHET & VIEGAS, 2006).

Dentre os fatores responsáveis pela hipoxemia durante o sono na DPOC inclui-se a hipoventilação alveolar, a diminuição da capacidade residual funcional, além da piora da relação ventilação/perfusão. A hipoventilação é o principal mecanismo de hipoxemia durante o sono REM em pacientes com DPOC. A hipoxemia durante o sono tem repercussões cardiovasculares e efeitos neurofisiológicos importantes, podendo ter conseqüências sobre os valores de hematócrito e hemoglobina, e pode contribuir para o excesso de mortes no período noturno nestes pacientes (DOUGLAS, 2005). A presença de hipoventilação no sono em pacientes com DPOC está associada à pressão parcial elevada de dióxido de carbono arterial diurno, ao índice de massa corpórea e à resistência aumentada das vias aéreas superiores durante o sono REM (O'DONOGHUE *et al*, 2003).

Uma minoria dos portadores de DPOC apresenta, concomitantemente, a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS). A coexistência da DPOC com SAOS pode agravar a hipoxemia noturna (DOUGLAS, 2005). Oxigenioterapia costuma ser indicada para DPOC isolada com dessaturação do sono, ao passo que, a combinação de pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) ou ventilação com pressão positiva intermitente e oxigênio são freqüentemente usados para pacientes com DPOC e SAOS (KUTTY, 2004; BROWN, 1998; KRIEGER, 2005). O uso domiciliar de oxigênio a longo prazo é o tratamento de escolha para a hipoxemia noturna em pacientes com DPOC isolada, isto é, sem SAOS, e tem sido associado a um aumento de sobrevida (KRIEGER, 2005). Estudo envolvendo 36 pacientes com DPOC de estágio moderado a severo, demonstrou que terapia com brometo de ipratrópio melhora a saturação arterial de oxigênio no sono como também a qualidade do sono desses pacientes (MARTIN *et al*, 1999).

1.2 O Sono: considerações gerais e métodos de avaliação

O sono é um estado comportamental reversível acompanhado de baixa percepção e resposta reduzida a estímulos ambientais. Tipicamente, o sono é acompanhado por recumbência postural, quiescência e olhos fechados, dentre outros indicadores.

O sono pode ser encarado também como uma complexa mistura de processos comportamentais e fisiológicos essenciais. Dois estados biológicos distintos podem ser reconhecidos durante o sono: o sono de movimentos oculares rápidos (Rapid Eye Movement ou REM) e o sono não- de movimentos oculares rápidos (Non-Rapid Eye Movement ou NREM) (CARSKADON & DEMENT, 2005).

O sono NREM costuma ainda ser sub-dividido em estádios, denominados de um a quatro. O estágio 1 NREM representa a transição entre a vigília e o sono e se caracteriza por ondas cerebrais de baixa frequência e amplitude (ondas teta), redução da atividade muscular em relação à vigília e movimentos oculares lentos. O estágio 2 NREM caracteriza-se pela presença de complexo K, fusos do sono e ausência de movimentos oculares, correspondendo de 45% a 55% do tempo de sono (TOGEIRO & SMITH, 2005; MARTINEZ, 1999). Nos estádios 3 e 4, denominados conjuntamente de sono NREM profundo ou sono de ondas lentas, observam-se ondas cerebrais de grande amplitude e baixa frequência (ondas delta). No adulto jovem, o sono de ondas lentas representa dez a 15 por cento do tempo total de sono (TOGEIRO & SMITH, 2005; OHAYON *et al*, 2004). O sono NREM, como um todo, ocupa de 75% a 80% do tempo total de sono (CARSKADON & DEMENT, 2005).

No sono REM ocorre acentuada redução, ou mesmo ausência, do tônus muscular, movimentos oculares rápidos, ondas em “dente de serra” e observa-se a presença de sonhos (TOGEIRO & SMITH, 2005). A presença de instabilidade autonômica, aliada à redução do tônus muscular, confere a este período maior vulnerabilidade cardiorrespiratória (CARSKADON & DEMENT, 2005). À seqüência dos estádios e à precisa cronologia dos eventos denomina-se arquitetura do sono (Martinez, 1999). Em adultos, o tempo total de sono, a eficiência do sono, a porcentagem de estádios 3 e 4 NREM e a porcentagem de sono REM diminuem com a idade. Em contraste, observa-se um aumento na latência do sono, na

percentagem dos estádios 1 ,e 2 NREM e na frequência dos despertares após o início do sono (OHAYON *et al*, 2004)

A Polissonografia (PSG), introduzida na década de 60, é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico dos distúrbios do sono. O exame é realizado, durante uma noite inteira de sono, nas condições mais naturais possíveis. A PSG consiste na observação de várias funções e fenômenos que ocorrem durante o sono, através do registro contínuo do eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG), eletromiograma de mento (EMG), movimentos dos membros inferiores, fluxo aéreo nasal e bucal, movimentos respiratórios, saturação da oxihemoglobina e eletrocardiograma.

A Actimetria é uma técnica de avaliação do ciclo sono-vigília através do registro de períodos de atividade e repouso, utilizando um sensor de movimento colocado, geralmente, no punho não-dominante. A presença de movimentos é interpretada como período acordado e sua ausência como período de sono. O actígrafo pode coleccionar dados continuamente por períodos prolongados, desde alguns dias até várias semanas, em ambiente domiciliar (SADEH & ACEBO, 2002). Os dados coletados são verificados em um computador e algoritmos automaticamente analisam os períodos de vigília e sono. Estes algoritmos geralmente fornecem informações de tempo total de sono, percentual de tempo gastado dormindo, tempo total acordado, percentual de tempo gastado acordado, número de despertares e latência do sono (ANCOLI-ISRAEL, 2005). Comparada à PSG, a actimetria subestima o tempo total de sono, a eficiência do sono e a latência do sono e superestima o tempo total acordado, em portadores de insônia (VALLIÉRES & MORIN, 2003). O custo da actimetria é bem menor do que o da PSG, constituindo-se um método sensível, porém, com menor especificidade para avaliação do sono (DE SOUZA *et al*, 2003).

1.3 Melatonina

A melatonina (MLT) é o principal produto da glândula pineal. Descrita inicialmente por Lerner e colaboradores, em 1958, é considerada o transdutor neuroendócrino do ciclo claro-escuro (SIMONNEAUX & RIBELAYGA, 2003).

A secreção da MLT ocorre durante a noite, atingindo níveis plasmáticos máximos entre 3 e 4 horas da madrugada. Os níveis de MLT podem ser modificados por diversas condições, tanto fisiológicas como patológicas, dentre as quais: idade, insônia, depressão, doenças coronarianas, cefaléia, neuropatia diabética, artrite reumatóide, poliúria, cirrose hepática, uso de β -bloqueadores, clonidina, inibidores de prostaglandinas, benzodiazepínicos e antagonistas do cálcio (CAGNACCI, 1996). Até o que se sabe, não há relatos na literatura sobre a existência de interferência da DPOC nos níveis endógenos de MLT.

Não há evidências de armazenamento da MLT na glândula pineal, implicando que toda MLT produzida é, automaticamente, liberada na corrente sanguínea e/ou líquido. Sua inativação ocorre no fígado, onde é convertida a 6-hidroxi melatonina, sendo, a maior parte excretada nas fezes e na urina como 6-sulfatoxi melatonina (ZHDANOVA, 1998).

Existem poucos estudos de biodisponibilidade da MLT. Sabe-se que ela é completamente absorvida no trato gastrointestinal. O pico plasmático ocorre 60 minutos após sua administração oral (GEOFFRIAU *et al*, 1998), sendo encontrado também um pico de MLT após 30 minutos de administração no período matinal (WIRZ-JUSTICE *et al*, 2002). Nas doses orais comumente utilizadas (2 a 4 mg), apenas 15% atinge o sistema circulatório (DEMURO *et al*, 2000). Isso, provavelmente, é consequência do metabolismo hepático de primeira passagem, que converte a MLT em 6-sulfatoxi melatonina antes que ela atinja a circulação sistêmica (DI *et al*, 1997).

Em indivíduos normais, a administração de MLT parece ser isenta de efeitos adversos significativos (SEABRA *et al*, 2000). Diversos estudos corroboram a não ocorrência de efeitos adversos durante o tratamento com MLT (KUNZ *et al*, 2004; RAJARATNAM *et al*, 2003; KAYUMOV *et al*, 2001).

1.3.1 Melatonina e ciclo vigília-sono

A regulação do ciclo vigília-sono (CVS) é efetuada por dois processos básicos: o componente circadiano, que inclui um marca-passo interno de cerca de 24 horas e que determina os períodos de maior ou menor tendência ao sono, e o

componente homeostático, que depende da duração do período prévio de vigília e da qualidade e da duração dos períodos anteriores de sono (BORBÉLY & ACHERMANN, 2005; CZEISLER, BUXTON & KHALSA, 2005).

A secreção da MLT ocorre primariamente na ausência de luz, em estreita correlação temporal com o componente circadiano da tendência ao sono (CZEISLER, BUXTON & KHALSA, 2005). Exposição à luz na primeira metade da noite altera a secreção de MLT, induzindo um atraso de fase do “onset” da MLT (SMITH *et al*, 2004). Com o avanço da idade, há diminuição da secreção de MLT, que pode ser relacionada com a deterioração de muitos ritmos circadianos (KARASEK, 2004). A MLT endógena é um estável marcador de fase circadiana, podendo sua medida ser utilizada para avaliar o efeito das mudanças de fase nos pacientes com desordens do ritmo vigília-sono (TERMAN *et al*, 2001; BURGESS *et al*, 2002; BENLOUCIF *et al*, 2005).

Existem consideráveis evidências de que a administração de MLT é adequada para a coordenação dos ritmos circadianos, avançando ou atrasando a propensão ao sono (ZHDANOVA, 2005). Recente estudo controlado mostrou que a administração diária de MLT, por oito dias, (1,5mg às 16 horas) acompanhada de baixa exposição à luz, leva a um substancial avanço de fase e redistribuição do sono durante a fase escura. Nesse estudo, foi verificado aumento do tempo de sono total, reforçando a idéia de que a MLT age na sincronização do sono, ao invés de agir como um hipnótico convencional (RAJARATNAM *et al*, 2003; RAJARATNAM *et al*, 2004).

A administração crônica de MLT em portadores de deficiência visual permite sincronizar o ritmo vigília-sono ao período de 24 horas (SKENE; LOCKLEY & ARENDT, 1999). Em portadores de DPOC e pneumonia, internados em unidade de tratamento intensivo, submetidos a iluminação constante, a MLT administrada por via oral na dose de 3 mg é capaz de reajustar o ciclo sono-vigília (SHILO *et al*, 2000). A MLT exógena parece ser particularmente benéfica nos avanços de fase, e pode ser útil para o tratamento de insônia relacionada a “jet lag” ou trabalho em turnos (CAJOCHEN; KRAUCHI & WIRZ-JUSTICE, 2003; RAJARATNAM *et al*, 2003; ZHDANOVA, 2005; ATKINSON, 2003). Tratamento com a MLT, a curto prazo, em condições apropriadas é muito efetivo para mudanças de fases dos ritmos circadianos, sem sinal de efeito deletério nas funções endócrinas, sonolência diurna

e estado de humor no dia seguinte a administração (RAJARATNAM *et al*, 2003). Estes efeitos da MLT parecem prolongar-se além do seu do período de administração (KUNZ *et al*, 2004).

A administração aguda de MLT pode exercer ação hipnoindutora. Efeito hipnótico consistente tem sido observado, especialmente, nos casos em que a MLT é administrada no período diurno. Em geral, este efeito parece ser menos intenso que o obtido com medicamentos tradicionalmente utilizados para este fim, tais como, os benzodiazepínicos (CAJOCHEN, KRAUCHI & WIRZ-JUSTICE, 1997; LAVIE, 1997; NAVE *et al*, 1996; SACK *et al*, 1997).

Melatonina, na dose de 2 mg diluídos em 100 ml de 1% etanol em água, injetada à tarde, por 1 hora, promove mudanças específicas no padrão de ativação cerebral, comparada ao placebo. Este achado sugere que a MLT induz expectativa de sono no cérebro, de vez que alguns processos relacionados ao sono começaram antes do início real do sono (GORFINE *et al.*, 2006). A administração diurna de MLT diminui a temperatura corporal via indução de perda de calor, o que sugere que a MLT possa induzir o sono através de efeitos diretos em mecanismos termoregulatórios (CAJOCHEN; KRAUCHI & WIRZ-JUSTICE, 2003).

Idosos parecem ser menos sensíveis aos efeitos da MLT exógena (ZHDANOVA, 2005). Em estudo realizado com actimetria, verificou-se que após a utilização de MLT exógena em pacientes idosos portadores de insônia houve redução da latência e aumento da eficiência do sono (HAIMOV *et al*, 1995).

Estudos realizados por nosso grupo demonstram que a administração oral noturna de MLT na dose de 3 mg, por 28 dias, promove melhora subjetiva da qualidade do sono e reduz o grau de sonolência diurna em portadores de asma persistente leve ou moderada, sem alteração significativa da função pulmonar (CAMPOS *et al*, 2004). Em pacientes com Doença de Parkinson, a MLT produz uma melhora da qualidade subjetiva do sono (MEDEIROS *et al*, 2007).

1.3.2 Outras ações da melatonina

Existem evidências de uma ação da MLT na inflamação. Esta substância parece ser capaz de modular a variação circadiana do processo inflamatório.

Acredita-se também que a MLT pode reduzir a destruição tissular durante a resposta inflamatória tanto diretamente, através da varredura de radicais livres, quanto indiretamente, diminuindo a produção de citocinas e moléculas de adesão, as quais contribuem para o dano celular (CONSTANTINO *et al*, 1998; EL-SHENAWY *et al*, 2002; REITER *et al*, 2000; YU *et al*, 2000; CAMPOS *et al*, 2004). Por outro lado, foi relatado que a MLT pode modular a inflamação na asma, sinergicamente com citocinas pró-inflamatórias, promovendo a expressão de quimiotoxinas nas células epiteliais do pulmão (LUO *et al*, 2004). Sugere-se ainda que a MLT tem propriedades imunomodulatória e anti-oxidante (CLAUSTRAT, BRUN & CHAZOT, 2005).

A MLT exerce uma ação sobre o tônus da musculatura lisa que depende do tecido e da espécie investigada. No músculo liso das vias aéreas, observou-se que a MLT produz uma queda na resistência pulmonar total, aumento da complacência pulmonar e inibição da contração induzida pela 5-HT no cão (RAHAMIMOFF & BRUDERMAN, 1965). Na traquéia de gatos, a MLT produz inibição da contração induzida pela 5-HT (RAHAMIMOFF; BRUDERMAN & GOLSHANI, 1965). Em bovinos, foi evidenciada uma contração muscular brônquica após a administração de MLT (WEEKLEY, 1995). Em um estudo *in vitro*, utilizando músculo liso brônquico de seres humanos, a MLT causou um relaxamento concentração-dependente (DE BRUIN *et al*, 2000).

JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se por limitação crônica ao fluxo aéreo, de progressão lenta e irreversível, acometendo uma grande parcela da população humana. Tal limitação ao fluxo está associada a um processo inflamatório crônico anormal secundário à inalação de substâncias tóxicas oriundas, primariamente, do tabagismo. Os portadores de DPOC apresentam com frequência alterações do sono, tais como, sono fragmentado, baixa eficiência do sono, episódios de hipoxemia e hipercapnia noturna, com graves repercussões sobre o seu desempenho e a qualidade de vida.

A melatonina (MLT), principal produto da glândula pineal, participa da regulação do ciclo vigília-sono normal. Foi demonstrado que a administração de MLT exógena pode exercer um efeito hipnoindutor. Em outras doenças das vias aéreas, tais como, na asma, a MLT promove uma melhora na qualidade subjetiva do sono e reduz o grau de sonolência diurna. Evidências sugerem ainda que a MLT pode modificar favoravelmente o processo inflamatório e o tônus da musculatura lisa brônquica.

Os efeitos descritos aliados à baixa incidência de reações adversas, justificam a investigação do papel da MLT como adjuvante no manejo de pacientes portadores de DPOC.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Estudar os efeitos da MLT como co-adjuvante no tratamento de pacientes portadores de DPOC.

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar o efeito da administração oral por 21 dias de MLT em pacientes portadores de DPOC sobre:

- A qualidade do sono
- A sonolência diurna
- A função pulmonar

METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

O estudo teve caráter prospectivo, duplo-cego, randomizado, com dois grupos paralelos, sem *crossover*, com duração de 21 dias. O grupo de estudo recebeu MLT por via oral na dose de 3 mg, uma hora antes do horário habitual de sono noturno. O grupo controle usou placebo. Os demais medicamentos utilizados pelos pacientes foram mantidos durante o estudo.

4.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado junto ao Ambulatório de Pneumologia e Laboratório de Função Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC/UFC).

4.3 Descrição da Amostra

A amostra inicial foi constituída de 30 pacientes adultos, de ambos os sexos, que satisfaziam os critérios de inclusão e de exclusão abaixo relacionados.

4.3.1 Critérios de inclusão

Possuir diagnóstico médico de DPOC, segundo classificação estabelecida pelo Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2006);

Estar em acompanhamento médico especializado no Serviço de Pneumologia do HUWC/UFC;

Ter história de tabagismo;

Assinar o termo de consentimento aprovado pelo Comitê de Ética da UFC após ser esclarecido dos objetivos e metodologia de estudo.

4.3.2 Critérios de exclusão

Ter apresentado exacerbação do quadro de DPOC nas últimas quatro semanas;

Ter sido hospitalizado por qualquer motivo até oito semanas antes do início do estudo;

Ter história asma ou tuberculose;

Trabalhar em turno noturno ou rodizante;

Fazer uso crônico de ansiolíticos, hipnóticos, anti-convulsivantes ou anti-depressivos;

Ter diagnóstico de Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS);

Ter história de abuso de álcool ou drogas;

Ter história de doença hepática, renal ou neuropsiquiátrica.

Estar em uso de CPAP ou oxigênio domiciliar.

4.4 Medicamentos Utilizados no Estudo

Foram investigados os efeitos da MLT na dose de 3 mg em comparação com o placebo, que era constituído de amido. Ambos tinham a forma de comprimidos, idênticos na forma, no tamanho e na cor, administrados sempre uma hora antes do horário habitual de sono. Os comprimidos de MLT e de placebo foram manipulados no Laboratório de Farmacotécnica do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará.

4.5 Aspecto Ético e Consentimento Livre Esclarecido

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE (Anexo E). Todos os

pacientes assinaram o termo de consentimento (Anexo D) após as devidas informações e esclarecimentos.

4.6 Instrumentos e Medidas

4.6.1 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP)

Trata-se de uma escala de avaliação subjetiva da qualidade do sono contendo 19 quesitos para formar sete componentes de pontuação: 1) impressão subjetiva da qualidade do sono; 2) latência do sono; 3) duração do sono; 4) eficiência do sono; 5) presença de distúrbios do sono; 6) uso de medicação hipnótica-sedativa 7) disfunção diurna. A cada um desses componentes podem ser atribuídos de zero a três pontos, onde zero indica nenhuma dificuldade e três, dificuldade intensa. A pontuação dos componentes individuais é ao final adicionada para fornecer o escore global, que pode variar de zero a vinte e um pontos. Um escore global superior a cinco é considerado indicador de má qualidade de sono. (BUYSSSE *et al*, 1989). (Anexo A).

4.6.2 Escala de Sonolência de Epworth (ESE)

A ESE é um questionário onde se pergunta acerca da probabilidade de adormecer em oito situações hipotéticas. O grau de probabilidade de adormecer pode ser quantificado como zero (nenhuma chance), um (pequena chance), dois (chance moderada) ou três (grande chance). O escore final, portanto, varia de zero a 24 pontos. Um escore maior ou igual a dez é considerado indicativo de sonolência diurna excessiva. (JOHNS, 1991). (Anexo B).

4.6.3 Espirometria

As avaliações espirométricas foram realizadas no Laboratório de Função Pulmonar – Serviço de Pneumologia do HUWC/UFC. Os testes foram realizados

utilizando um espirômetro dotado de pneumotacógrafo (modelo *masterscreen* – PFT Pneumo; marcaer Jaeger®), sempre no período matinal, pelo mesmo indivíduo, seguindo os critérios da American Thoracic Society, 1995 (Figura 01). As variáveis espirométricas selecionadas para análise foram: a Capacidade Vital Forçada (CVF), o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a relação entre VEF_1 e CVF (VEF_1/CVF), todos, antes e após o broncodilatador. Os resultados obtidos foram expressos em valores absolutos e em percentual do predito, de acordo com o valor padrão de referência de Knudson *et al*, 1983.

