

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

FRANCINEIDE LIMA CAMPOS

**ESTUDO DOS EFEITOS DA MELATONINA SOBRE A FUNÇÃO
PULMONAR E A QUALIDADE DO SONO NA ASMA**

FORTALEZA

2004

FRANCINEIDE LIMA CAMPOS

**ESTUDO DOS EFEITOS DA MELATONINA SOBRE A FUNÇÃO
PULMONAR E A QUALIDADE DO SONO NA ASMA**

Dissertação submetida ao Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre.

Orientador:

Pedro Felipe Carvalhede de Bruin

FORTALEZA

2004

C186e

Campos, Francineide Lima

Estudo dos efeitos da melatonina sobre a função pulmonar e a qualidade sono na asma/ Francineide Lima Campos. – 2004.

108 f.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará,
Fortaleza, 2004.

1. Asma. 2. Melatonina. 3. Sono. I. Título.

CDD: 616.238

FRANCINEIDE LIMA CAMPOS

**ESTUDO DOS EFEITOS DA MELATONINA SOBRE A FUNÇÃO
PULMONAR E A QUALIDADE DO SONO NA ASMA**

Mestrado em Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal do Ceará

Aprovada em: 12/07/2004

Banca Examinadora:

Pedro Felipe Carvalhede Bruin
Doutor

Veralice Meireles Sales de Bruin
Doutora

Valéria Goes Ferreira Pinheiro
Doutora

Dedico este trabalho:

A Deus, minha força, meu refúgio.

Ao meu esposo, Rogério, companheiro leal de todas as horas.

À minha filha Emanuela, razão da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me guia em todos os momentos.

Ao meu esposo, Rogério, e à minha filha, Emanuela, por me dedicarem tanto amor, carinho e compreensão e por fazerem parte da minha vida.

Ao meu pai, Pedro, *in memoriam* e à minha mãe, Maria José, por tudo que me ensinaram.

Às minhas irmãs, pelo apoio em todas as horas.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhede de Bruin, pela forma notável com que me acompanhou durante todo o estudo e por me ter destinado amizade, apoio e confiança.

À coordenadora do Curso, Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho, pela determinação na criação do Mestrado em Ciências Farmacêuticas e por sua dedicação na condução do mesmo.

Ao acadêmico Francisco Pereira da Silva Júnior, por seu empenho e valiosa contribuição em todas as etapas deste trabalho.

Aos colegas do mestrado, pelo companheirismo e amizade compartilhados.

Ao Dr. Antônio George de Matos Cavalcante, do Hospital Universitário Walter Cantídio, e ao Dr. José Barcelos de Abreu, do Hospital de Messejana, pela colaboração no recrutamento e seleção das pacientes.

À Dra. Artuzinda Silva Serpa, farmacêutica da Farmácia Escola, pela guarda dos códigos de identificação do estudo.

À Sra. Catarina e à Sra. Raimundinha, secretárias do mestrado, pelo atendimento sempre eficiente e carinhoso.

Às pacientes que participaram do estudo, pela adesão, compromisso e seriedade demonstrados.

À direção do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará e do Hospital de Messejana por permitirem a utilização das suas instalações para o desenvolvimento do estudo.

À CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo apoio financeiro.

Aos Laboratórios Farmalab Chiesi e Glaxo Smithkline pelo fornecimento de beclometasona e salbutamol inalatório, respectivamente.

“Ao conhecimento dos homens pertence a virtude dos medicamentos, e o Altíssimo lhes deu a ciência para ser por eles honrado nas suas maravilhas. Com eles cura e mitiga a dor e o farmacêutico faz composições agradáveis, compõe unguentos saudáveis e diversifica seu trabalho de mil maneiras”.