Os pacientes executaram no mínimo três manobras expiratórias forçadas para escolher a melhor manobra. Um broncodilatador (Salbutamol 200 mcg) era administrado e o teste era repetido após 10 minutos. Todos os exames espirométricos eram realizados com o paciente sentado, usando um clipe no nariz e um bocal descartável.

Antes da realização da espirometria, o paciente era pesado e também verificado sua estatura. A partir destes dados, pudemos calcular o IMC ($\text{Peso}/\text{Estatura}^2$).



Figura 01. Foto da realização da espirometria.

4.6.4 Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida (SGRQ)

Utilizamos o Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida (SGRQ), largamente empregado tanto com finalidades clínicas quanto de pesquisa, em versão adaptada culturalmente e validada no Brasil (JONES, 1991; SOUSA *et al*, 2000) (Anexo C). O SGRQ é subdividido em três domínios: sintomas (influenciado por problemas causados pelos sintomas respiratórios específicos), atividade (relacionado com restrições nas atividades por dispnéia) e impactos (representando o impacto total da doença na vida social e profissional e na condição psicológica do paciente) (ENGSTROM *et al*, 2001). Os resultados foram expressos em porcentagem, sendo que quanto maior o escore pior o desempenho em cada domínio.

4.6.5 Teste da caminhada de seis minutos

Para determinar a capacidade funcional de exercício de cada paciente foi utilizado o teste de caminhada de seis minutos. Este teste consistiu na avaliação da distância máxima percorrida pelo paciente durante seis minutos, expressa em metros. O teste foi realizado em um corredor de 19,65 metros, devidamente demarcado no chão a cada 1,31 metros, sob incentivo verbal dos avaliadores. Este teste foi realizado no primeiro dia, antes do tratamento e no último dia do estudo, após o tratamento com melatonina ou placebo. (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002)

4.6.6 Índice de Dispnéia do Medical Research Council (MRC) Modificado

O grau de dispnéia foi mensurado para cada paciente no início do estudo através do índice de dispnéia do MRC modificado (II CONSENSO... 2004), que serve para auxiliar no estadiamento da DPOC:

0 – tenho falta de ar ao realizar exercício intenso.

1 – Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira.

2 – Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade.

3 – Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.

4 – Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.

4.7 Protocolo Experimental

Todos os pacientes que compareceram ao Ambulatório de Pneumologia do HUWC/UFC no período de 01 agosto de 2006 à 16 de maio de 2007 e que preencheram os critérios de inclusão foram solicitados a fazer parte do estudo.

Inicialmente, os pacientes foram avaliados quanto à qualidade do sono pelo IQSP (Anexo A), grau de sonolência diurna pela ESE (Anexo B), qualidade de vida pelo SGRQ (Anexo C), teste de caminhada de seis minutos, o índice de dispnéia do MRC e função pulmonar através de espirometria. A seguir, os pacientes foram sorteados para tratamento com MLT 3 mg ou placebo.

Após os 21 dias de tratamento, os pacientes retornaram ao HUWC, onde foram reavaliados pelo IQSP, ESE, SGRQ, teste de caminhada e espirometria. Durante o período de tratamento, os investigadores mantiveram contato telefônico semanal com os pacientes, para assegurar adesão ao protocolo, esclarecer dúvidas e colher informações sobre a eventual ocorrência de efeitos indesejáveis.

4.8 Análise e Tratamento Estatístico dos Dados

A análise estatística foi realizada através do programa Statistic Package for Social Sciences (SPSS). O nível de rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em cinco por cento (0,05). Os resultados foram descritos através dos valores médios e

respectivos desvios padrão (DP) ou na forma de percentual da amostra, quando apropriado.

Os dados foram examinados pelo Teste de Shapiro-Wilk para verificação de normalidade da distribuição das variáveis. Em seguida, foram realizadas comparações entre os grupos MLT e placebo utilizando Teste t de Student não-pareado em relação à idade e Índice de Massa Corpórea (IMC), enquanto o teste de Mann Whitney foi utilizado para o índice de tabagismo. Para as variáveis com distribuição normal foi utilizado *two-way* ANOVA para comparação entre os grupos MLT e placebo antes e após o tratamento e também para avaliações antes e após o tratamento, para cada grupo. Para as variáveis cuja distribuição não é normal (o escore global do IQSP e cada uma das sete partes do IQSP) foram utilizados testes não paramétricos: o teste de Mann-Whitney para a comparação entre os grupos MLT e placebo no período anterior e posterior ao tratamento e o teste de Wilcoxon para comparações antes e após o tratamento, para cada grupo. Foi utilizado o Teste Exato de Fisher para avaliar a distribuição do IQSP, quando $IQSP \leq 5$ ou $IQSP > 5$, nos grupos MLT e placebo antes e após o tratamento. Através do Teste MacNemar foi verificado se houve diferença significativa na distribuição do IQSP do grupo MLT e placebo antes e após o tratamento.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Características Gerais da Amostra

Dos 30 pacientes recrutados inicialmente, 5 não finalizaram o tratamento: dois devido a exacerbação da doença (um do grupo MLT e um do grupo placebo), um por ter que submeter-se a um procedimento cirúrgico não-relacionado à doença de base (grupo MLT), um por relatar efeito colateral (grupo placebo) e um por motivo de viagem (grupo placebo).

A amostra final ficou então composta de 25 pacientes, sendo 14 do sexo masculino. Doze pacientes foram alocados no grupo da MLT (sete homens) e 13 no grupo do placebo (sete homens) (Figura 02). A idade dos participantes variou de 46 a 79 anos, com média (\pm DP) de 65,84 (\pm 9,0) anos, sendo que no grupo da MLT, a idade média foi de 64,17 (\pm 9,9) anos e no grupo placebo foi de 67,38 (\pm 8,1) anos, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, $p=0.384$) (Figura 03; Tabela 01, Anexo F).

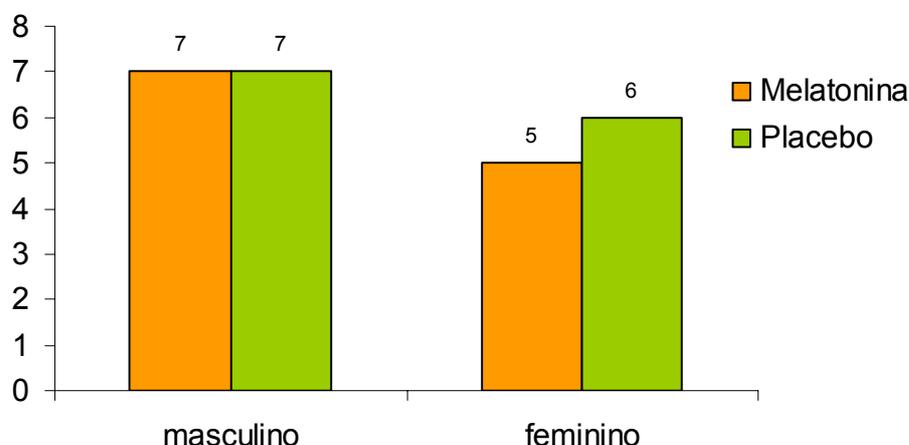


Figura 02: Distribuição dos pacientes em relação ao sexo nos grupos melatonina (N = 12) e placebo (N = 13).

O índice de massa corpórea (IMC) médio foi de 23,99 (\pm 4,0) Kg/m², com variação de 17,35 a 32,39 Kg/m². No grupo MLT, o IMC médio foi igual a 23,87 (\pm 4,2) Kg/m² e no grupo placebo foi de 24,10 (\pm 4,0) Kg/m², não se observando diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, $p=0.892$) (Figura 03;Tabela 01, Anexo F).

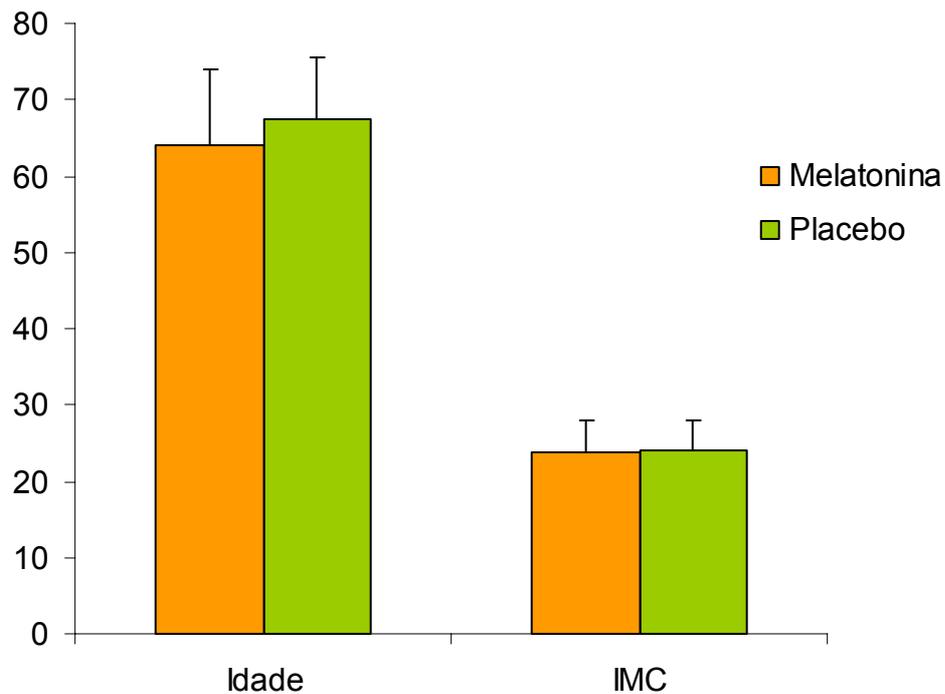


Figura 03: Os pacientes portadores de DPOC alocados no grupo melatonina (n=12) e placebo (n=13) não apresentaram diferenças estatísticas em relação à idade e IMC.

Verificou-se um histórico de consumo médio de cigarros de $43,94 \pm 27,4$ maços/ano, com variação de 7,5 a 100 maços/ano. No grupo MLT, o consumo médio foi de $42,87 (\pm 25,8)$ maços/ano e no grupo placebo foi de $44,92 (\pm 29,9)$ maços/ano, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p=0.852$) (Figura 04; Tabela 01, Anexo F).

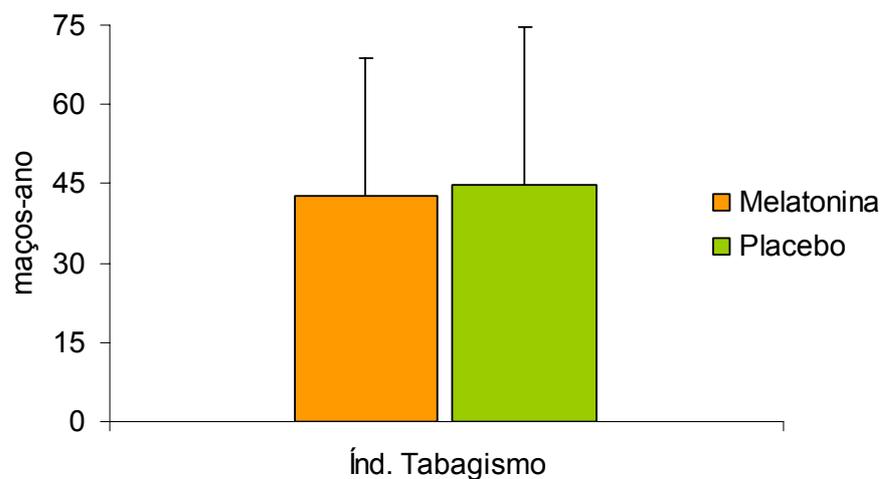


Figura 04. Os pacientes do grupo melatonina (12) e grupo placebo (13) não diferiram estatisticamente em relação ao índice de tabagismo.

O índice de dispnéia do MRC modificado variou de “0” a “2”. No grupo MLT, um paciente tinha grau “0”, oito tinham grau “1” e três tinham grau “2” (Tabela 12, Anexo F). No grupo placebo, três pacientes tinham grau “0”, seis tinham grau “1” e quatro tinham grau “2” (Tabela 13, Anexo F).

Quanto à gravidade da DPOC, quatorze pacientes foram inicialmente classificados como de grau moderado, nove de grau grave e dois de grau muito grave. No grupo MLT, nove pacientes tinham grau moderado e três tinham grau grave (Figura 05; Tabela 12, Anexo F). No grupo placebo, cinco pacientes tinham grau moderado, seis tinham grau grave e dois tinham grau muito grave (Figura 06; Tabela 13, Anexo F).

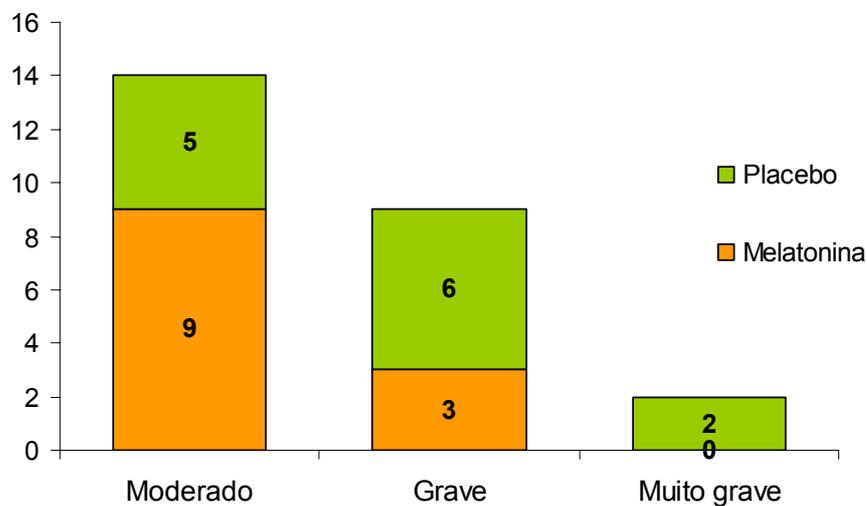


Figura 05. Distribuição dos estágios (moderado, grave e muito grave) da DPOC de acordo com os grupos melatonina (12) e placebo (13).

Com relação ao nível de escolaridade, no grupo MLT três pacientes não eram alfabetizados, quatro pacientes cursaram parte do ensino fundamental I, dois concluíram o ensino fundamental I, um cursou parte do ensino fundamental II, um concluiu o ensino fundamental II e um concluiu o ensino médio (Figura 06; Tabela 12, Anexo F). No grupo placebo, dois pacientes não eram alfabetizados, três pacientes cursaram parte do ensino fundamental I, quatro concluíram o ensino fundamental I, três cursaram parte do ensino fundamental II e um concluiu o ensino fundamental II (Figura 07; Tabela 13, Anexo F).

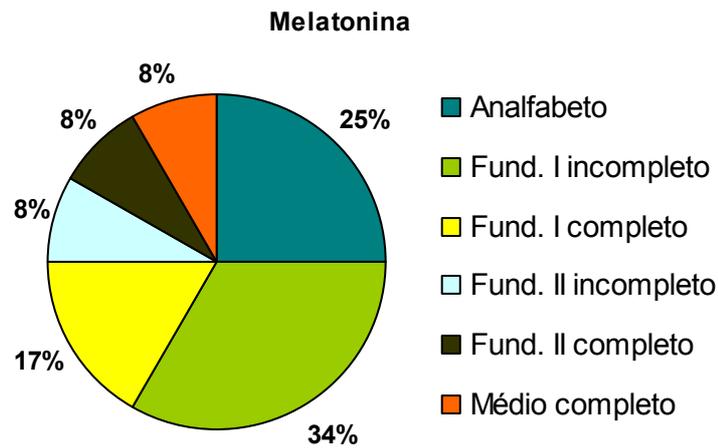


Figura 06. Distribuição dos níveis de escolaridade dos pacientes alocados no grupo melatonina (n=12).

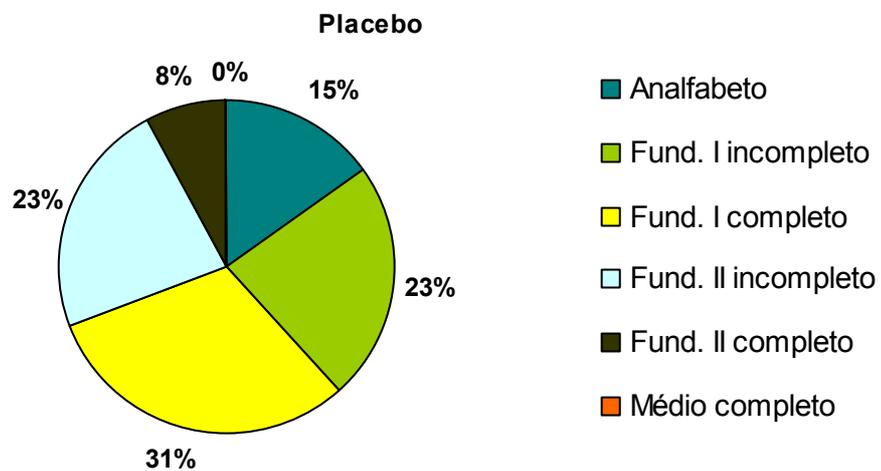


Figura 07. Distribuição dos níveis de escolaridade dos pacientes alocados no grupo placebo (n=13).

Foram relatados efeitos adversos por cinco pacientes, dois do grupo MLT (cefaléia e ressecamento da mucosa oral) e três do grupo placebo (ressecamento da mucosa oral, edema na língua e inapetência).

As características individuais dos pacientes portadores de DPOC selecionados para o grupo de tratamento com MLT estão descritos na tabela 12, no anexo F e para o grupo de tratamento com placebo na tabela 13, no anexo F.

5.2 Qualidade do Sono e Grau de Sonolência Diurna

Antes do tratamento, o escore global médio do IQSP para o grupo MLT foi de 7,75 ($\pm 4,0$) e para o grupo placebo foi de 6,38 ($\pm 3,0$), sem diferença estatisticamente entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p=0.538$) (Tabela 02, Anexo F). Após o tratamento com MLT, o escore global médio do IQSP foi de 4,58 ($\pm 1,2$), com melhora significativa em relação ao escore médio pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=0.012$). No grupo tratado com placebo, o escore global médio do IQSP foi de 5,54 ($\pm 2,2$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=0.254$). (Figura 08; Tabelas 04 e 05, Anexo F) Os grupos tratados com MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa no escore global médio do IQSP (teste de Mann-Whitney, $p=0.270$) (Tabela 03, Anexo F).

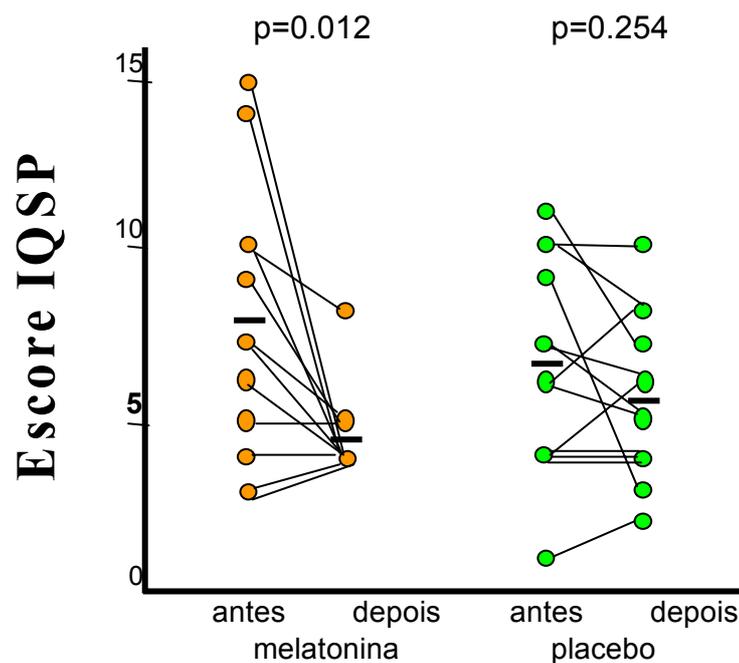


Figura 08. A administração de melatonina 3mg, por via oral, durante 21 dias, produziu uma melhora da qualidade subjetiva do sono, avaliada através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, em portadores de DPOC ($n=12$), ao contrário do observado no grupo placebo ($n=13$).

Antes do tratamento, a distribuição do IQSP para o grupo MLT foi de 4 pacientes com $\text{IQSP} \leq 5$ e 8 com $\text{IQSP} > 5$ e para o grupo placebo verificou-se de 5

pacientes com $\text{IQSP} \leq 5$ e 8 com $\text{IQSP} > 5$, sem diferença estatística entre os grupos (Teste Exato de Fisher, $p=1.000$) (Figura 09). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou 11 pacientes com $\text{IQSP} \leq 5$ e 1 com $\text{IQSP} > 5$, com diferença significativa da distribuição do IQSP no pré-tratamento (Teste de MacNemar, $p=0.016$) (Figura 11). No grupo placebo, a distribuição do IQSP foi de 7 pacientes com $\text{IQSP} \leq 5$ e 6 com $\text{IQSP} > 5$, sem diferença significativa da distribuição do IQSP no pré-tratamento (Teste de MacNemar, $p=0.625$) (Figura 12). Os grupos tratados com MLT e placebo apresentaram tendência a diferença estatisticamente significativa na distribuição do IQSP (Teste Exato de Fisher, $p=1.000$) (Figura 10).

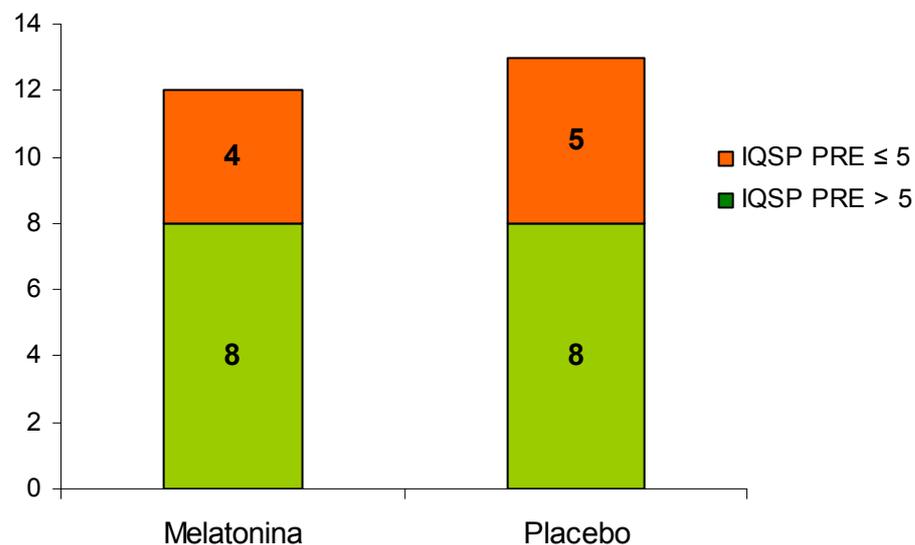


Figura 09. A distribuição do IQSP entre os grupos melatonina ($n=12$) e placebo ($n=13$) antes do tratamento não apresentou diferença significativa.

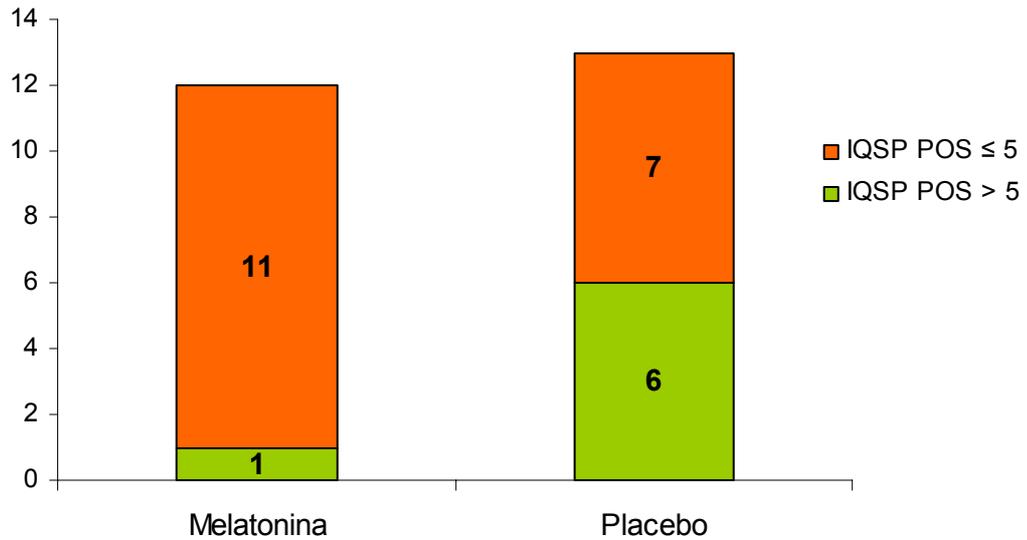


Figura 10. A distribuição do IQSP entre os grupos melatonina (n=12) e placebo (n=13) após o tratamento demonstrou indícios de diferença significativa.

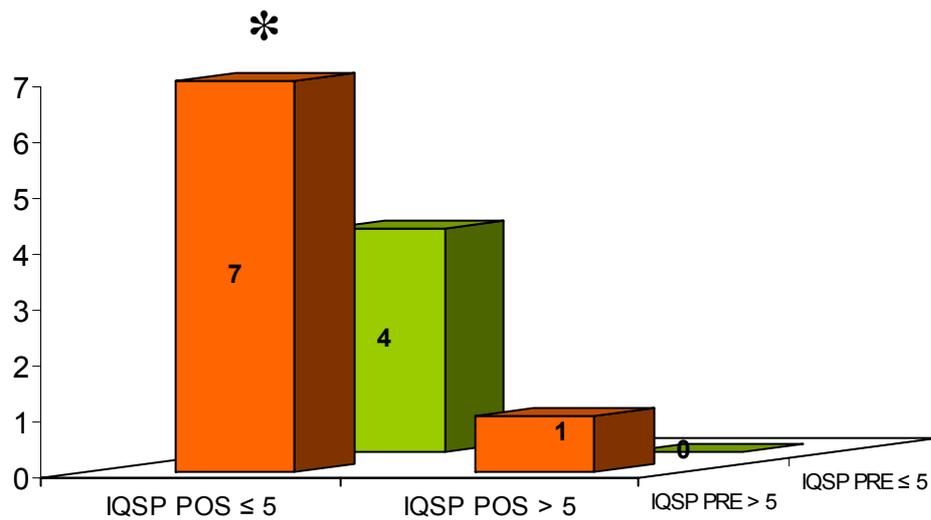


Figura 11. O grupo de pacientes com DPOC tratados com Melatonina (n=12) 3mg, via oral por 21 dias, demonstrou melhora significativa da distribuição boa qualidade do sono (IQSP ≤ 5) versus má qualidade de sono (IQSP > 5) intra-grupo.

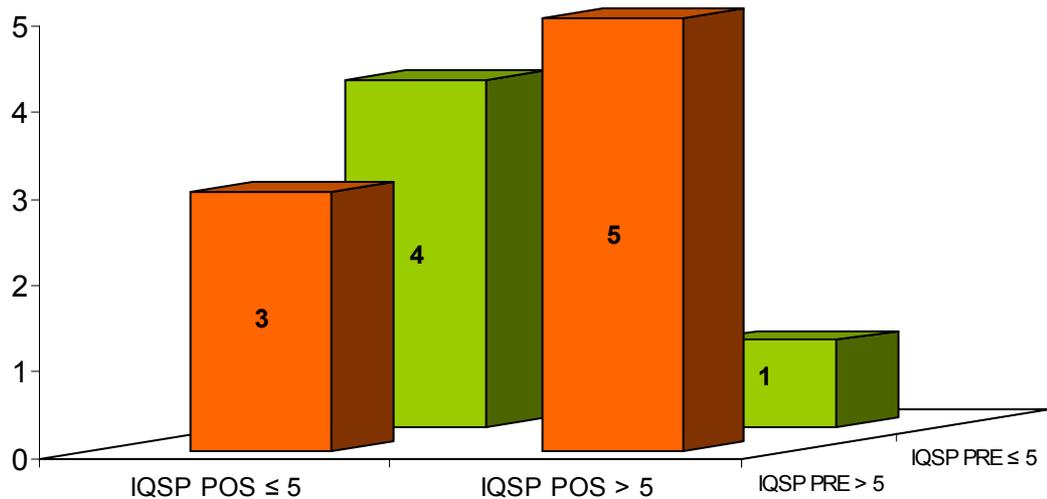


Figura 12. O grupo de portadores de DPOC tratados com Placebo (n=13) não demonstrou diferença significativa da distribuição boa qualidade do sono (IQSP ≤ 5) versus má qualidade de sono (IQSP > 5) intra-grupo.

O escore médio do componente qualidade subjetiva do sono do IQSP, antes do tratamento, para o grupo MLT foi de 1,00 ($\pm 0,8$) e para o grupo placebo foi de 1,15 ($\pm 0,7$), não se observando diferença estatística entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p=0.503$) (Tabela 02, Anexo F). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um escore médio de qualidade subjetiva do sono igual a 0,75 $\pm 0,4$, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=0.461$). No grupo placebo, o escore médio de qualidade subjetiva do sono foi de 0,85 $\pm 0,5$ com uma diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=0.045$). (Figuras 13 e 14; Tabelas 04 e 05, Anexo F). Os grupos tratados com MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa no escore médio do componente qualidade subjetiva do sono (teste de Mann-Whitney, $p= 0.769$) (Tabela 03, Anexo F).

Para o componente latência do sono do IQSP, o escore médio, antes do tratamento, para o grupo MLT foi 1,75 ($\pm 1,0$) e para o grupo placebo foi 1,08 ($\pm 1,0$), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p=0.098$) (Tabela 02, Anexo F). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um escore médio de latência do sono igual a 0,83 ($\pm 0,8$), com melhora significativa em

relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=0.008$) e no grupo placebo, foi de $0,77 \pm 0,8$, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=0.463$) (Figuras 13 e 14; Tabelas 04 e 05, ANEXO F). Os grupos tratados com MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa no escore médio do componente latência do sono (teste de Mann-Whitney, $p=0.894$) (Tabela 03, Anexo F).

O escore médio do componente duração do sono, antes do tratamento, para o grupo MLT foi $2,08 (\pm 1,0)$ e para o grupo placebo foi $1,15 (\pm 0,8)$, apresentando diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p=0.022$) (Tabela 024, Anexo F). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um escore médio de duração do sono igual a $1,42 (\pm 0,5)$, com diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=0.046$) e no grupo placebo, foi de $1,46 (\pm 0,8)$, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=0.157$) (Figuras 13 e 14; Tabelas 04 e 05, Anexo F). Os grupos tratados com MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa no escore médio do componente duração do sono (teste de Mann-Whitney, $p=0,894$) (Tabela 03, Anexo F).

O escore médio do componente eficiência subjetiva do sono do IQSP, antes do tratamento, para o grupo MLT foi de $1,17 \pm 1,3$ e para o grupo placebo foi de $0,46 \pm 0,8$, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p=0.247$) (Tabela 02, Anexo F). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um escore médio de eficiência subjetiva do sono igual a $0,33 \pm 0,5$, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=0.057$) e no grupo placebo, o escore médio de eficiência subjetiva do sono foi de $0,77 \pm 0,8$, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=0.271$) (Figuras 13 e 14; Tabelas 04 e 05, Anexo F). Os grupos tratados com MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa no escore médio do componente eficiência subjetiva do sono (teste de Mann-Whitney, $p=0.247$) (Tabela 03, Anexo F).

Para o componente distúrbios do sono do IQSP, o escore médio, antes do tratamento, para o grupo MLT foi $0,92 (\pm 0,7)$ e para o grupo placebo foi $1,46 (\pm 0,8)$, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney,

$p=0.109$) (Tabela 02, Anexo F). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um escore médio de distúrbios do sono igual a $0,92 (\pm 0,5)$, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=1,000$) e no grupo placebo, foi de $1,08 \pm 0,6$, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=0.059$) (Figuras 13 e 14; Tabelas 04 e 05, Anexo F). Os grupos tratados com MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa no escore médio do componente distúrbios do sono (teste de Mann-Whitney, $p=0.574$) (Tabela 03, Anexo F).

O escore médio do componente disfunções diurnas do IQSP, antes do tratamento, para o grupo MLT foi de $0,83 (\pm 0,8)$ e para o grupo placebo foi de $1,00 (\pm 1,0)$, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p=0.769$) (Tabela 02, Anexo F). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um escore médio de disfunções diurnas igual a $0,33 (\pm 0,5)$, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=0.107$) e no grupo placebo, o escore médio foi de $0,69 (\pm 0,7)$, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=0.248$) (Figuras 13 e 14; Tabelas 04 e 05, Anexo F). Os grupos tratados com MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa no escore médio do componente disfunções diurnas (teste de Mann-Whitney, $p=0.294$) (Tabela 03, Anexo F).

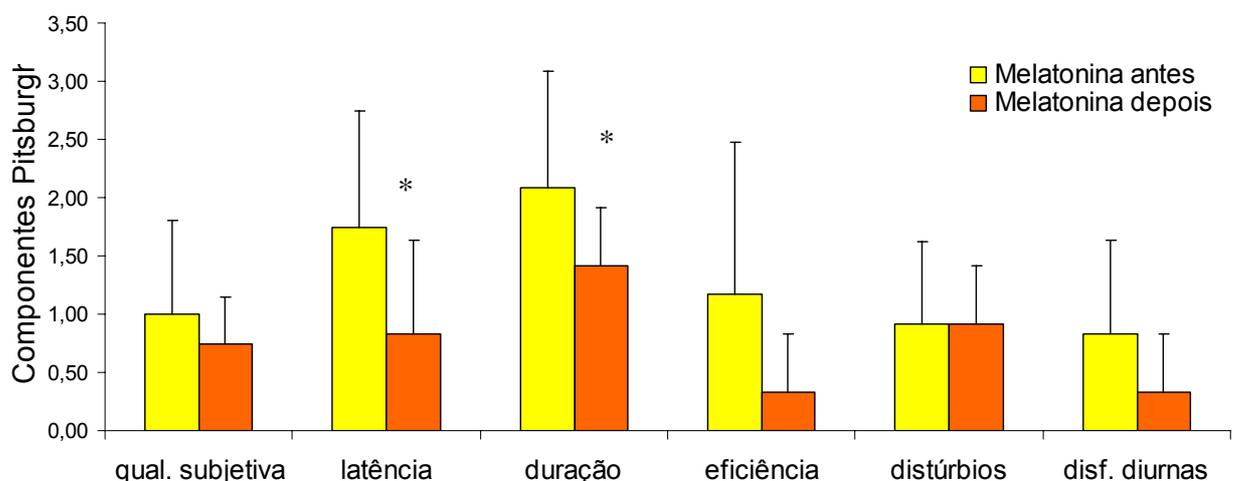


Figura 13. Administração de melatonina 3mg, por via oral, durante três semanas, promoveu melhora na latência do sono e a duração do sono em portadores de DPOC (n=12).

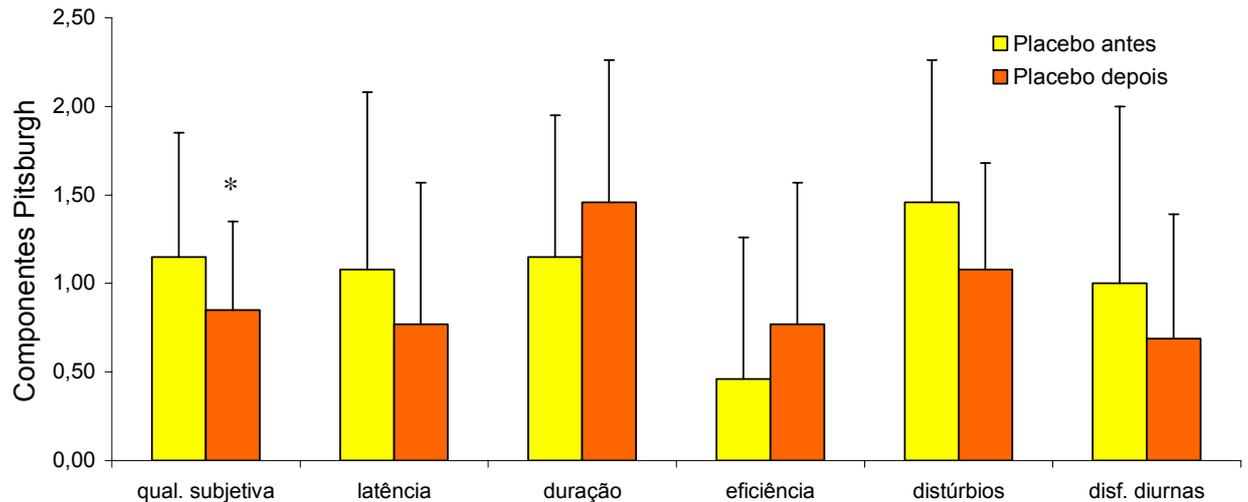


Figura 14. A administração de placebo por três semanas, não evidenciou melhora na latência do sono, duração do sono, eficiência do sono, distúrbios do sono e disfunções diurnas, com melhora na qualidade subjetiva do sono em pacientes com DPOC (n=13).

O grau de sonolência, antes do tratamento, avaliado pelo escore médio da ESE para o grupo MLT foi de 7,83 ($\pm 5,5$) e para o grupo placebo foi de 7,31 ($\pm 3,9$), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (two-way ANOVA, $p=0.784$) (Tabela 02, Anexo F). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um escore médio da ESE igual a 7,17 ($\pm 5,1$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.572$) e o grupo placebo, um escore de 8,08 ($\pm 4,9$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.498$) (Figura 15; Tabela 04 e 05, Anexo F). Os grupos tratados com MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa no escore médio de sonolência diurna da ESE (two-way ANOVA, $p=0.656$) (Tabela 03, Anexo F).

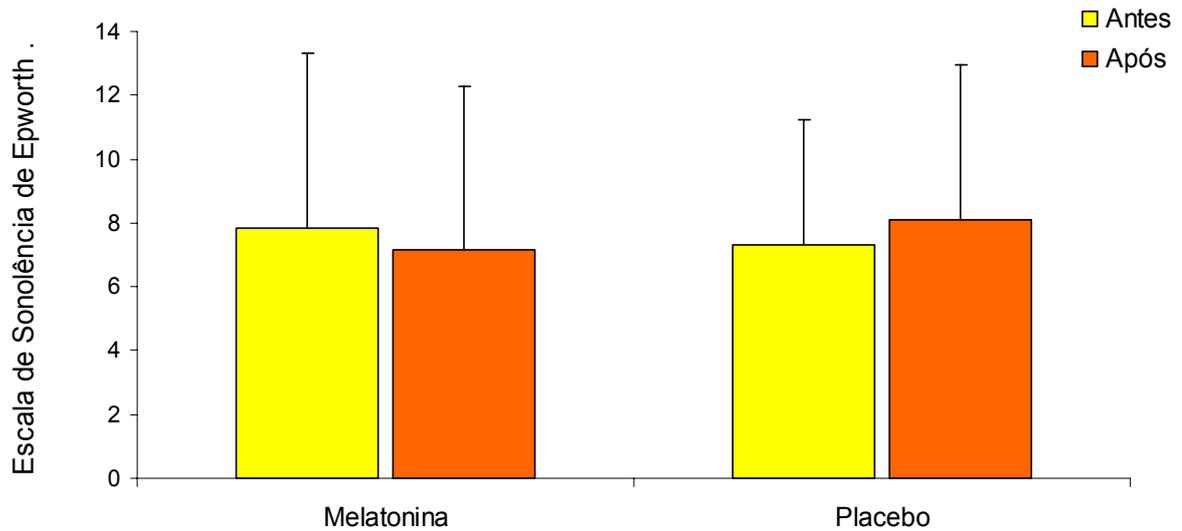


Figura 15. Após três semanas de tratamento com melatonina (n=12) ou placebo (n=13), não foi verificada alteração do grau da sonolência diurna.

Os dados individuais de qualidade do sono e sonolência diurna excessiva para o grupo MLT antes do tratamento estão descritos na tabela 14, no anexo F e para grupo placebo na tabela 15, no anexo F. Os dados individuais de qualidade do sono e sonolência diurna excessiva para o grupo MLT após o tratamento estão descritos na tabela 16, no anexo H e para grupo placebo na tabela 17, no anexo F.

5.3 Avaliação Funcional Pulmonar

A CVF pós-broncodilatador média, antes do tratamento, para o grupo MLT foi de 2,53 ($\pm 0,5$) l e para o grupo placebo foi de 2,07 ($\pm 0,7$) l, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (two-way ANOVA, $p=0.072$) (Tabela 06, Anexo F). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um valor médio para a CVF pós-broncodilatador igual a 2,50 $\pm 0,6$ L, sem variação estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.733$) e com placebo, foi igual a 2,18 $\pm 0,7$ L, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.214$) (Tabela 08, Anexo F). Os grupos tratados com MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa na CVF pós-broncodilatadora média (two-way ANOVA, $p=0.248$) (Tabela 07, Anexo F).