Eclesiástico 38: 6 - 7

RESUMO

Alterações do sono são comuns na asma, dificultando o manuseio desta condição e reduzindo a qualidade de vida dos seus portadores. A melatonina (MLT) possui ação indutora do sono e apresenta baixa incidência de efeitos adversos. Existem relatos de que a MLT também possui ação sobre o tônus da musculatura lisa e exerce atividade imunomoduladora, potencialmente úteis no tratamento da asma. O objetivo principal deste estudo foi avaliar os efeitos da administração noturna da MLT sobre o sono e a função pulmonar de pacientes com asma persistente leve e moderada. O estudo foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e duração total de seis semanas. Vinte pacientes do sexo feminino foram submetidas a um período de pré-tratamento de duas semanas com beclometasona na dose de 1000 mcg/dia e salbutamol quando necessário, ambos por via inalatória. Após esse período, foram randomizadas para receber MLT na dose de 3 mg (n= 10) ou placebo (n= 10) duas horas antes do horário habitual de sono, por quatro semanas. A qualidade do sono e a sonolência diurna foram avaliadas pelo Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP) e pela Escala de Sonolência de Epworth (ESE) respectivamente, enquanto a função pulmonar foi avaliada por espirometria. Foram realizadas medidas domiciliares diurnas e noturnas do pico de fluxo expiratório. Um registro diário de sintomas de asma e de uso de broncodilatador inalatório foi mantido durante todo o período. Após a fase de tratamento, a qualidade do sono, a sonolência diurna e a função pulmonar foram reavaliadas. Os resultados demonstram que o grupo que utilizou a MLT, ao contrário do grupo placebo, apresentou melhora da qualidade subjetiva do sono (p= 0,034), da latência do sono (p= 0,031), da duração do sono (p= 0,034), dos distúrbios do sono (p= 0,034), das disfunções diurnas (p= 0,025) e do grau de sonolência diurna subjetiva (p= 0,028). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada nos sintomas de asma, no uso de broncodilatador para alívio de sintomas e nas medidas

diárias de PFE entre os grupos MLT e placebo. Em conclusão, a MLT melhora a qualidade do sono e reduz a sonolência diurna em pacientes com asma persistente leve e moderada, sem produzir efeitos detectáveis sobre sintomas ou sobre a função pulmonar. Estudos adicionais sobre os efeitos a longo prazo da MLT na inflamação das vias aéreas e na hiper-responsividade brônquica, são necessários antes que esta substância possa ser recomendada com segurança em pacientes asmáticos.

Palavras-Chaves: Melatonina; sono; asma

ABSTRACT

Study of effects of Melatonin on pulmonary function and quality of sleep in asthma

Disturbed sleep is common in asthma and impairs quality of life in these patients. Melatonin has sleep-inducing activity and reportedly affects smooth muscle tone and inflammation. The aim of this study was to evaluate the effect of melatonin on sleep in female patients with stable mild and moderate asthma. Twenty consecutive patients were recruited into the study. After a two-week run-in period, they were randomized to receive melatonin 3 mg (n= 10) or placebo for four weeks. Sleep quality and daytime somnolence were assessed by the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale, respectively. Pulmonary function was assessed by spirometry. Use of relief medication, asthma symptoms and morning and evening peak expiratory flow rate (PEFR) were recorded daily. Melatonin treatment, but not placebo, significantly improved subjective quality of sleep ($p = 0,034$), sleep latency ($p = 0.031$), sleep duration ($p = 0,034$), sleep disturbances ($p = 0,034$), daytime dysfunction ($p = 0,025$) and subjective daytime somnolence ($p = 0,028$). No significant difference in asthma symptoms, use of relief medication and daily PEFR was found between the two groups. We conclude that melatonin can improve sleep in patients with asthma without significantly affecting pulmonary function or asthma symptoms. Further studies looking into long-term effects of melatonin on airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness are needed before melatonin can be safely recommended in asthmatic patients.