A porcentagem do predito da CVF pós-broncodilatador média, antes do tratamento, para o grupo MLT foi de 83,67 ($\pm 12,2$) % e para o grupo placebo foi de 68,72 ($\pm 16,3$) %, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos (two-way ANOVA, $p=0.020$) (Tabela 06, Anexo F). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou uma porcentagem média para a CVF pós-broncodilatador igual a 83,02 $\pm 18,5$ %, sem variação estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.839$) e com placebo, foi igual a 71,64 $\pm 15,3$ %, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.327$) (Figura 16; Tabela 08, Anexo F). Os grupos tratados com MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa na porcentagem do predito da CVF pós-broncodilatadora média (two-way ANOVA, $p=0.113$) (Tabela 07, Anexo F).

O VEF₁ pós-broncodilatador médio obtido pelo grupo MLT antes do tratamento, foi de 1,39 ($\pm 0,4$) L e pelo grupo placebo foi de 1,10 ($\pm 0,5$) L, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (two-way ANOVA, $p= 0.111$) (Tabela 06, Anexo F). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um valor médio igual a 1,38 ($\pm 0,5$) L, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.702$) e com placebo, foi igual a 1,16 ($\pm 0,5$) L, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.284$) (Tabela 08, Anexo F). Os grupos tratados com MLT e

placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa no VEF₁ pós-broncodilatador médio (two-way ANOVA, p=0.313) (Tabela 07, Anexo F).

A porcentagem do predito de VEF₁ pós-broncodilatador médio obtido pelo grupo MLT antes do tratamento, foi de 57,52 (±14,0) % e para o grupo placebo foi de 46,78 (±17,0) %, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (two-way ANOVA, p=0.109) (Tabela 06, Anexo F). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou uma porcentagem média igual a 56,81 (±19,2) %, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, p=0.767) e com placebo, foi igual a 48,83 (±17,3) %, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, p=0.359) (Figura 16; Tabela 08, Anexo F). Os grupos tratados com MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa na porcentagem do predito de VEF₁ pós-broncodilatador médio (two-way ANOVA, p=0.296) (Tabela 07, Anexo F).

Para a relação VEF₁/CVF pós-broncodilatador, a porcentagem média obtida pelo grupo MLT antes do tratamento, foi de 54,97 (±8,7) % e para o grupo placebo foi de 52,83 (±10,5) %, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (two-way ANOVA, p=0.597) (Tabela 06, Anexo F). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou uma porcentagem média igual a 54,26 (±10,3) %, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, p=0.552) e com placebo, foi igual a 52,96 (±10,6) %, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, p=0.909) (Figura 16; Tabela 08, Anexo F). Os grupos tratados com MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa na relação VEF₁/CVF pós-broncodilatador (two-way ANOVA, p=0.765) (Tabela 07, Anexo F).

Os dados individuais da avaliação pulmonar para o grupo MLT antes do tratamento estão descritos na tabela 18, no anexo F e para grupo placebo na tabela 19, no anexo F. Os dados individuais da avaliação pulmonar para o grupo MLT após o tratamento estão descritos na tabela 20, no anexo F e para grupo placebo na tabela 21, no anexo F.

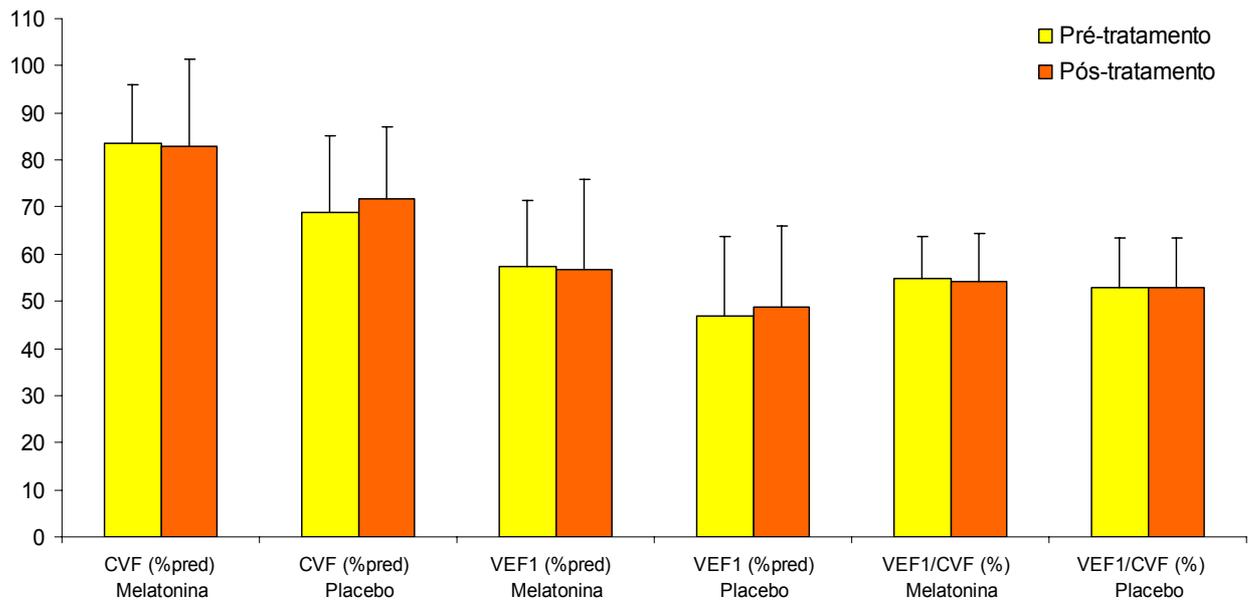


Figura 16. Pacientes com DPOC que receberam melatonina 3mg (n=12) ou placebo (n=13), por via oral, por 21 dias, não apresentaram alterações significativas na função pulmonar em relação ao período antes do tratamento.

5.4 Qualidade de vida

Antes do tratamento, o escore global médio percentual do SGRQ, para o grupo MLT foi 40,51 ($\pm 21,4$) e para o grupo placebo foi 44,70 ($\pm 17,7$), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (two-way ANOVA, $p=0.597$) (Tabela 09, Anexo F). Após o tratamento, o escore global médio percentual do SGRQ para o grupo MLT foi 39,30 ($\pm 19,3$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.725$) e para o grupo placebo foi 42,14 ($\pm 21,1$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.439$) (Figuras 17 e 18; Tabela 11, Anexo F). Os grupos MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa no escore global percentual do SGRQ na avaliação pós-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.730$) (Tabela 10, Anexo F).

O escore de sintomas percentual médio do SGRQ, antes do tratamento, para o grupo MLT foi 42,19 ($\pm 18,4$) e para o grupo placebo foi 50,70 ($\pm 22,3$), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (two-way ANOVA, $p=0.311$) (Tabela 09, Anexo F). Após o tratamento, o escore de sintomas percentual médio

para o grupo MLT foi 36,08 ($\pm 16,8$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.272$) e para o grupo placebo foi 43,56 ($\pm 21,0$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.184$) (Figuras 17 e 18; Tabela 11, Anexo F). Os grupos MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa no escore de sintomas percentual médio do SGRQ na avaliação pós-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.340$) (Tabela 10, Anexo F).

O escore de atividade percentual médio de SGRQ, antes do tratamento, para o grupo MLT foi 51,67 ($\pm 29,1$) e para o grupo placebo foi 50,67 ($\pm 27,0$), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (two-way ANOVA, $p=0.929$) (Tabela 09, Anexo F). Após o tratamento, o escore de atividade percentual médio para o grupo MLT foi 52,19 ($\pm 26,7$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.931$) e para o grupo placebo foi 48,40 ($\pm 28,6$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.694$) (Figuras 17 e 18; Tabela 11, Anexo F). Os grupos MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa no escore de atividade percentual médio de SGRQ na avaliação pós-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.736$) (Tabela 10, Anexo F).

O escore de impacto percentual médio do SGRQ, antes do tratamento, para o grupo MLT mostrou valor igual a 33,62 ($\pm 22,2$) e para o grupo placebo igual a 39,42 ($\pm 19,2$), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (two-way ANOVA, $p=0.491$) (Tabela 09, Anexo F). Após o tratamento, para o grupo MLT foi igual a 32,96 ($\pm 21,0$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.849$) e para o grupo placebo foi 38,12 ($\pm 22,8$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.696$) (Figuras 17 e 18; Tabela 11, Anexo F). Os grupos MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa no escore de impacto percentual médio do SGRQ na avaliação pós-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.563$) (Tabela 10, Anexo F).

Os dados individuais da qualidade de vida para o grupo MLT antes do tratamento estão descritos na tabela 22, no anexo F e para grupo placebo na tabela 23, no anexo F. Os dados individuais da avaliação pulmonar para o grupo MLT após

o tratamento estão descritos na tabela 24, no anexo F e para grupo placebo na tabela 25, no anexo F.

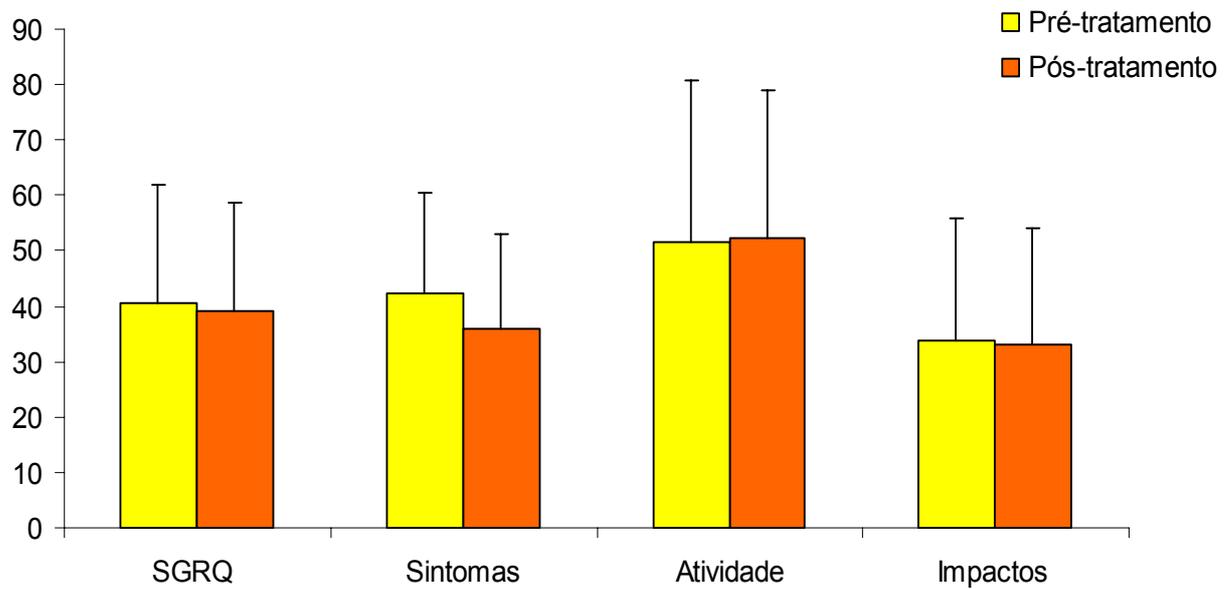


Figura 17. Pacientes com DPOC que receberam melatonina (n=12) na dose de 3mg, por via oral, por 21 dias, não apresentaram alterações significativas na qualidade de vida avaliada pelo Questionário Respiratório do Hospital de Saint George.

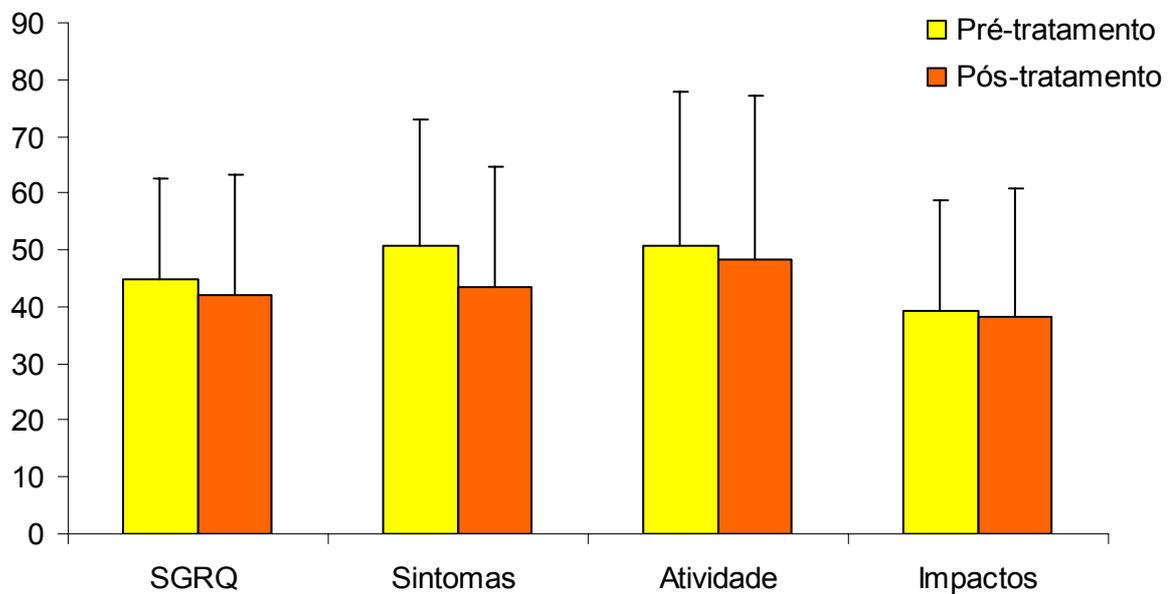


Figura 18. Pacientes com DPOC que receberam placebo (n=13), por 21 dias, não apresentaram alterações significativas na qualidade de vida avaliada pelo Questionário Respiratório do Hospital de Saint George.

5.5 Teste da caminhada de 6 minutos

Antes do tratamento, a distância média percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, para o grupo MLT foi 356,33 ($\pm 70,0$) m e para o grupo placebo foi 332,84 ($\pm 67,0$) m, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (two-way ANOVA, $p= 0.400$). Após o tratamento, a distância média percorrida pelo grupo MLT foi 361,67 ($\pm 58,6$) m, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.643$) e para o grupo placebo foi 340,70 ($\pm 55,4$) m, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (two-way ANOVA, $p=0.479$) (Figura 19). Os grupos MLT e placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa na distância média percorrida no teste de caminhada de 6 minutos na avaliação pós-tratamento (two-way ANOVA, $p=0,367$).

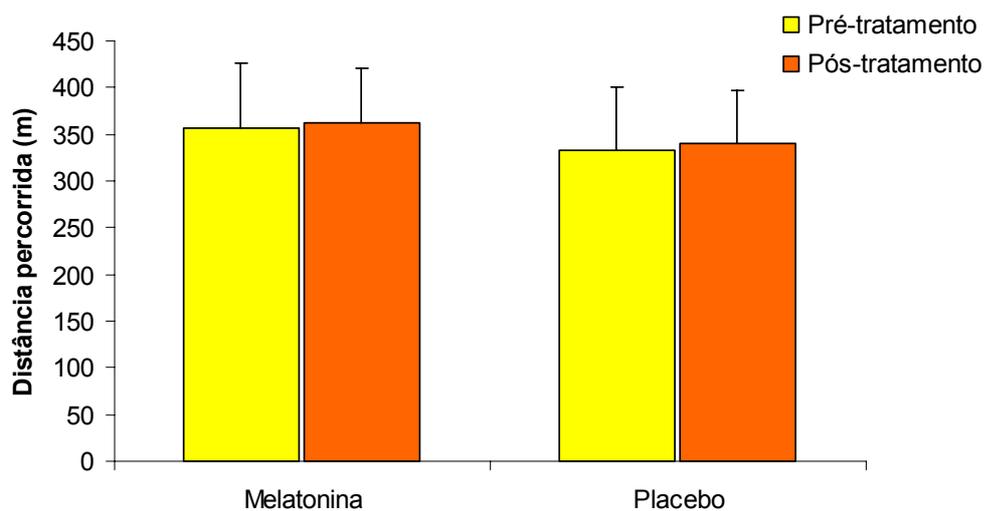


Figura 19 – A distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos por portadores de DPOC que receberam melatonina (n=12) ou placebo (n=13), por 21 dias, não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à distância percorrida neste teste antes do tratamento.

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Os resultados apresentados demonstram que a administração noturna de 3mg de MLT por um período de 21 dias proporciona uma melhora na qualidade do sono em pacientes com DPOC clinicamente estável.

Embora o presente estudo não tenha sido desenhado para avaliar a prevalência de distúrbios do sono em portadores de DPOC, baixa qualidade de sono foi detectada na maioria dos pacientes estudados. Estes achados confirmam relatos anteriores de alteração da qualidade subjetiva do sono nessa doença (BELLIA *et al.*, 2003). Como foi mencionado anteriormente, sono fragmentado, baixa eficiência do sono, aumento da latência do sono e redução do tempo total de sono têm sido relatados na DPOC (SANTOS & VIEGAS, 2003; ZANCHET *et al.*, 2004).

O conceito de qualidade de sono inclui tanto aspectos quantitativos quanto aspectos puramente subjetivos do sono, dentre os quais, a “profundidade” e a sua capacidade reparadora. O grau de importância relativa dos elementos que compõem a qualidade do sono pode variar de indivíduo para indivíduo. O índice de qualidade de sono de Pittsburgh, utilizado para as avaliações subjetivas de qualidade de sono deste estudo, é um questionário validado e testado com relação à sua consistência e homogeneidade interna (BUYSSE *et al.*, 1989). Essa escala é utilizada para a avaliação de diversos aspectos do sono como a qualidade, a latência, a duração, a eficiência, distúrbios associados, uso de sedativos e percepção de disfunções diurnas e essa avaliação revela a percepção do sono do ponto de vista do paciente. Métodos de avaliação objetiva do sono, tais como, a polissonografia e a actigrafia não foram utilizados devido, entre outros fatores, aos custos elevados destas técnicas. A polissonografia, que é o método mais dispendioso, é considerado o “padrão-ouro” para avaliação objetiva do sono, sendo realizada durante uma noite inteira de sono em laboratório. A actimetria, de custo menor que a PSG, avalia o ciclo sono-vigília por períodos que podem ser de alguns dias até várias semanas, no ambiente natural do indivíduo (SADEH & ACEBO, 2002).

Este estudo é o primeiro a investigar os efeitos da administração de MLT na qualidade do sono de pacientes ambulatoriais com DPOC. Previamente, Shilo e colaboradores conduziram um estudo piloto dos efeitos da MLT exógena na qualidade de sono em pacientes hospitalizados em unidade de tratamento intensivo.

Os autores estudaram oito pacientes adultos com insuficiência respiratória causada por exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou com pneumonia. Os pacientes receberam 3 mg de MLT de liberação prolongada ou placebo às 22 horas. A qualidade de sono foi avaliada objetivamente por actigrafia. O tratamento com MLT melhorou a duração e qualidade do sono (SHILO *et al*, 2000).

É largamente aceito que a MLT exógena administrada durante o dia, quando os níveis endógenos estão baixos, tem propriedades hipnóticas (SCHEER & CZEISLER, 2005 e PIRES *et al*, 2001). Quando administrada próximo ao tempo habitual de sono, a MLT tem produzido resultados controversos. Existem relatos de que a administração noturna pode promover o sono (CAJOCHEN *et al*, 1998 e ZHDANOVA *et al*, 1995), de que não apresenta benefícios clínicos significantes (MACFARLANE *et al*, 1991 e HUGHES, SACK & LEWY, 1998) ou até mesmo de que aumenta os despertares após o início do sono (DAWSON *et al*, 1998). Tal variabilidade pode estar relacionada a diferentes critérios de inclusão e exclusão, mensuração dos resultados, doses do hormônio e formas e tempos de administração. Uma recente meta-análise baseada em dados derivados de 17 estudos indica que a MLT pode produzir pequenos, mas significantes benefícios na latência inicial, eficiência e duração do sono (BRZEZINSKI *et al*, 2005). Estes benefícios parecem estar associadas com um melhor desempenho em testes de atenção, de concentração e de tempo de reação, atividade motora e com sensação de melhora do bem estar diurno (WALDHAUSER, SALETU & TRINCHARD-LUGAN *et al*, 1990). Além dos efeitos indutores do sono, a MLT, como já foi dito, tem propriedades cronobióticas, ou seja, é capaz de promover mudanças de fase no sistema circadiano humano por avanço ou atraso de acordo com a curva de fase-resposta ou ainda de manter a sincronização desses ritmos (ARENDDT, 2003). Tanto a indução do sono quanto os efeitos circadianos podem ser úteis na melhora do sono na DPOC e outras condições clínicas similares.

O mecanismo de indução de sono da MLT não está plenamente esclarecido. O envolvimento de mecanismos GABAérgicos tem sido sugerido por evidências experimentais da interação com receptores centrais de benzodiazepínicos (TENN & NILES, 1995). No entanto, um teste clínico com flumazenil, um antagonista de benzodiazepínicos, falhou em demonstrar um redução no efeito hipnótico e hipotérmico da MLT (NAVE *et al*, 1996). A guanosina 3'-5' monofosfato cíclico

(cGMP) plasmático exibe variações circadianas, com pico de nível observado durante o sono noturno. A administração de MLT promove um aumento do cGMP, com pico de nível coincidindo com o da MLT. Além do mais, picos plasmáticos de MLT e cGMP mostram uma correlação positiva com a sonolência, apontando para um envolvimento do cGMP na ação hipnótica da MLT (ZHDANOVA & RAZ, 1999). Também existe a hipótese de que a MLT agiria facilitando o sono por inibição do impulso circadiano de despertar que vem do núcleo supraquiasmático (SCHEER & CZEISLER, 2005). Estes dados são sustentados por evidências de estudos em ambos, animais ativos durante o dia (EDGAR, DEMENT & FULLER, 1993) e humanos (DIJK & CZEISLER, 1994 e 1995) de que o marcapasso circadiano promove vigília em certos períodos do dia, somados com evidências de que disparos neuronais do núcleo supraquiasmático dos mamíferos são inibidos por ligação da MLT com receptores-específicos MEL1a do sistema nervoso central (LIU *et al*, 1997).

Em média, nossos pacientes não apresentaram sonolência diurna excessiva. Os dados publicados sobre sonolência diurna em pacientes com DPOC são escassos e conflitantes. Cormick e colaboradores avaliaram a qualidade de sono e a sonolência diurna em cinquenta pacientes com DPOC e relataram dificuldade em iniciar o sono e permanecer dormindo e sonolência diurna, quando comparado com controles pareados por idade sem doença pulmonar sintomática. Interessantemente, mais que o dobro de pacientes (28%) que de controles (10%) relataram uso regular de hipnóticos (CORMICK *et al*, 1986). Orr e colaboradores estudaram 14 pacientes com DPOC e hipoxemia crônica e não encontraram nenhuma evidência de sonolência diurna, apesar da demonstração polissonográfica de um pequeno tempo de sono e um aumento do número de despertares (ORR *et al*, 1990). No presente estudo, melhora do sono após o tratamento com MLT não foi acompanhado de mudança significativa no escore da sonolência. Em contraste com os hipnóticos mais comumente utilizados, a MLT não produz um rápido aumento na sonolência (ZHDANOVA, 2005). Um estudo comparando o efeito da MLT e temazepam na sonolência e performance cognitiva mostrou que o temazepam causa um aumento brusco mas leve da sonolência subjetiva, enquanto a MLT aumenta gradualmente a sonolência. Um menor déficit no desempenho das tarefas em âmbito neurocomportamental foi observado após o tratamento com MLT em comparação ao temazepam (ROGERS, KENNAWAY & DAWSON, 2003).

Os pacientes do nosso estudo apresentavam predominantemente DPOC moderada. Na avaliação inicial, uma CVF menor, sugerindo um maior grau de hiperinsuflação pulmonar, foi encontrada no grupo placebo quando comparado ao grupo MLT. Entretanto, nenhuma diferença significativa na qualidade de sono entre os dois grupos foi encontrada na avaliação inicial, embora tenha sido sugerido que os distúrbios do sono na DPOC possam estar relacionados às alterações fisiopatológicas da doença (MCNICHOLAS, 2006). A melhora da qualidade do sono associada ao tratamento com MLT no presente estudo não pôde ser correlacionada com melhora da função pulmonar diurna nem com a capacidade funcional de exercício, avaliada no teste de caminhada de 6 minutos.

No nosso estudo, a qualidade de vida não apresentou melhora significativa após o tratamento com MLT. O Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida (SGRQ) considera os últimos três meses para a avaliação e o tratamento instituído com MLT neste estudo foi por um período de apenas 21 dias (SOUSA *et al*, 2000). A melhora da qualidade do sono associada ao tratamento com MLT neste estudo não pôde ser correlacionada com melhora da qualidade de vida. Não se conhece nenhum estudo que correlacione a qualidade de vida com a qualidade de sono em DPOC. Uma pesquisa em pacientes com DPOC leve a grave demonstrou que a presença de insônia foi relacionada com a qualidade de vida (VAN MANEN *et al.*, 2001).

A MLT é considerada uma substância de baixa toxicidade e bem tolerada. Efeitos adversos significativos não foram relatados neste estudo. A MLT vem sendo consumida por muitos anos em vários países onde está disponível livremente ou com receita, sem relatos de efeitos adversos importantes. Recentemente, uma revisão sistemática de 17 estudos randomizados incluindo 651 participantes confirmou que a MLT é segura para uso por até três meses. No entanto, há necessidade da realização de mais estudos que avaliem a segurança do tratamento por período mais prolongado (BUSCEMI *et al*, 2006). Em particular, existem preocupações em relação ao efeito do uso continuado de MLT função reprodutiva. Uma diminuição na concentração de esperma e sua motilidade inferior à normal foram encontradas em dois de oito homens participantes de um estudo duplo-cego cujo tratamento era com a MLT (LUBOSHITZKY *et al*, 2002). Os efeitos de intolerância associados com esse medicamento são, na verdade, bem mais reduzidos que aqueles associados aos agentes hípnicos utilizados tradicionalmente.

No presente estudo, um paciente do grupo placebo foi removido do estudo por causa do relato de efeito adverso (edema na língua). Um paciente relatou dor de cabeça e outro secura na boca, no grupo tratado com MLT. Com o uso do placebo, um paciente relatou ressecamento na boca e outro perda de apetite. A associação de cefaléia com o tratamento de MLT em doses farmacológicas já foi relatada anteriormente (ZHDANOVA, 1998).

Em resumo, a administração noturna de MLT é capaz de melhorar a qualidade de sono em pacientes com moderada e grave DPOC, sem efeitos clinicamente detectáveis sobre a função pulmonar. Trabalhos adicionais sobre a segurança de uso a longo-prazo de MLT se fazem necessários antes de ser recomendada para o tratamento de distúrbios de sono nestes pacientes.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

- A administração de MLT em pacientes com DPOC clinicamente estável melhora a qualidade subjetiva do sono.
- A administração de MLT em pacientes com DPOC clinicamente estável não produz alteração do grau de sonolência diurna.
- A melhora da qualidade subjetiva do sono após a administração de MLT em pacientes com DPOC clinicamente estável não está correlacionada a alteração detectável da função pulmonar e ou da capacidade funcional de exercício.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARON, S. D. *et al.* **Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.** *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 163, n. 2, p. 349-355, 2001

ALSAEEDI, A., *et al.* **The effects of Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review of Randomized Placebo-Controlled Trials.** *Am J Med* v. 113, p. 59-65, 2002.

AMBROSINO, N. & SIMONDS, A. **The clinical management in extremely severe COPD.** *Respiratory Medicine*, v. 101, n. 8, p. 1613-1624, 2007

AMERICAN THORACIC SOCIETY. **ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.** *Am J Respir Crit Care Med*, v. 166, p. 111-117, 2002

AMERICAN THORACIC SOCIETY. **Standardisation of spirometry 1994 Update.** *Am J Respir Crit Care Med*, v. 152, p. 1107- 1136, 1995

ANCOLI-ISRAEL, S. Actigraphy. In: KRYGER, M. H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. P. O. **Principles and practice of sleep medicine.** ed. . Philadelphia, Elsevier Saunders, Cap. 124, p. 1459-1467, 2005

ARENDDT, J. **Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms.** *J Neuroendocrinol*, v. 15, p. 427-431, 2003

ATKINSON, G.. **The relevance of melatonin to sports medicine and science.** *Sports Med.*, v. 33, n. 11, p. 809-831, 2003

BAGATIN, E.; JARDIM, J.R.B. & STIRBULOV, R. **Occupation chronic obstructive pulmonary disease.** *J Bras Pneum.*, v. 32, Supl 1, p. S35-S40, 2006

BELLIA, V. *et al.* **Sleep Disorders in the Elderly With and Without Chronic Airflow Obstruction: the SARA Study.** *Sleep in Medical Disorders*, v. 26, n. 3, p. 318-323, 2003

BENLOUCIF, S. *et al.* **Stability of melatonin and temperature as circadian phase markers and their relation to sleep times in humans.** *J. of Biological Rhythms.* v. 20, n. 2, p. 178-188, 2005

BIERNACKI, W. A. *et al.* **Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD.** *Thorax*, v. 58, p. 294-298, 2003

BORBÉLY, A. A. & ACHERMANN, P. **Sleep homeostasis and models of sleep regulation.** In: KRYGER, M. H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. **Principles and practice of sleep medicine.** 4. th. Ed. Philadelphia: Saunders, p. 405-417, 2005

BROWN, L.K. **Sleep-related disorders and chronic obstructive pulmonary disease.** *Respir Care Clin N Am*; v.4, n.3, p. 493-512, 1998

BRZEZINSKI, A. *et al.* Ford I. **Effects of melatonin on sleep: a meta-analysis.** *Sleep. Med Rev.* v. 9, p. 41-50, 2005

BURGESS, H.J., *et al.* **Bright light, dark and melatonin can promote circadian adaptation in night shift workers.** *Sleep Med Reviews*, v. 6, p. 407-420, 2002

BUSCEMI N. *et al.* **Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis.** *BMJ*, v. 332, p. 385-388, 2006

BUYSSE, D. J. *et al.* **The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research.** *Psychiatry Research*, v. 28, n. 2, p. 193-213, 1989

CAGNACCI, A. **Melatonin in relation to physiology in adult humana.** *J Pineal Res*, v. 21, p. 200-213, 1996

CAJOCHEN, C.; KRÄUCHI & K. ;WIRZ-JUSTICE, A. **Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep.** *J of Neuroendocrinology*, v. 15, p. 432-437, 2003

CAJOCHEN, C. *et al.* **Evening administration of melatonin and bright light interactions on the EEG during sleep and wakefulness.** *J Sleep Res*, v. 7, p. 145-157, 1998

CAJOCHEN, C.; KRÄUCHI & K. ;WIRZ-JUSTICE, A. **The acute soporific action of daytime melatonin administration: effects on the EEG during wakefulness and subjective alertness.** *Journal of Biological Rhythms*, v. 12, n. 6, p. 636-643, 1997

CALVERLEY, P. M. *et al.* **Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive disease.** *Eur Respir J*, v. 22, p. 912-919, 2003A

CALVERLEY, P. M. *et al.* **Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial.** *Lancet*, v. 361, p. 449-456, 2003B

CAMPOS, F.L. *et al.* **Melatonin improves sleep in asthma.** *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, v.170, p. 947-951, 2004

CARSKADON, M.A. & DEMENT, W.C. **Normal Human Sleep: An Overview.** In: KRYGER, M. H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. P. O. **Principles and practice of sleep medicine.** ed. . Philadelphia, Elsevier Saunders, Cap. 2, p. 13-23, 2005

CELLI, B.R. *et al.* **Population impact of different definitions of airway obstruction.** *Eur. Respir. J*, v. 22, p.268-273, 2003

CELLI, B. R. *et al.* **Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper.** *Eur Respir J*, v. 23, p. 932-946, 2004

CLAUSTRAT, B.; BRUN, J. & CHAZOT, G. **The basic physiology and pathophysiology of melatonin.** *Sleep Med Rev*, v. 9, p. 11-24, 2005

COCHRANE, W.J. & AFOLABI, O.A.. **Investigation into the nutritional status, dietary intake and smoking habits of patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, v. 17, n.1, p. 3-11, 2004

CONNAUGHTON, J.J.; CATTERALL, J.R.; ELTON, R. A. **Do sleep studies contribute to the management of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease?** *Am Rev Respir*, v.138, p. 341-344, 1988

II CONSENSO Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 30, Suplemento 5, 2004

CORMICK, W. *et al.* **Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease.** *Thorax*, v. 41, p. 846-854, 1986

CONSTANTINO, G. *et al.* **Protective effects of melatonin in zymosan-activated plasma-induced paw inflammation.** *European Journal of Pharmacology*, v. 363, p. 57-63, 1998

CUKIER, A. *et al.* **The effect of bronchodilators and oxygen alone and in combination on self-paced exercise performance in stable COPD.** *Respiratory Medicine*, v. 101, p. 746-753, 2007

CZEISLER, C. A.; BUXTON, O.M.; KHALSA, S. B. S. **The human circadian timing system and sleep-wake regulation.** In: KRYGER, M. H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. **Principles and practice of sleep medicine.** 4 th. ed. Philadelphia: Saunders,. p. 375-394, 2005

DAWSON, D. *et al.* **Effect of sustained nocturnal transbuccal melatonin administration on sleep and temperature in elderly insomniacs.** *J Biol Rhythms*, v.13, p. 532-538, 1998

DE BRUIN, P. F. C. *et al.* **The in vitro effect of melatonin on basal smooth muscle tone of human bronchi.** In: CONGRESSO LATINO AMERICANO DE SONO, 8., *São Paulo, 2000. Anais...* São Paulo, 2000

DEMURO, R. L. *et al.* **The absolute bioavailability of oral melatonin.** *J. Clin. Pharmacol.*, v. 40,p. 781-784, 2000

DE SOUZA, L. *et al.* **Further validation of actigraphy for sleep studies.** *Sleep*, v. 26, n. 1, p. 81-85, 2003

DIJK, D.J. & CZEISLER, C.A. **Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans.** *Neurosci Lett*, v. 166, p. 63-68, 1994

DIJK, D.J. & CZEISLER, C.A. **Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans.** *J Neurosci*, v. 15, p. 3526-3538, 1995

DI, W. *et al.* **Variable bioavailability of oral melatonin.** *The New England Journal of Medicine*, v. 336, n. 14, p. 1028-1029, 1997

DOUGLAS, N. J. **Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** In: KRYGER, M. H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. P. O. **Principles and practice of sleep medicine.** ed. . Philadelphia, Elsevier Saunders, Cap. 93, p. 1122-1135, 2005

DOURADO, V.Z. *et al.* **Influência de características gerais na qualidade de vida de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.** *J Bras Pneumol*, v.30, n. 3, p. 207-214, 2004

DOURADO, V.Z. *et al.* **Systemic manifestation in chronic obstructive pulmonary disease.** *J Bras Pneumol*, v. 32, n. 2, p. 161-171, 2006

EDGAR, D.M.; DEMENT, W.C. & FULLER, C.A. **Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation.** *J Neurosci*, v. 13, p.1065-1079, 1993

EL-SHENAWY, S.M. *et al.* **Studies on the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat.** *Pharmacological Research*, v. 46, n.3, p. 235-243, 2002

ENGSTROM, C.P. *et al.* **Health-related quality of life in COPD: why both disease-specific and generic measures should be used.** *Eur Respir J*, v. 18, p. 69-76, 2001

ERNST, P. *et al.* **Inhaled corticosteroid use in COPD and the risk of hospitalization for pneumonia.** *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 176, p. 162-166, 2007

FAN, V. S. *et al.* **Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Risk of Death and Hospitalization.** *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 168, p. 1488-1494, 2003

FERNADES, A. C. & BEZERRA, O. M. P. A. **Terapia nutricional na doença pulmonar obstrutiva crônica e suas complicações nutricionais.** *J. Bras. Pneumol.* , v. 32, n. 5, p. 461-471, 2006

GEOFFRIAU, M. *et al.* **The physiology and pharmacology of melatonin in humans.** *Hormone Research*, v. 49, p. 136-141, 1998

GODOY, D.V. & GODOY, R.F.. **Redução dos níveis de ansiedade e depressão de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) participantes de um programa de reabilitação pulmonar.** *Jornal de Pneumologia*, v.28, n. 3, p. 120-124, 2002

GOLD – Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2006. Available from: <http://www.goldcopd.org>.

GOMES, L. & VIANNA, C. **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.** *Jornal Brasileiro de Medicina*, v. 88, n. 5, p. 11-27, 2005

GORFINE, T. *et al.* **Sleep-anticipating effects of melatonin in the human brain.** *Neuroimage*, v. 31, p. 410-418, 2006

GUDMUNDSSON, G. *et al.* **Depression, anxiety and health status after hospitalization for COPD: A multicentre study in the Nordic countries.** *Respiratory Medicine*, v. 100, p. 87-93, 2006

HAIMOV, I. *et al.* **Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs.** *Sleep*, v. 18, n. 7, p. 598-603, 1995

HALBERT, R.J. *et al.* **Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis.** *Eur Respir J*, v. 28, p. 523-32, 2006

HALLIN, R. *et al.* **Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).** *Respiratory Medicine*, v. 101, n. 9, p. 1954-1960, 2007

HILL, A.T.; BAYLEY, D. & STOCKLEY, R.A. **The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis.** *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, v.160, p. 893-898, 1999

HILLEMANN, D. E. *et al.* **Pharmacoeconomic Evaluation of COPD.** *Chest*, v. 118, p. 1278-1285, 2000

HNIZDO, E. *et al.* **Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Employment by Industry and Occupation in the US Population: A Study of Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.** *American Journal of Epidemiology*, v. 156, n. 8, p. 738-746, 2002

HUGHES, R.J.; SACK, R.L. & LEWY, A.J. **The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: assessment in a clinical trial of melatonin replacement.** *Sleep*, v. 21, p. 52-68, 1998

JARDIM, J. *et al.* **A population based study on the prevalence of COPD in São Paulo, Brazil.** *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, p. 169-222, 2004

JOHNS, M. W. **A new method of measuring daytime sleepiness Scale.** *Sleep*, v. 4, p. 540-545, 1991

JONES, P.W.; QUIRK, F.H.; BAVEYSTOCK, C.M. **The St George's Respiratory Questionnaire.** *Respiratory Medicine*, p. 25-31, 1991

KAI, M.B. *et al.* **Neutrophil Chemotactic Activity of Sputum From Patients With COPD: Role of Interleukin 8 and Leukotriene B4.** *Chest*, v. 123, p. 1240-1247, 2003

KARASEK, M. **Melatonin, human aging, and age-related diseases.** *Experimental gerontology*, v. 39, p. 1723-1729, 2004

KARDOS, P. **Impact of Salmeterol/Fluticasone propionate versus Salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease.** *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 175, p. 144-149, 2007

KAYUMOV, L. *et al.* **A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the Effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome.** *Psychosomatic Medicine*, v.63, p. 40-48, 2001

KEATINGS, V.M. & BARNES, P.J. **Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma and normal subjects.** *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 155, n.2, p.449-453, 1997

KIM, D.S. *et al.* **Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: A population-based spirometry survey.** *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 172, p.842-847, 2005

KNUDSON, R.J. *et al.* **Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging.** *Am Rev Respir Dis*, v. 127, p. 725-734, 1983

KOLEVA, D. *et al.* **Healthcare costs of COPD in Italian referral centres: A prospective study.** *Respiratory Medicine*, v. 101, p. 2312-2320, 2007

KRIEGER, A.C. **Respiratory disturbance during sleep in chronic obstructive pulmonary disease.** *J Bras Pneumol*, v.31, p.162-172, 2005

KUNZ, D. *et al.* **Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials.** *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, n. 1, p. 128-134, 2004

KUTTY, K. **Sleep and chronic obstructive pulmonary disease.** *Curr Opin Pulm Med*, v.10, p.104-112, 2004

LAVIE, P. **Melatonin: role in gating nocturnal rise in sleep propensity.** *Journal of Biological Rhythms*, v. 12, n. 6, p. 657-665, 1997

LITTLE, A.S.; ELKHOLY, M.M. & CHALMER, G.W. **Predictors of nocturnal oxygen desaturation in patients with COPD.** *Respiratory Medicine*, v. 93, p. 202-207, 1999

LIU, C. *et al.* **Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock.** *Neuron*, v. 19, p. 91-102, 1997

LUBOSHITZKY, R. *et al.* **Melatonin administration alters semen quality in healthy men.** *J Andro*, v. 23, p. 572-578, 2002

LUO, F. *et al.* **Melatonin promoted chemotaxins expression in lung epithelial cell stimulated with TNF- α .** *Respiratory Research*, p. 5-20, 2004.