Key-words: Melatonin; sleep; asthma

LISTA DE ABREVIATURAS

CPAP – Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas

CVF – Capacidade Vital Forçada

d.C – Depois de Cristo

DP – Desvio Padrão

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ECP – Proteína Catiônica Eosinofílica

ESE – Escala de Sonolência de Epworth

FEF_{25-75%} - Fluxo Expiratório Forçado médio entre 25 a 75% da curva de CVF

GM-CSF – Fator de estimulação de colônias de granulócitos e macrófagos

5-HT – 5 – Hidroxitriptamina ou serotonina

HUWC/UFC – Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará

IgE – Imunoglobulina E

IMC – Índice de Massa Corpórea

iNOS – Sintase do Óxido Nítrico Induzida

IQSP – Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

ISAAC – Estudo Internacional de Asma e Alergia em Crianças

KCl – Cloreto de Potássio

MBP – Proteína Básica Principal

MLT – Melatonina

NF- κ B – Fator nuclear kapa B

PAF – Fator de Ativação Plaquetário

PFE – Pico de Fluxo Expiratório

PGD₂ – Prostaglandina D₂

SNC – Sistema Nervoso Central

Sono REM – Sono de Movimentos Oculares Rápidos

Sono NREM – Sono Não-REM

SUS – Sistema Único de Saúde

TGF – Fator de Crescimento Tecidual

TNF – Fator de Necrose Tumoral

VEF_1 – Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

VEF_1 / CVF – Relação entre Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e a Capacidade Vital Forçada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Melatonina.....	14
1.1.1 Secreção e metabolismo.	15
1.1.2 Farmacocinética.....	17
1.1.3 Melatonina e inflamação	17
1.1.4 Melatonina e tônus muscular	20
1.1.5 Melatonina e ciclo sono-vigília	21
1.2 Asma	22
1.2.1 Epidemiologia	23
1.2.2 Patogênese	24
1.2.3 Diagnóstico e classificação	25
<i>1.2.3.1 Asma Intermitente</i>	<i>25</i>
<i>1.2.3.2 Asma Persistente Leve</i>	<i>26</i>
<i>1.2.3.3 Asma Persistente Moderada.....</i>	<i>26</i>
<i>1.2.3.4 Asma Persistente Grave.....</i>	<i>27</i>
1.2.4 Manejo	27
1.2.5 Alterações do sono na asma	28
2 JUSTIFICATIVA	31
3 OBJETIVOS	32
3.1 Objetivo Geral	32
3.2 Objetivos Específicos.....	32
4 METODOLOGIA.....	33
4.1 Desenho do Estudo	33
4.2 Local do Estudo	33
4.3 Descrição da Amostra	33
4.3.1 Critérios de inclusão.....	34
4.3.2 Critérios de exclusão	34
4.3.3 Critérios para retirada do estudo	35
4.4 Medicamentos utilizados no estudo	35

4.5 Medidas Realizadas	36
4.5.1 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP)	36
4.5.2 Escala de Sonolência de Epworth (ESE)	36
4.5.3 Espirometria	37
4.5.4 Medidas domiciliares de pico de fluxo expiratório.....	37
4.6 Protocolo Experimental	38
4.7 Análise Estatística.....	39
4.7.1 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP)	39
4.7.2 Escala de Sonolência de Epworth (ESE)	39
4.7.3 Provas de Função Pulmonar.....	40
4.7.4 Medidas Domiciliares de PFE	40
4.7.5 Sintomas diurnos e noturnos de asma	40
4.7.6 Uso de Beta ₂ Agonista	41
4.8 Aspectos Éticos	41
5 RESULTADOS	42
5.1 Características Gerais das Pacientes	42
5.2 Qualidade do Sono e Grau de Sonolência Diurna	43
5.3 Avaliação Funcional Pulmonar.	48
5.4 Medida Domiciliar do Pico de Fluxo Expiratório Diurno e Noturno..	51
5.5 Sintomas Diurnos e Noturnos de Asma e Uso de Beta₂- Agonista	54
5.6 Efeitos Adversos.....	58
6 DISCUSSÃO.	59
7 CONCLUSÕES.....	64
REFERÊNCIAS	65
ANEXOS	74

1 INTRODUÇÃO

1.1 Melatonina

A melatonina (MLT) é o principal produto da glândula pineal. Esta glândula, uma pequena estrutura situada entre os hemisférios cerebrais, à frente do cerebelo, foi primeiramente mencionada nos escritos de Galeno (130 – 200 d. C.), que lhe atribuiu a função de regular o fluxo do “pneuma” ou espírito, através do 3º e 4º ventrículos. Descartes, em 1662, propôs que a glândula pineal estivesse relacionada aos movimentos do corpo, sendo estimulada através da retina.

No final do século XIX, Heubner e Marburg demonstraram que a glândula pineal está envolvida na função reprodutora. Em 1917, McCord e Allen observaram que o extrato da glândula pineal de bovinos era capaz de provocar o clareamento da pele de anfíbios, podendo ser considerado o primeiro relato de atividade biológica da MLT. Em 1958, Lerner e colaboradores concluíram que células pigmentares presentes na pele de anfíbios, denominadas melanóforos, foram responsáveis pela alteração na cor da pele desses animais em resposta a variação da luminosidade ambiental e que esse mecanismo era de origem central. Esses pesquisadores conseguiram isolar da pineal de ovinos alguns microgramas de um material puro, N-acetil-5-metoxitriptamina, o qual denominaram melatonina. (SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003).

Estudos histológicos da glândula pineal revelam a presença de um tipo celular específico, denominado pinealócito, cuja função é traduzir as informações do ciclo claro-escuro ambiental. Embora não desempenhe as mesmas funções em todas as espécies, nos vertebrados a MLT é capaz de promover e manter o sono. (ZHDANOVA, 1998).

Receptores de MLT foram evidenciados em estruturas tão diversas quanto a *pars distalis* da glândula pituitária, hipotálamo, paredes das artérias de ratos e primatas, retina, plaquetas, linfócitos, próstata, espermatozóides, células granulosas ovarianas e fígado. (CAGNACCI, 1996). Três receptores de MLT foram clonados: MT_1 , MT_2 e MT_3 . MT_1 e MT_2 pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G e MT_3 à família de enzimas quinona-redutase. Recentemente, foi demonstrada a existência de uma proteína semelhante a quinona-redutase humana em vários tecidos e órgãos, inclusive pulmão, de diversas espécies animais. (WITT-ENDERBY et al., 2003).

1.1.1 Secreção e metabolismo

A produção e a secreção da MLT são mediadas pelas fibras nervosas pós-ganglionares da retina, que captam a informação do ciclo claro-escuro ambiental, transmitindo-a, através do trato retinohipotalâmico, para o núcleo supraquiasmático no tálamo, daí para o gânglio cervical superior e, finalmente, para a glândula pineal. (BRZEZINSKI, 1997).

O aminoácido L-triptofano é o precursor da MLT. Na glândula pineal, este aminoácido é convertido a serotonina (5-HT) que, por sua vez, transforma-se em MLT através de duas etapas bioquímicas. A primeira envolve uma acetilação da serotonina, catalisada pela enzima N-acetiltransferase, tornando-a N-acetilserotonina. A segunda etapa é uma metilação catalisada pela hidroxindol-O-metiltransferase, convertendo-a em N-acetil-5-metoxitriptamina ou MLT.

Não há indício de armazenamento da MLT na glândula pineal, ou seja, toda MLT produzida é, automaticamente, liberada na corrente sanguínea e/ou no líquido. Sua inativação

ocorre no fígado, onde é convertida a 6-hidroxi melatonina, cuja maior parte é excretada nas fezes e na urina como 6-sulfatoxi melatonina. A produção de MLT é suprimida na presença de luz. (ZHDANOVA, 1998).

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).