MACFARLANE, J.G. *et al.* **The effects of exogenous melatonin on total sleep time and daytime alertness of chronic insomniacs: a preliminary study.** *Biol Psychiatry*, v. 30, p. 371-376, 1991

MAKRIS, D. *et al.* **Exacerbation and lung function decline in COPD: New insights in current and ex-smokers.** *Respiratory Medicine*, v. 101, p. 1305-1312, 2007

MANNINO, D. M. **COPD* Epidemiology, Prevalence, Morbidity and Mortality, and Disease Heterogeneity.** *Chest*, v. 121, n. 5, Supplement, p. 121S-126S, 2002

MARTIN, R.J. *et al.* **Effect of ipratropium bromide treatment on oxygen saturation and sleep quality in COPD.** *Chest*, v.115, n.5, p.1338-1345, 1999

MARTINEZ, D. **Prática da medicina do sono**, Fundo Editorial BYK, São Paulo, 1999

MCKEON, J.L.; MURRE-ALLAN, K. & SAUNDERS, N.A. **Prediction of oxygenation during sleep in patients with severe chronic obstructive lung.** *Thorax*, v. 43, p. 312-317, 1988

MCNICHOLAS, WT. **Sleep in chronic obstructive pulmonary disease.** *Eur Respir Mon*, v. 38, p. 325-336, 2006

MEDEIROS, C.A.M. *et al.* **Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease: a randomized, double blind, placebo-controlled study.** *J Neurol*, v. 254, p. 459-464, 2007

MENEZES, A.M. *et al.* **Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors; the PLATINO Study in São Paulo, Brazil.** *Cadernos de Saúde Pública*. v.21, n.5, p. 1565-1573, 2005a

MENEZES, A.M. *et al.* **Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO Study): a prevalence study.** *Lancet*, v.366, p. 1875-1881, 2005b

MORRIS, A. *et al.* **Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity and *Pneumocystis* Colonization.** *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 170, p. 408-413, 2004

MUELLER, R. *et al.* **Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis.** *Respir Med*, v. 90, n. 2, p. 79-85, 1996

NAVE, R. *et al.* **Hypnotic and hypothermic effects of melatonin on daytime sleep in humans: lack of antagonism by flumazenil.** *Neuroscience Letters*, v. 214, p. 123-126, 1996

NICI, L. *et al.* **American thoracic society/European respiratory society statement on pulmonary rehabilitation.** *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 173, p. 1390-1413, 2006

NIESINK, A. *et al.* **Systematic review of the effects of chronic disease management on quality-of-life in people with chronic obstructive pulmonary disease.** *Respiratory Medicine*, v. 101, p. 2233-2239, 2007

NORUSIS M.J. **SPSS for Windows: Base System User's Guide 2006.** Release 15.0

O'DONOGHUE, F.J. *et al.* **Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors.** *Eur Respir J*, v.21, p. 977-984, 2003

OHAYON, M. M. *et al.* **Meta-Analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan.** *Sleep*, v. 27, n. 7, p. 1255-1273, 2004

ORR, W.C. *et al.* **Persistent hypoxemia and excessive daytime sleepiness in chronic obstructive pulmonary disease.** *Chest*, v. 97, p. 583-585, 1990

PELEMAN, R.A. *et al.* **The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease.** *Eur Respir J*, v. 13, p. 839-843, 1999

PENA, V.S. *et al.* **Geographic Variations in Prevalence and underdiagnosis of COPD* Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study.** *Chest*, v. 118, p. 981-989, 2000

PESCI, A. *et al.* **Neutrophils infiltrating bronchial epithelium in chronic obstructive pulmonary disease.** *Respir Med*, v. 92, n. 6, p. 863-870, 1998

PETTY, T.L. **Scope of the COPD Problem in North America*.** *Chest*, v. 117, p. 326S-331S, 2000

PIRES, M.L.N., *et al.* **Acute effects of low doses of melatonin on the sleep of young healthy subjects.** *J Pineal Res*, V. 31, p. 326-332, 2001

PIZZICHINI, E. *et al.* **Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements.** *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 154, n. 2, p. 308-317, 1996

POULAIN, M. *et al.* **The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies.** *CMAJ*, p. 174-179, 2006

QUINNELL, T. G. *et al.* **Prolonged invasive ventilation Following acute ventilatory failure in COPD* Weaning results, survival, and the role of noninvasive ventilation.** *Chest*, v. 129, p. 133-139, 2006

RAHAMIMOFF, R. & BRUDERMAN, I. **Changes in pulmonary mechanics induced by melatonin.** *Life Sciences*, v. 4, p. 1383-1389, 1965

RAHAMIMOFF, R.; BRUDERMAN, I. & GOLSHANI, G. **Effect of melatonin on 5: hydroxytryptamine induced contraction of isolated cat trachea.** *Life Sciences*, v. 4, p. 2281-2287, 1965

RAJARATNAM, S.M.W. *et al.* **Melatonin phase-shifts human circadian rhythms with no evidence of changes in the duration of endogenous melatonin secretion or the 24-hour production of reproductive hormones.** *J. of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v.88, n.9, p. 4303-4309, 2003

RAJARATNAM, S.M. *et al.* **Melatonin advanced the circadian timing of EEG sleep and directly facilitates sleep without altering its duration in extended sleep opportunities in humans.** *J. Physiol.*, v.561, p. 339-351, 2004

REITER, R. J. *et al.* **Melatonin and its relation to the immune system and inflammation.** *Ann N Y Acade Sci*, v. 917, p. 376-386, 2000

ROGERS, N.L., KENNAWAY, D.J. & DAWSON, D. **Neurobehavioural performance effects of daytime melatonin and temazepam administration.** *J. Sleep Res*, v. 12, p. 207-212, 2003

SACK, R. L. *et al.* **Sleep-promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions, and by what mechanisms?.** *Sleep*, v. 20, n. 10, p. 908-915, 1997

SADEH, A. & ACEBO, C. **The role of actigraphy in sleep medicine.** *Sleep Medicine Reviews*, v,6, n. 2, p. 113-124, 2002.

SANTOS, C. E. V. G. & VIEGAS, C. A. A. **Padrão do sono em pacientes portadores de DPOC e correlação entre variáveis gasométricas, espirométricas e polissonográficas.** *J. Pneumol* , v. 29, p. 69-74,2003

SANTUS, P. *et al.* **Tiotropium is less likely to induce oxygen desaturation in stable COPD patients compared to long-acting β_2 -agonists.** *Respiratory Medicine*, v. 101, n.8, p. 1798-1803, 2007

SCHEER, F.A.J.L. *et al.* **Melatonin in the regulation of sleep and circadian rhythms.** In: KRYGER, M. H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. P. O. **Principles and practice of sleep medicine.** 4. th. ed. Philadelphia: W. B. Saunders,. p. 395-404, 2005

SCHEER, F.A.J.L. & CZEISLER, C.A. **Melatonin, sleep, and circadian rhythms.** *Sleep Med Rev* , v. 9, p. 5-9, 2005

SCHIRNHOFER, L. *et al.* **COPD Prevalence in Salzburg, Austria* Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study.** *Chest*, v. 131, p. 29-36, 2007

SCHLECHT, N.F.; SCHWARTZMAN, K. & BOURBEAU, J. **Dyspnea as clinical indicator in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Chronic Respiratory Disease*, v. 2, p. 183-91, 2005

SEABRA, M. L. V. *et al.* **Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment.** *J. Pineal. Res.*, v. 29, p. 193-200, 2000

SHILO, L. *et al.* **Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study.** *Chronobiol Int.*, v. 17, n. 1, p. 71-76, 2000

SMITH, k.A, *et al.* **Adaptation of human pineal melatonin suppression by recent photic history.** *J of Clinical Endocrinology & Metabolim*, v. 89, n.7, p. 3610-3614, 2004

SIMONNEAUX, V. & RIBELAYGA, C. **Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters.** *Pharmacol Rev*, v. 55, p. 325-395, 2003

SKENE, D. J.; LOCKLEY, S. W. & ARENDT, J. **Melatonin entrains the free-running circadin rhythms of some blind subjects.** *Sleep Res Online*, v. 2, p. 725, Supplement 1, 1999

SOLER-CATALUÑA, J.J. *et al.* **Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD.** *Chest*, v. 128, p. 2108-2115, 2005

SOLER, J.J. *et al.* **Prevalence of malnutrition in Outpatients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *Arch Bronconeumol*, v.40, p. 250-258, 2004

SOUSA, T.C. *et al.* **Validação do Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil.** *J Pneumologia*, v.26, n.3, p.119-125. 2000

STAHL, E. *et al.* **Health-related quality of life is related to COPD disease severity.** *Healt and Quality of Life Outcomes*, v. 3, p. 56, 2005

STANG, P. *et al.* **The Prevalence of COPD* Using Smoking Rates to Estimate Disease Frequency in the General Population.** *Chest*, v. 117, p. 354S-359S, 2000

SZAFRANSKI, W. **Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease.** *Eur Respir J*, v. 21, p. 74-81, 2003

TENN, C.C. & NILES, L.P. **Central benzodiazepine receptors mediate the antidopaminergic effects of clonazepam and melatonin in 6-hydroxydopamine lesioned rat: involvement of a GABAergic mechanism.** *J Pharmacol Exp Ther*, v. 274, p. 84-89, 1995

TERMAN, J. S. *et al.* **Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression.** *Arch Gen Psychiatry*, v. 58, p. 69-75, 2001

TOGEIRO, S. M. G. P. & SMITH, A. K. **Métodos diagnósticos nos distúrbios do sono.** *Rev Bras de Psiquiatria*, v. 27, p. 08-15, 2005

TRAVERS, J. *et al.* **Effect of tiotropium bromide on the cardiovascular response to exercise in COPD.** *Respiratory Medicine*, v. 101, n. 9, p. 2017-2024, 2007

TROOSTER, T. *et al.* **Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease.** *Respiratory Medicine: COPD Update*, v. 3, p. 57-64, 2007

TZANAKIS, N. *et al.* **Prevalence of COPD in Greece*.** *Chest*, v. 125, p. 892-900, 2004

VALLIÉRES, A. & MORIN, C. M. **Actigraphy in the assessment of insomnia.** *Sleep*, v. 26, n. 7, p. 902-906, 2003

VAN MANEN, J. G. *et al.* **Added value of co-morbidity in predicting health-related quality of life in COPD patients.** *Respir Med*, v.95, n.6, p.496-504, 2001

VAN SCHAYCK, C. P. *et al.* **Making COPD a treatable disease – An integrated care perspective.** *Respiratory Medicine: COPD Update*, v.3, p. 49-56, 2007

VESTBO, J. TORCH Study Group. **The TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) survival study protocol.** *Eur Respir J*, v. 24, p. 206-210, 2004

WALDHAUSER, F.; SALETU, B.; TRINCHARD-LUGAN, I. **Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin.** *Psychopharm*, v. 100, p. 222-226, 1990

WEDZICHA, J.A. **Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms.** *Chest*, v. 121, p. 136S-141S, 2002

WEEKLEY, L. B. **Influence of melatonin on bovine pulmonary vascular and bronchial airway smooth muscle tone.** *Clinical Autonomic Research*, v. 5, p. 53-56, 1995

WEITZENBLUM, E. & CHAOUAT, A. **Sleep and chronic obstructive pulmonary disease.** *Sleep Med Rev*, v. 8, p. 281-294, 2004

WILKINSON, T. M. A. *et al.* **Airway Bacterial Load and FEV₁ Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 167, p. 1090-1095, 2003

WIRZ-JUSTICE, A. *et al.* **No evidence for a phase delay in human circadian rhythms after a single morning melatonin administration.** *J of Pineal Research*, v. 32, p. 1-5, 2002

YAMAMOTO, C. *et al.* **Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8.** *Chest*, v. 112, p. 505-510, 1997

ZANCHET, R. C. *et al.* **Influence of pulmonary rehabilitation on the sleep patterns of patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *J Bras Pneumol.*, v.30, n.5, p. 439-444, 2004

ZANCHET, R. C.; VIEGAS, C.A.A. & LIMA, T. **A eficácia da reabilitação pulmonar na capacidade de exercício, força da musculatura inspiratória e qualidade de vida de portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica.** *J Bras Pneumol*, v.31, n.2, p. 118-124, 2005

ZANCHET, R.C. & VIEGAS, C.A.A. **Dessaturação noturna: preditores e influência no padrão do sono de pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica com hipoxemia leve em vigília.** *J Bras Pneumol*, v.32, n.3, p. 207-212, 2006

ZHDANOVA, I.V. **Melatonin as a hypnotic: Pro.** *Sleep Medicine Reviews*. v.9, p.51-65, 2005

ZHDANOVA, I.V. & RAZ, D.J. **Effects of melatonin ingestion on cAMP and cGMP levels in human plasma.** *J Endocrinol*, v. 163, p. 457-462, 1999

ZHDANOVA, I.V. **Melatonin, circadian rhythm and sleep.** Minneapolis: American Academy of Neurology Meeting, 1998 GEOFFRIAU, M. *et al.* The physiology and pharmacology of melatonin in humans. *Hormone Research*, v. 49, p. 136-141, 1998

ZHDANOVA, I.V. *et al.* **Sleep-inducing effects of low doses of melatonin in the evening.** *Clin Pharmacol Ther*, v. 57, p. 552-558, 1995

ANEXOS

9. ANEXOS

ANEXO A

INDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH (IQSP)

Nome: _____ Idade: _____

Entrevistador: _____ Data: ___/___/___

Instruções: As questões abaixo se relacionam aos seus hábitos usuais de sono durante as últimas três semanas. Suas respostas devem ser feitas de forma mais precisa possível indicando a maioria dos dias e noites do período. Por favor, responda a todas as perguntas.

ESCORE

1 . Durante as últimas três semanas, quando você geralmente foi se deitar?

HORA DE DORMIR USUAL _____

_____ ()

2 . Durante as últimas três semanas, quanto tempo (em minutos) geralmente você levou para pegar no sono em cada noite?

NÚMERO DE MINUTOS _____

_____ ()

3 . Durante as últimas três semanas, quando você geralmente se levantou de manhã?

HORA DE DESPERTAR USUAL _____ -

_____ ()

4 . Durante as últimas três semanas, quantas horas de sono você teve a noite? (Este número pode ser diferente do número de horas que você passa na cama).

HORAS DE SONO POR NOITE _____ -

_____ ()

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

5 . Durante as últimas três semanas, quantas vezes você teve problemas para dormir devido a...

a) Não conseguir pegar no sono nos primeiros 30 minutos?

0.Nenhuma durante o mês passado 2.Uma ou duas vezes por semana

1.Menos que uma vez por semana 3.Três ou mais vezes por semana

_____ ()

b) Acordar no meio da noite, de madrugada ou muito cedo pela manhã?

0.Nenhuma durante o mês passado 2.Uma ou duas vezes por semana

1.Menos que uma vez por semana 3.Três ou mais vezes por semana

_____ ()

c) Precisar ir ao banheiro no meio da noite?

0.Nenhuma durante o mês passado 2.Uma ou duas vezes por semana

1.Menos que uma vez por semana 3.Três ou mais vezes por semana

_____ ()

d) Não conseguir respirar confortavelmente?

0.Nenhuma durante o mês passado 2.Uma ou duas vezes por semana

1.Menos que uma vez por semana 3.Três ou mais vezes por semana

_____ ()

e) Tossir ou roncar alto?

0.Nenhuma durante o mês passado 2.Uma ou duas vezes por semana

1.Menos que uma vez por semana 3.Três ou mais vezes por semana

_____ ()

f) Sentir muito frio?

0.Nenhuma durante o mês passado 2.Uma ou duas vezes por semana

1.Menos que uma vez por semana 3.Três ou mais vezes por semana

_____ ()

g) Sentir muito calor?

0.Nenhuma durante o mês passado 2.Uma ou duas vezes por semana

1.Menos que uma vez por semana 3.Três ou mais vezes por semana

_____ ()

h) Ter sonhos ruins ou pesadelos?

0.Nenhuma durante o mês passado 2.Uma ou duas vezes por semana

1.Menos que uma vez por semana 3.Três ou mais vezes por semana

_____ ()

i) Sentir dores?

- 0.Nenhuma durante o mês passado 2.Uma ou duas vezes por semana
1.Menos que uma vez por semana 3.Três ou mais vezes por semana

_____ ()

j) Outra(s) razão(ões): por favor, descreva: _____

Quantas vezes, durante as últimas três semanas, você teve problemas para dormir devido a esta(s) razão(ões)?

- 0.Nenhuma durante o mês passado 2.Uma ou duas vezes por semana
1.Menos que uma vez por semana 3.Três ou mais vezes por semana

_____ ()

6 . Durante as últimas três semanas, como você classificaria a sua qualidade de sono de uma maneira geral?

- | | |
|-------------|--------------|
| 0 Muito boa | 2 Ruim |
| 1 Boa | 3 Muito ruim |

_____ ()

7 . Durante as últimas três semanas, quantas vezes você precisou tomar remédios (prescritos ou não pelo médico) para ajudá-lo a dormir?

- 0.Nenhuma durante o mês passado 2.Uma ou duas vezes por semana
1.Menos que uma vez por semana 3.Três ou mais vezes por semana

_____ ()

8 . Durante as últimas três semanas, quantas vezes você teve problemas para ficar acordado enquanto dirigia, se alimentava ou estava em alguma atividade social?

- 0.Nenhuma durante o mês passado 2.Uma ou duas vezes por semana
1.Menos que uma vez por semana 3.Três ou mais vezes por semana

_____ ()

9 . Durante as últimas três semanas, que grau de dificuldade você teve para se manter animado e realizar suas tarefas?

- | | |
|-----------------------|------------------------|
| 0.Nenhuma dificuldade | 2.Dificuldade moderada |
| 1. Pouca dificuldade | 3. Muita dificuldade |

_____ ()

Instruções para pontuação da Escala de Pittsburgh

Componente 1: Qualidade de sono subjetiva #Escore 6 (0 -3)	Esc do Componente 1:_____
Componente 2: Latência do sono #Escore 2 (≤ 15 min(0), 16-30min (1), 31-60min (2), >60min (3)) + #Escore 5 ^a (se a soma for igual a 0 = 0; 1-2 = 1; 3-4 = 2; 5-6 = 3)	Esc do Componente 2:_____
Componente 3: Duração do sono #Escore 4 (>7(0); 6-7(1), 5-6(2), <5(3))	Esc do Componente 3._____
Componente 4: Eficiência do sono habitual (Total # de horas de sono / Total # de horas na cama) x 100 sendo > 85% = 0, 75-84% = 1, 65-74% = 2, < 65% = 3	Esc do Componente 4:_____
Componente 5: Distúrbios do sono # Soma dos escores 5b a 5j (0 = 0, 1-9 = 1, 10-18 = 2, 19-27 = 3)	Esc do Componente 5:_____
Componente 6: Uso de medicação para dormir #Escore 7	Esc do Componente 6:_____
Componente 7: Disfunções no período do dia #Escore 8 + #Escore 9 (0 = 0, 1-2 = 1, 3-4 = 2, 5-6 = 3)	Esc do Componente 7:_____
	Esc Global do PSQI:_____

ANEXO B**ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH**

Nome: _____ Data: __/__/__.

Idade: _____ anos Sexo: _____

Qual a sua chance de cochilar ou dormir nas seguintes situações, em oposição a apenas sentir-se cansado? Isso se refere ao seu modo usual de vida nas últimas três semanas. Mesmo que isso não tenha acontecido recentemente, tente pensar em como essa situação tem afetado o seu modo de vida. Use a escala e tente encontrar o número mais apropriado para cada situação.

- 0- nunca cochila
- 1- pequena chance de cochilar
- 2- chance razoável ou moderada de cochilar
- 3- chance alta ou razoavelmente provável que cochile

Situações:

- () Sentado e lendo
- () Assistindo TV
- () Sentado sem fazer nada em lugar público (cinema ou reunião)
- () Como passageiro em um carro por uma hora sem interrupção
- () Deitado à tarde quando as circunstâncias permitem
- () Sentado e conversando com alguém
- () Sentado logo depois do almoço e sem uso de álcool
- () No carro, parado por alguns minutos no tráfego

Total de pontos: _____

ANEXO C

**Questionário do Hospital Saint George na doença respiratória(SGRQ)
Paul Jones**

VALORES DE CADA ITEM:

• **Parte 1** Nas perguntas abaixo, assinale aquela que melhor identifica seus problemas respiratórios nos últimos 3 meses.

Obs.: Assinale um só quadrado para as questões de 01 a 08:

	Maioria dos dias da semana(5-7 dias)	Vários dias na semana (2-4 dias)	Alguns dias no mês	Só com infecções respiratórias	Nunca
1) Durante os últimos 3 meses tossi	80,6	63,2	29,3	28,1	0
2) Durante os últimos 3 meses tive catarro	76,8	60,0	34,0	30,2	0
3) Durante os últimos 3 meses tive falta de ar	87,2	71,4	43,7	35,7	0
4) Durante os últimos 3 meses tive "chiado no peito"	86,2	71,0	45,6	36,4	0

5) Durante os últimos 3 meses, quantas crises graves de problemas respiratórios você teve:

mais de 3	3	2	1	nenhuma
86,7	73,5	60,3	44,2	0

6) Quanto tempo durou a pior dessas crises?
(passe para a pergunta 7 se não teve crises graves)

1 semana ou mais	3 ou mais dias	1 ou 2 dias	menos de 1 dia
89,7	73,5	58,8	41,9

7) Durante os últimos 3 meses, em uma semana considerada habitual, quantos dias bons (com poucos problemas respiratórios) você teve:

nenhum dia	1 ou 2 dias	3 ou 4 dias	quase todos os dias	todos os dias
93,3	76,6	61,5	15,4	0

8) Se você tem "chiado no peito", ele é pior de manhã?

Não	Sim
0	62,0

• **Parte 2**

• **Seção 1**

A) Assinale um só quadrado para descrever a sua doença respiratória:

é o meu maior problema	me causa muitos problemas	me causa alguns problemas	não me causa nenhum problema
83,2	82,5	34,6	0

B) Se você já teve um trabalho pago, assinale um dos quadrados:
(passe para a Seção 2, se você não trabalha)

– minha doença respiratória me obrigou a parar de trabalhar	88,9
– minha doença respiratória interfere (ou interferiu) com o meu trabalho normal ou já me obrigou a mudar de trabalho	77,6
– minha doença respiratória não afeta (ou não afetou) o meu Trabalho	0

• **Seção 2**

As perguntas abaixo referem-se às atividades que normalmente têm provocado em você nos últimos dias. Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta Sim ou Não de acordo com o seu caso atualmente:

	Sim	Não
– sentado/a ou deitado/a	90,6	0
– tomando banho ou vestindo	82,8	0
– caminhando dentro de casa	80,2	0
– caminhando em terreno plano	81,4	0
– subindo um lance de escada	76,1	0
– subindo ladeiras	75,1	0
– praticando esportes ou jogos que impliquem esforço físico	72,1	0

• **Seção 3**

Mais algumas perguntas sobre a sua tosse e a sua falta de ar nos últimos dias. Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta Sim ou Não de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
– minha tosse me causa dor	81,1	0
– minha tosse me deixa cansado	79,1	0
– me falta o ar quando falo	84,5	0
– me falta o ar quando dobro o corpo para frente	76,8	0
– minha tosse ou falta de ar perturba meu sono	87,9	0
– fico exausto com facilidade	84,0	0

• Seção 4

Perguntas sobre outros efeitos causados pela sua doença respiratória nos últimos dias.

Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta Sim ou Não de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
– minha tosse ou falta de ar me deixam envergonhado/a em público	74,1	0
– minha doença respiratória é inconveniente para a minha família, amigos ou vizinhos	79,1	0
– tenho medo ou mesmo pânico quando não consigo respirar	87,7	0
– sinto que minha doença respiratória escapa ao meu controle	90,1	0
– eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória	82,3	0
– minha doença me debilitou fisicamente, o que faz com que eu precise da ajuda de alguém	89,9	0
– fazer exercício é arriscado para mim	75,7	0
– tudo o que faço parece ser um esforço muito grande	84,5	0

• Seção 5

Perguntas sobre a sua medicação.

Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta Sim ou Não de acordo com o seu caso:

(passe para a Seção 6 se não toma medicamentos)

	Sim	Não
– minha medicação não está me ajudando muito	88,2	0
– fico envergonhado ao tomar medicamentos em público	53,9	0
– minha medicação provoca-me efeitos colaterais desagradáveis	81,1	0
– minha medicação interfere muito com meu dia-a-dia	70,3	0

• **Seção 6**

As perguntas abaixo se referem às atividades que podem ser afetadas pela sua doença respiratória.

Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta Sim se pelo menos uma parte da frase corresponde ao seu caso; se não, assinale Não:

	Sim	Não
– levo muito tempo para me lavar ou me vestir	74,2	0
– demoro muito tempo ou não consigo tomar banho de chuveiro ou na banheira	81,0	0
– ando mais devagar que as outras pessoas ou tenho que parar para descansar	71,7	0
– demoro muito tempo para realizar as tarefas como trabalho da casa ou tenho que parar para descansar	70,6	0
– quando subo um lance de escada, vou muito devagar ou tenho que parar descansar	71,6	0
– se estou apressado ou caminho mais depressa, tenho que parar para descansar ou ir mais devagar	72,3	0
– por causa da minha respiração, tenho dificuldade para desenvolver atividades como: subir ladeiras, carregar objetos subindo escadas, dançar, praticar esporte leve	74,5	0
– por causa da minha respiração, tenho dificuldades para desenvolver atividades como: carregar grandes pesos, fazer “cooper”, andar muito rápido ou nadar	71,4	0
– por causa da minha respiração, tenho dificuldade para desenvolver atividades como: trabalho manual pesado, correr, andar de bicicleta, nadar rápido ou praticar esportes de competição	63,5	0

• **Seção 7**

A) Assinale um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta Sim ou Não para indicar outras atividades que geralmente podem ser afetadas pela sua doença respiratória no seu dia-a-dia (não se esqueça que Sim só se aplica ao seu caso quando você puder fazer essa atividade aos seus problemas respiratórios):

	Sim	Não
– praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	64,8	0
– sair de casa para me divertir	79,8	0
– sair de casa para fazer compras	81,0	0
– fazer o trabalho da casa	79,1	0
– sair da cama ou da cadeira	94,0	0

B) A lista seguinte descreve uma série de outras atividades que o seu problema respiratório pode impedir você de realizar (pretendemos apenas lembrá-lo das atividades que podem ser afetadas pela falta de ar).

– dar passeios a pé ou passear com o seu cachorro
– fazer o trabalho doméstico ou jardinagem
– ter relações sexuais
– ir à igreja, bar ou a locais de diversão
– sair com mau tempo ou permanecer em locais com fumaça de cigarro
– visitar a família e os amigos ou brincar com as crianças

Por favor, escreva qualquer outra atividade importante que seu problema respiratório pode impedir você de fazer:

C) Assinale com um “x” somente a resposta que melhor define a forma como você é afetado pela sua doença respiratória:

– não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gostaria de fazer	0
– me impede de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer	42,0
– me impede de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer	84,2
– me impede de fazer tudo o que eu gostaria de fazer	96,7

MÉTODO DE CÁLCULO DA PONTUAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DO HOSPITAL SAINT GEORGE NA DOENÇA RESPIRATÓRIA (SGRQ)

Três componentes do questionário são calculados separadamente: Sintomas, Atividade e Impactos.

Uma pontuação total também é calculada.

Princípio do cálculo:

Cada resposta do questionário tem um único e empírico “valor”. Para cada componente os valores de todas as respostas positivas são somados. A pontuação total é calculada dividindo a soma dos valores pela máxima possibilidade de pontos para cada componente e expressando o resultado em porcentagem.

Sintomas: Esse componente consiste de todas as questões da Parte 1. Os pontos para as questões de 1 a 8 são somados. As perguntas das questões de 1 a 7 do questionário pedem uma única resposta, porém se mais de uma resposta for dada em uma questão, é aceitável calcular uma média dos valores das respostas.

A possibilidade máxima de pontos é 662,5.

Atividade: Esse componente é calculado somando os valores de respostas da Seção 2 e Seção 6 da Parte 2 do questionário.

A possibilidade máxima de pontos é 1209,1.

Impactos: Esse componente é calculado somando os valores das Seções 1,3,4,5,7. Novamente deve-se observar que apenas uma única resposta deve ser dada para as duas partes da Seção 1 e para a parte final da Seção 7. Em caso de múltiplas respostas tem-se calculado a média dos seu valores.

A possibilidade máxima de pontos é 2117,8.

Total: A pontuação total é calculada somando todas as respostas do questionário e expressando o resultado em porcentagem dividida pela máxima possibilidade de pontos de todo o questionário.

A máxima possibilidade de pontos é 3989,4.

ANEXO D

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA: ESTUDO DOS EFEITOS DA MELATONINA SOBRE A FUNÇÃO PULMONAR E A QUALIDADE DO SONO NA DPOC

Este termo de consentimento pode conter palavras ou expressões não comumente utilizadas por você. Caso algum termo não seja claro, por favor, informe para que possamos esclarecer melhor. Nós estamos solicitando a sua colaboração para desenvolvermos esta pesquisa.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA: O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo sobre o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). A DPOC é uma causa importante de perturbação do sono, falta ao trabalho e diminuição da qualidade de vida. A melatonina é uma substância produzida naturalmente pelo organismo humano, estando envolvida na regulação do sono. Estudo recente mostra que administração de melatonina promove melhora na qualidade do sono e reduz a sonolência diurna em indivíduos asmáticos. Este estudo tem o objetivo de avaliar se a melatonina tem atividade semelhante em portadores de DPOC.

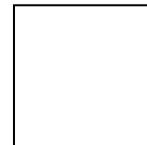
PROCEDIMENTOS: Inicialmente, por ocasião de uma consulta no ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo será solicitado a responder um questionário sobre a qualidade de seu sono. Sua função pulmonar será avaliada, solicitando que você sopre com força, várias vezes, através de um tubo. Em seguida, você poderá ser selecionado para participar do estudo, que durará 21 dias, onde você deverá utilizar um comprimido de melatonina, uma hora antes de deitar-se, ou um comprimido contendo uma substância sem atividade biológica para servir de comparação. Durante este período, você usará um aparelho chamado actígrafo, parecido com um relógio, que será colocado no seu punho para registrar os seus períodos de repouso e atividade, que poderá ser retirado para o banho. Diariamente, você deverá preencher um diário de sintomas de DPOC e de sono. No final dos 21 dias de uso do medicamento, os testes de função pulmonar e o questionário sobre a qualidade de sono serão repetidos.

RISCOS: A melatonina pode ser considerado um estimulador de sono leve. Na dose e horário utilizados neste estudo, não se esperam efeitos colaterais significativos desta substância. Os testes de função pulmonar duram cerca de 20 minutos, são isentos de riscos e acarretam desconforto mínimo. O uso de actígrafo não acarreta riscos nem desconforto significativos.

BENEFÍCIOS: Espera-se obter um controle mais adequado da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, decorrente da melhoria da qualidade e quantidade de sono induzida pela melatonina. Os exames e questionários constantes neste estudo contribuirão ainda mais para o seu acompanhamento clínico realizado pelo médico assistente.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Os resultados da pesquisa serão divulgados sem a identidade dos participantes, e serão cumpridas as exigências da Resolução Nº 986 do Conselho Nacional de Saúde, que trata sobre bioética.

Eu _____ declaro estar ciente e informado (a) sobre os procedimentos de realização da pesquisa, conforme explicitados acima, e aceito participar voluntariamente da mesma.



Assinatura do paciente: _____ Polegar direito

Assinatura de testemunha: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Data: ____ / ____ / ____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

01. Nome do paciente:

Documento de Identidade Nº SEXO : F () M ()

Data de nascimento / /

Endereço:

Bairro: Cidade:

CEP..... Telefone:

02. Responsável Legal:

Natureza (Grau de parentesco, tutor, curador etc.)

Documento de Identidade Nº SEXO : F () M ()

Data de nascimento / /

Endereço:

Bairro: Cidade:

CEP..... Telefone:

DADOS DO PESQUISADOR

Pesquisador (a): Deuzilane Muniz Nunes Telefone: (085) 8807-4380

Cargo/Função: Farmacêutica/ Pós-Graduada e Ciências Farmacêuticas

Endereço: Rua Júlio da Silveira Nº 111 Apt. 405

Bairro: Bom Futuro Cidade: Fortaleza

Médico responsável no Serviço de Pneumologia do HUWC:

Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhede Bruin

Endereço: Rua Barbosa de Freitas Nº555 Apt. 1200

Bairro: Meireles Cidade: Fortaleza

Telefone: (085) 9992-0037 ou (085) 3242-1681

ATENÇÃO: Quaisquer dúvida em relação a sua participação na pesquisa pode entrar em contato com a Comissão de Ética e Pesquisa pelo fone: (085) 4009-8338.

ANEXO E

Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N° 679/2005

Fortaleza, 09 de dezembro de 2005

Protocolo n° 326/05

Pesquisador responsável: Deuzilane Muniz Nunes

Dept°./Serviço: Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC

Título do Projeto: “Estudo dos efeitos da melatonina sobre a função pulmonar e a qualidade do sono na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica”

Levamos ao conhecimento de V.S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução n°196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução n° 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 01 de dezembro de 2005.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório parcial e final do referido projeto.

Atenciosamente,

Assinatura manuscrita em azul do Dr. Fernando A. Frota Bezerra.

Dr. Fernando A. Frota Bezerra
Coordenador do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/UFC

ANEXO F

TABELAS DE 01 A 25

Tabela 01 – Características de 25 pacientes com DPOC incluídos no estudo, por grupo de tratamento com melatonina ou placebo.

	Melatonina (n=12)	Placebo (n=13)	Valor de p
N	12	13	
Sexo M/F	7/5	7/6	
Idade (anos) Variação	46 – 78	54 – 79	
Média, DP	64,17 ± 9,9	67,38 ±8,1	0.384*
IMC (Kg/m2) Variação	18,36 – 32,39	17,35 – 32,03	
Média, DP	23,87 ± 4,2	24,10 ±4,0	0.892*
Maços/ano Variação	7,50 – 80 ,0	15,0 – 100,0	
Média, DP	42,87 ± 25,8	44,92 ±29,9	0.852**

* Teste T de Student

** Teste de Mann-Whitney

DP – Desvio padrão

IMC – Índice de Massa Corpórea

Tabela 02 - Qualidade do sono, avaliada através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, e grau de sonolência diurna, avaliado pela Escala de Sonolência de Epworth, em 25 pacientes com DPOC randomizados para tratamento com melatonina ou placebo, antes do início do tratamento.

	Melatonina (n=12)	Placebo (n=13)	Valor de p
IQSP	7,75 ±4,0	6,38 ±3,0	0.538**
Qualidade subjetiva	1,00 ±0,8	1,15 ±0,7	0.503**
Latência do sono	1,75 ±1,0	1,08 ±1,0	0.098**
Duração do sono	2,08 ±1,0	1,15 ±0,8	0.022**
Eficiência do sono	1,17 ±1,3	0,46 ±0,8	0.247**
Distúrbios do sono	0,92 ±0,7	1,46 ±0,8	0.109**
Disfunções diurnas	0,83 ±0,8	1,00 ±1,0	0.769**
ESE	7,83 ±5,5	7,31 ±3,9	0.784*

* two-way ANOVA

** Teste de Mann-Whitney

IQSP - Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

ESE - Escala de Sonolência de Epworth

Tabela 03 - Qualidade do sono avaliada através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e do grau de sonolência diurna avaliado pela Escala de Sonolência de Epworth em 25 pacientes com DPOC para os grupos melatonina e placebo, após o período de 21 dias de tratamento.

	Melatonina (n=12)	Placebo (n=13)	Valor de p
IQSP	4,58 ±1,2	5,54 ±2,2	0.270**
Qualidade subjetiva	0,75 ±0,4	0,85 ±0,5	0.769**
Latência do sono	0,83 ±0,8	0,77 ±0,8	0.894**
Duração do sono	1,42 ±0,5	1,46 ±0,8	0.894**
Eficiência do sono	0,33 ±0,5	0,77 ±0,8	0.247**
Distúrbios do sono	0,92 ±0,5	1,08 ±0,6	0.574**
Disfunções diurnas	0,33 ±0,5	0,69 ±0,7	0.294**
ESE	7,17 ±5,1	8,08 ±4,9	0.656*

* two-way ANOVA

** Teste de Mann-Whitney

IQSP - Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

ESE - Escala de Sonolência de Epworth

Tabela 04 – Avaliação da qualidade do sono e grau de sonolência diurna em 12 portadores de DPOC antes e após 21 dias de tratamento com melatonina.

	Melatonina, N=12		Valor de p
	Antes	Depois	
IQSP	7,75 ±4,0	4,58 ±1,2	0.012**
Qualidade subjetiva	1,00 ±0,8	0,75 ±0,4	0.461**
Latência do sono	1,75 ±1,0	0,83 ±0,8	0.008**
Duração do sono	2,08 ±1,0	1,42 ±0,5	0.046**
Eficiência do sono	1,17 ±1,3	0,33 ±0,5	0.057**
Distúrbios do sono	0,92 ±0,7	0,92 ±0,5	1.000**
Disfunções diurnas	0,83 ±0,8	0,33 ±0,5	0.107**
ESE	7,83 ±5,5	7,17 ±5,1	0.572*

* two-way ANOVA

** Teste de Wilcoxon

IQSP - Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

ESE - Escala de Sonolência de Epworth

Tabela 05 – Avaliação da qualidade do sono em 13 portadores de DPOC antes e após 21 dias de tratamento com placebo.

	Placebo, N=13		Valor de p
	Antes	Depois	
IQSP	6,38 ±3,0	5,54 ±2,2	0.254**
Qualidade subjetiva	1,15 ±0,7	0,85 ±0,5	0.045**
Latência do sono	1,08 ±1,0	0,77 ±0,8	0.463**
Duração do sono	1,15 ±0,8	1,46 ±0,8	0.157**
Eficiência do sono	0,46 ±0,8	0,77 ±0,8	0.271**
Distúrbios do sono	1,46 ±0,8	1,08 ±0,6	0.059**
Disfunções diurnas	1,00 ±1,0	0,69 ±0,7	0.248**
ESE	7,31 ±3,9	8,08 ±4,9	0.498*

* two-way ANOVA

** Teste de Wilcoxon

IQSP - Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

ESE - Escala de Sonolência de Epworth

Tabela 06. Valores médios de função pulmonar em pacientes com DPOC randomizados para tratamento com melatonina ou placebo, antes do início do tratamento.

	Melatonina (n=11)	Placebo (n=13)	Valor de p
CVF (L)	2,53 ± 0,5	2,07 ± 0,7	0.072*
CVF (% pred.)	83,67 ± 12,2	68,72 ± 16,3	0.020*
VEF ₁ (L)	1,39 ± 0,4	1,10 ± 0,5	0.111*
VEF ₁ (% pred.)	57,52 ± 14,0	46,78 ± 17,0	0.109*
VEF ₁ /CVF (%)	54,97 ± 8,7	52,83 ± 10,5	0.597*

* two-way ANOVA

Tabela 07. Valores médios de função pulmonar para os grupos melatonina e placebo após o período de 21 dias de tratamento.

	Melatonina (n=11)	Placebo (n=13)	Valor de p
CVF (L)	2,50 ±0,6	2,18 ±0,7	0.248*
CVF (% pred.)	83,02 ± 18,5	71,64 ± 15,3	0.113*
VEF ₁ (L)	1,38 ±0,5	1,16 ±0,5	0.313*
VEF ₁ (% pred.)	56,81 ±19,2	48,83 ±17,3	0.296*
VEF ₁ /CVF (%)	54,26 ±10,3	52,96 ±10,6	0.765*

* two-way ANOVA

Tabela 08. Avaliação de função pulmonar em pacientes portadores de DPOC antes e após 21 dias de tratamento com melatonina ou placebo.

	Melatonina, N=11			Placebo, N=13		
	Antes	Depois	Valor de p	Antes	Depois	Valor de p
CVF (L)	2,53 ± 0,5	2,50 ±0,6	0,733*	2,07 ± 0,7	2,18 ±0,7	0.214*
CVF (% pred.)	83,67 ± 12,2	83,02 ± 18,5	0,839*	68,72 ± 16,3	71,64 ± 15,3	0.327*
VEF ₁ (L)	1,39 ± 0,4	1,38 ±0,5	0,702*	1,10 ± 0,5	1,16 ±0,5	0.284*
VEF ₁ (% pred.)	57,52 ± 14,0	56,81 ±19,2	0,767**	46,78 ± 17,0	48,83 ±17,3	0.359*
VEF ₁ /CVF (%)	54,97 ± 8,7	54,26 ±10,3	0,552**	52,83 ± 10,5	52,96 ±10,6	0.909*

* two-way ANOVA

Tabela 09. Valores médios da qualidade de vida avaliados através do Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida em 25 portadores de DPOC alocados nos grupos melatonina e placebo, antes do período de tratamento.

	Melatonina (n=12)	Placebo (n=13)	Valor de p
SGRQ Total	40,51 ± 21,4	44,70 ± 17,7	0.597*
Sintomas	42,19 ± 18,4	50,70 ± 22,3	0.311*
Atividade	51,67 ± 29,1	50,67 ± 27,0	0.929*
Impacto	33,62 ± 22,2	39,42 ± 19,2	0.491*

* two-way ANOVA

SGRQ - Questionário Respiratório do Hospital Saint George

Tabela 10. Valores médios da qualidade de vida avaliados através do Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida em portadores de DPOC alocados nos grupos melatonina e placebo, após 21 dias de tratamento.

	Melatonina (n=12)	Placebo (n=13)	Valor de p
SGRQ Total	39,30 ± 19,3	42,14 ± 21,1	0.730*
Sintomas	36,08 ± 16,8	43,56 ± 21,0	0.340*
Atividade	52,19 ± 26,7	48,40 ± 28,6	0.736*
Impacto	32,96 ± 21,0	38,12 ± 22,8	0.563*

* two-way ANOVA

SGRQ - Questionário Respiratório do Hospital Saint George

Tabela 11. Avaliação da qualidade de vida de 25 pacientes com DPOC avaliados através do Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida, por grupo de tratamento, antes e após o período de 21 dias de tratamento com melatonina ou placebo.

	Melatonina, N=12			Placebo, N=13		
	Antes	Depois	Valor de p	Antes	Depois	Valor de p
SGRQ Total	40,51 ± 21,4	39,30 ± 19,3	0,725*	44,70 ± 17,7	42,14 ± 21,1	0.439*
Sintomas	42,19 ± 18,4	36,08 ± 16,8	0,272*	50,70 ± 22,3	43,56 ± 21,0	0.184*
Atividade	51,67 ± 29,1	52,19 ± 26,7	0,931*	50,67 ± 27,0	48,40 ± 28,6	0.694*
Impacto	33,62 ± 22,2	32,96 ± 21,0	0,849*	39,42 ± 19,2	38,12 ± 22,8	0.696*

* two-way ANOVA

SGRQ - Questionário Respiratório do Hospital Saint George

Tabela 12 – Características individuais de 12 portadores de DPOC selecionados aleatoriamente para tratamento com melatonina.

Pacientes	Sexo	Idade (anos)	IMC (Kg/m²)	MAÇOS/ANO	Índice de Dispneia	Grau da DPOC	Escolaridade
A.F.A.	Masculino	60	26,04	75,00	0	Moderado	fundamental I incompleto
C.R.B.O.	Feminino	46	26,02	45,00	2	Moderado	médio completo
F.A.F.	Masculino	72	23,92	15,00	1	Moderado	fundamental I incompleto
F.A.L.	Feminino	67	18,61	80,00	1	Moderado	fundamental I completo
F.M.C.S.	Feminino	50	24,12	15,00	1	Moderado	fundamental I incompleto
J.A.C.	Masculino	72	23,42	42,00	1	Grave	fundamental I incompleto
J.F.L.	Masculino	62	18,83	80,00	1	Moderado	Analfabeto
J.F.S.	Masculino	55	28,51	52,50	1	Grave	fundamental II completo
J.P.R.	Masculino	70	32,39	50,00	2	Moderado	fundamental II incompleto
M.C.M.N.	Feminino	74	20,82	7,50	2	Moderado	fundamental I completo
O.P.S.	Masculino	78	18,36	22,50	1	Grave	Analfabeto
Z.F.S.	Feminino	64	25,39	30,00	1	Moderado	Analfabeto
Média	-	64,17	23,87	42,87	-	-	-
Desvio Padrão	-	9,9	4,2	25,8	-	-	-

IMC – Índice de Massa Corpórea

Tabela 13 – Características individuais de 13 portadores de DPOC selecionados aleatoriamente para o grupo placebo.

Pacientes	Sexo	Idade (anos)	IMC (Kg/m ²)	MAÇOS/ANO	Índice de Dispneia	Grau da DPOC	Escolaridade
A.F.M.	Masculino	71	26,03	52,50	2	muito grave	Fundamental I completo
F.A.C.	Masculino	61	19,81	22,50	2	muito grave	Fundamental I incompleto
F.C.R.	Masculino	79	22,95	100,00	2	grave	Fundamental II completo
F.I.F.	Feminino	58	32,03	90,00	2	moderado	Fundamental II incompleto
L.C.de L.	Feminino	66	19,02	90,00	1	grave	Analfabeto
L.C.L.	Feminino	66	17,35	22,50	1	grave	Analfabeto
L.G. de L.	Masculino	79	21,87	15,00	0	moderado	Fundamental II incompleto
L.G.L.	Masculino	60	25,00	50,00	1	grave	Fundamental I incompleto
L.M.F.	Masculino	70	23,42	25,00	0	moderado	Fundamental I completo
L.R.N.	Feminino	54	28,30	20,00	0	moderado	Fundamental I completo
M.N.L.L.	Feminino	68	24,94	37,50	1	moderado	Fundamental II incompleto
M.S.P.	Feminino	65	25,68	23,00	1	grave	Fundamental I incompleto
R.M.S.	Masculino	79	26,85	36,00	1	grave	Fundamental I completo
Média	-	67,38	24,10	44,92	-	-	-
Desvio Padrão	-	8,1	4,0	29,9	-	-	-

IMC – Índice de Massa Corpórea

Tabela 14– Resultado da avaliação da qualidade do sono através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e do grau de sonolência através da Escala de Sonolência de Epworth em 12 portadores de DPOC alocados no grupo melatonina, antes do período de tratamento.

Pacientes	IQSP (total)	Qualidade subjetiva	Latência do sono	Duração do sono	Eficiência do sono	Distúrbios do sono	Medicamentos p/ sono	Disfunções diurnas	ESE
A.F.A.	3	0	0	2	0	1	0	0	7
C.R.B.O.	15	3	3	3	3	1	0	2	2
F.A.F.	10	1	1	3	2	2	0	1	10
F.A.L.	10	1	3	3	1	1	0	1	10
F.M.C.S.	7	1	2	1	0	1	0	2	3
J.A.C.	4	1	2	1	0	0	0	0	0
J.F.L.	14	2	2	3	3	2	0	2	16
J.F.S.	7	1	2	2	0	1	0	1	13
J.P.R.	5	1	0	2	0	1	0	1	17
M.C.M.N.	9	0	2	3	3	1	0	0	6
O.P.S.	3	1	2	0	0	0	0	0	7
Z.F.S.	6	0	2	2	2	0	0	0	3
Média	7,75	1,00	1,75	2,08	1,17	0,92	0	0,83	7,83
Desvio padrão	4,0	0,8	1,0	1,0	1,3	0,7	0	0,8	5,5

IQSP - Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

ESE - Escala de Sonolência de Epworth

Tabela 15– Resultado da avaliação da qualidade do sono através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e do grau de sonolência através da Escala de Sonolência de Epworth em 13 portadores de DPOC alocados no grupo placebo, antes do período de tratamento.

Pacientes	IQSP (total)	Qualidade subjetiva	Latência do sono	Duração do sono	Eficiência do sono	Distúrbios do sono	Medicamentos p/ sono	Disfunções diurnas	ESE
A.F.M.	7	2	0	1	0	2	0	2	2
F.A.C.	4	1	0	1	0	1	0	1	3
F.C.R.	10	2	1	3	0	2	0	2	11
F.I.F.	9	1	1	2	1	2	0	2	6
L.C.de L.	1	0	0	1	0	0	0	0	1
L.C.L.	4	1	1	0	0	1	1	0	8
L.G. de L.	6	1	2	0	0	3	0	0	12
L.G.L.	11	2	3	1	2	2	0	1	8
L.M.F.	7	1	3	2	0	1	0	0	6
L.R.N.	6	2	1	1	0	1	0	1	5
M.N.L.L.	10	1	1	1	2	2	0	3	9
M.S.P.	4	0	1	1	0	1	0	1	13
R.M.S.	4	1	0	1	1	1	0	0	11
Média	6,38	1,15	1,08	1,15	0,46	1,46	0,08	1,00	7,31
Desvio padrão	3,0	0,7	1,0	0,8	0,8	0,8	0,3	1,0	3,9

IQSP - Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

ESE - Escala de Sonolência de Epworth

Tabela 16– Resultado da avaliação da qualidade do sono através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e do grau de sonolência através da Escala de Sonolência de Epworth em 12 portadores de DPOC alocados no grupo melatonina, após o tratamento.

Pacientes	IQSP (total)	Qualidade subjetiva	Latência do sono	Duração do sono	Eficiência do sono	Distúrbios do sono	Medicamentos p/ sono	Disfunções diurnas	ESE
A.F.A.	4	1	0	2	0	1	0	0	3
C.R.B.O.	4	0	0	1	1	1	0	1	2
F.A.F.	4	1	1	1	1	0	0	0	7
F.A.L.	8	1	3	2	1	1	0	0	14
F.M.C.S.	4	1	1	1	0	1	0	0	3
J.A.C.	4	1	1	1	1	0	0	0	2
J.F.L.	4	0	0	2	0	2	0	0	18
J.F.S.	5	1	1	2	0	1	0	0	9
J.P.R.	5	1	0	2	0	1	0	1	11
M.C.M.N.	5	1	1	1	0	1	0	1	3
O.P.S.	4	1	1	1	0	1	0	0	6
Z.F.S.	4	0	1	1	0	1	0	1	8
Média	4,58	0,75	0,83	1,42	0,33	0,92	0	0,33	7,17
Desvio padrão	1,2	0,4	0,8	0,5	0,5	0,5	0	0,5	5,1

IQSP - Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

ESE - Escala de Sonolência de Epworth

Tabela 17– Resultado da avaliação da qualidade do sono através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e do grau de sonolência através da Escala de Sonolência de Epworth em 13 portadores de DPOC alocados no grupo placebo, após o tratamento.

Pacientes	IQSP (total)	Qualidade subjetiva	Latência do sono	Duração do sono	Eficiência do sono	Distúrbios do sono	Medicamentos p/ sono	Disfunções diurnas	ESE
A.F.M.	6	1	1	2	0	1	0	1	7
F.A.C.	4	1	1	1	0	1	0	0	4
F.C.R.	10	2	2	3	0	2	0	1	6
F.I.F.	3	0	0	2	0	1	0	0	4
L.C.de L.	2	0	0	2	0	0	0	1	1
L.C.L.	4	1	0	1	2	0	0	0	12
L.G. de L.	5	1	0	1	1	1	0	1	7
L.G.L.	7	1	0	1	1	2	0	2	12
L.M.F.	5	1	1	1	1	1	0	0	4
L.R.N.	8	1	2	2	2	1	0	0	10
M.N.L.L.	8	1	0	1	2	2	0	2	17
M.S.P.	6	0	1	2	1	1	0	1	16
R.M.S.	4	1	2	0	0	1	0	0	5
Média	5,54	0,85	0,77	1,46	0,77	1,08	0	0,69	8,08
Desvio padrão	2,2	0,5	0,8	0,8	0,8	0,6	0	0,7	4,9

IQSP - Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

ESE - Escala de Sonolência de Epworth

Tabela 18– Dados individuais de função pulmonar para 12 portadores de DPOC alocados no grupo melatonina antes do tratamento.

Pacientes	CVF		VEF ₁		VEF ₁ /CVF
	(l)	(% pred)	(l)	(% pred)	(%)
A.F.A.	2,83	79,72	1,79	61,94	63,25
C.R.B.O.	2,80	104,48	1,74	75,32	62,14
F.A.F.	3,04	89,15	1,48	55,22	48,68
F.A.L.	2,12	87,24	1,01	52,88	47,64
F.M.C.S.	2,04	74,45	1,24	53,68	60,78
J.A.C.	2,35	85,45	0,96	43,24	40,85
J.F.L.	3,31	94,57	1,97	69,37	59,52
J.F.S.	2,26	59,95	1,10	35,60	48,67
J.P.R.	3,01	84,31	1,79	63,70	59,47
M.C.M.N.	1,84	90,64	1,24	79,49	67,39
O.P.S.	2,31	70,43	1,07	42,29	46,32
Z.F.S.	2,39	90,53	1,10	52,63	46,03
Média	2,53	83,67	1,39	57,52	54,97
Desvio padrão	0,5	12,2	0,4	14,0	8,7

CVF – Capacidade Vital Forçada

VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

L – Litros

Pred – Predito

Tabela 19– Dados individuais de função pulmonar para 13 portadores de DPOC alocados no grupo placebo, antes do tratamento.

Pacientes	CVF		VEF ₁		VEF ₁ /CVF
	(l)	(% pred)	(l)	(% pred)	(%)
A.F.M.	2,22	60,49	0,74	25,78	33,33
F.A.C.	1,39	36,97	0,45	14,85	32,37
F.C.R.	2,49	67,66	1,13	40,36	45,38
F.I.F.	1,84	70,23	1,16	54,21	63,04
L.C.de L.	1,11	52,86	0,66	38,82	59,46
L.C.L.	1,47	65,33	0,84	46,67	57,14
L.G. de L.	2,44	74,85	1,46	58,17	59,84
L.G.L.	2,67	72,75	1,25	42,09	46,82
L.M.F.	3,58	97,02	2,25	77,85	62,85
L.R.N.	2,59	90,88	1,65	70,21	63,71
M.N.L.L.	1,70	86,73	0,90	56,96	52,94
M.S.P.	1,28	59,53	0,70	40,00	54,69
R.M.S.	2,10	58,01	1,16	42,18	55,24
Média	2,07	68,72	1,10	46,78	52,83
Desvio padrão	0,7	16,3	0,5	17,0	10,5

CVF – Capacidade Vital Forçada

VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

L – Litros

Pred – Predito

Tabela 20– Dados individuais de função pulmonar para pacientes portadores de DPOC alocados no grupo melatonina após do tratamento. N = 11

Pacientes	CVF		VEF ₁		VEF ₁ /CVF
	(l)	(% pred)	(l)	(% pred)	(%)
A.F.A.	2,41	67,89	1,55	53,63	64,32
C.R.B.O.	3,37	125,75	2,13	92,21	63,20
F.A.F.	2,45	71,85	0,97	36,19	39,59
F.A.L.	1,86	76,54	0,93	48,69	50,00
F.M.C.S.	2,45	89,42	1,57	67,97	64,08
J.A.C.	2,37	86,18	0,98	44,14	41,35
J.F.L.	3,29	94,00	1,95	68,66	59,27
J.F.S.	2,09	55,44	0,94	30,42	44,98
J.P.R.	3,26	91,32	2,00	71,17	61,35
M.C.M.N.	1,75	86,21	1,14	73,08	65,14
O.P.S.	2,25	68,60	0,98	38,74	43,56
Média	2,50	83,02	1,38	56,81	54,26
Desvio padrão	0,6	18,5	0,5	19,2	10,3

CVF – Capacidade Vital Forçada

VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

L – Litros

Pred – Predito

Tabela 21– Dados individuais de função pulmonar para pacientes portadores de DPOC alocados no grupo placebo após o período de tratamento. N = 13

Pacientes	CVF		VEF ₁		VEF ₁ /CVF
	(l)	(% pred)	(l)	(% pred)	(%)
A.F.M.	1,77	48,23	0,63	21,95	35,59
F.A.C.	1,97	52,39	0,62	20,46	31,47
F.C.R.	2,83	76,90	1,26	45,00	44,52
F.I.F.	1,94	74,05	1,05	49,07	54,12
L.C.de L.	1,18	56,19	0,74	43,53	62,71
L.C.L.	1,51	67,11	0,88	48,89	58,28
L.G. de L.	2,74	84,05	1,52	60,56	55,47
L.G.L.	2,98	81,20	1,50	50,51	50,34
L.M.F.	3,52	95,39	2,42	83,74	68,75
L.R.N.	2,79	97,89	1,74	74,04	62,37
M.N.L.L.	1,30	66,33	0,76	48,10	58,46
M.S.P.	1,41	65,58	0,78	44,57	55,32
R.M.S.	2,39	66,02	1,22	44,36	51,05
Média	2,18	71,64	1,16	48,83	52,96
Desvio padrão	0,7	15,3	0,5	17,3	10,6

CVF – Capacidade Vital Forçada

VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

L – Litros

Pred – Predito

Tabela 22– Resultado da avaliação da qualidade de vida através do Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida em 12 portadores de DPOC alocados no grupo melatonina antes do tratamento.

Pacientes	SGRQ %	Sintomas %	Atividade %	Impacto %
A.F.A.	1,46	8,80	0,00	0,00
C.R.B.O.	57,69	33,31	74,69	55,61
F.A.F.	56,89	49,06	68,18	52,89
F.A.L.	42,78	68,29	56,93	26,72
F.M.C.S.	45,79	32,00	56,32	44,10
J.A.C.	36,68	39,25	73,82	14,67
J.F.L.	37,65	59,14	35,75	32,01
J.F.S.	62,50	47,82	75,36	59,75
J.P.R.	41,55	61,71	56,01	26,99
M.C.M.N.	72,98	54,16	93,27	67,28
O.P.S.	9,51	13,10	17,32	3,93
Z.F.S.	20,69	39,65	12,45	19,46
Média	40,51	42,19	51,67	33,62
Desvio padrão	21,4	18,4	29,1	22,2

SGRQ - Questionário Respiratório do Hospital Saint George

Tabela 23– Resultado da avaliação da qualidade de vida através do Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida em 13 portadores de DPOC alocados no grupo placebo antes do tratamento.

Pacientes	SGRQ %	Sintomas %	Atividade %	Impacto %
A.F.M.	64,71	78,63	68,70	58,09
F.A.C.	51,65	42,61	79,52	38,57
F.C.R.	61,52	70,84	68,70	54,50
F.I.F.	51,58	31,35	60,26	52,95
L.C.de L.	32,02	57,89	36,36	21,45
L.C.L.	39,27	57,89	67,96	17,06
L.G. de L.	40,61	83,43	19,40	39,32
L.G.L.	57,42	73,37	56,07	53,21
L.M.F.	12,18	25,78	5,25	11,88
L.R.N.	34,76	9,54	30,36	45,16
M.N.L.L.	65,98	35,23	87,83	63,14
M.S.P.	54,64	41,54	67,11	51,63
R.M.S.	14,80	51,00	11,16	5,56
Média	44,70	50,70	50,67	39,42
Desvio padrão	17,7	22,3	27,0	19,2

SGRQ - Questionário Respiratório do Hospital Saint George.

Tabela 24– Resultado da avaliação da qualidade de vida através do Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida em 12 portadores de DPOC alocados no grupo melatonina após o tratamento.

Pacientes	SGRQ %	Sintomas %	Atividade %	Impacto %
A.F.A.	1,46	8,80	0,00	0,00
C.R.B.O.	62,43	49,68	67,20	63,69
F.A.F.	30,78	28,80	35,07	28,95
F.A.L.	33,80	44,47	68,87	10,44
F.M.C.S.	47,65	25,19	60,27	47,47
J.A.C.	27,40	43,83	42,36	13,71
J.F.L.	42,86	12,17	60,47	42,42
J.F.S.	58,04	48,80	59,46	60,12
J.P.R.	32,97	30,64	48,50	24,83
M.C.M.N.	61,39	39,41	92,51	50,50
O.P.S.	15,18	31,98	11,90	11,79
Z.F.S.	57,71	69,22	79,67	41,57
Média	39,30	36,08	52,19	32,96
Desvio padrão	19,3	16,8	26,7	21,0

SGRQ - Questionário Respiratório do Hospital Saint George.

Tabela 25– Resultado da avaliação da qualidade de vida através do Questionário Respiratório do Hospital Saint George de Qualidade de Vida em 13 portadores de DPOC alocados no grupo placebo após o tratamento.

Pacientes	SGRQ %	Sintomas %	Atividade %	Impacto %
A.F.M.	66,46	61,62	79,79	60,37
F.A.C.	57,73	64,02	79,82	43,16
F.C.R.	70,90	66,19	73,80	70,71
F.I.F.	43,28	36,14	66,19	32,44
L.C.de L.	21,37	37,57	17,76	18,36
L.C.L.	34,38	47,50	54,42	18,84
L.G. de L.	34,98	76,50	29,21	25,29
L.G.L.	46,76	38,84	62,03	40,51
L.M.F.	0,87	0,00	0,00	1,63
L.R.N.	30,90	13,16	7,49	49,82
M.N.L.L.	59,12	38,82	67,41	60,74
M.S.P.	62,60	42,10	67,98	65,94
R.M.S.	18,44	43,82	23,30	7,72
Média	42,14	43,56	48,40	38,12
Desvio padrão	21,1	21,0	28,6	22,8

SGRQ - Questionário Respiratório do Hospital Saint George.