A ocorrência de declínio na produção de MLT secundário ao envelhecimento permanece controversa. Embora níveis reduzidos de MLT tenham sido relatados por alguns autores (OHASHI et al., 1997; FERRARI et al., 1995; REITER et al., 1995; WALDHAUSER et al., 1988), estudo com controle rigoroso de fatores reconhecidamente capazes de alterar os níveis de MLT, tais como, iluminação ambiental, uso de medicamentos ou drogas do tipo álcool, nicotina e cafeína, demonstrou que a maioria das pessoas idosas saudáveis apresenta concentrações plasmáticas de MLT comparáveis às de adultos jovens. (ZEITZER et al., 1999). Não foi observada redução dos níveis de MLT em portadores de insônia entre 55 e 80 anos. (LUSHINGTON et al., 1999).

Em mulheres normais, não foi relatada variação circadiana importante dos níveis de MLT durante o ciclo menstrual. (BRZEZINSKI et al., 1988). No período pós-menopausa, observou-se que pacientes asmáticas tratadas com glicocorticóides exibem secreção circadiana reduzida de MLT, conseqüente a diminuição da secreção noturna. A terapia de reposição hormonal com 17-beta-estradiol e acetato de medroxiprogesterona, reduz a secreção diária de MLT tanto em mulheres asmáticas quanto normais. (KOS-KUDLA et al., 2002).

1.1.2 Farmacocinética

Existem poucos estudos de biodisponibilidade da MLT. Sabe-se que ela é completamente absorvida no trato gastrointestinal. (LANE; MOSS, 1985). O seu pico plasmático ocorre 60 minutos após sua administração oral. (GEOFFRIAU et al., 1998). Nas doses orais comumente utilizadas (2 a 4 mg) apenas 15% atinge o sistema circulatório. (DEMURO et al., 2000). Isso, provavelmente, é uma consequência do metabolismo hepático de primeira passagem, o qual converte a MLT em 6-sulfatoximelatonina antes que ela atinja a circulação sistêmica. (DI et al., 1997).

A MLT vem sendo utilizada com sucesso em distúrbios do sono vinculados a alterações do ritmo circadiano como síndrome de atraso da fase do sono, insônia da deficiência visual, trabalhos em turnos e insônia em idosos. A administração de uma única dose de MLT pode ser suficiente para promover e manter o sono. (ZHDANOVA, 1998).

Embora existam poucos estudos, a administração de MLT a indivíduos normais parece ser isenta de efeitos adversos significativos. (SEABRA et al., 2000).

1.1.3 Melatonina e inflamação

São numerosas as evidências de uma ação da MLT na inflamação. Em primeiro lugar, essa 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. (REITER et al., 2000).

No modelo de inflamação da pata do rato induzido por plasma ativado por zimosan, a MLT é capaz de inibir o edema e, conseqüentemente, prevenir a resposta inflamatória. Paralelamente, a MLT impede a infiltração neutrofílica e a peroxidação de lipídios, bem como, reduz a formação de nitrato, nitrito e peroxinitrito. (COSTANTINO et al., 1998).

Na inflamação experimentalmente induzida por carragenina, a administração sistêmica de MLT exerce efeito antiinflamatório comparável ao da indometacina e do rofecoxib, além de possuir propriedades analgésicas. (EL-SHENAWY et al., 2002). Estudo realizado em roedores sugere que a MLT pode estar envolvida na modulação da analgesia produzida pela morfina e que ela é capaz de gerar uma resposta analgésica dose-dependente. (LAKIN et al., 1981). Ainda não está esclarecido qual o local e o mecanismo específico através do qual a MLT produz efeitos analgésicos. Evidências experimentais de que esse efeito pode ser antagonizado pela naloxona sugerem que o SNC possa ser o principal local para a MLT efetuar essa ação. (YU et al., 2000).

Tem sido proposto que a MLT pode ser útil como agente farmacológico na prevenção e tratamento de doenças onde a formação de radicais livres é um fator patogênico. (BILICI; AKPINAR; KIZILTUNC, 2002). A produção exagerada de espécies reativas de oxigênio ou nitrogênio colabora para a resposta inflamatória aguda. A MLT, por ser uma substância de fácil penetração na membrana biológica e um potente varredor de radicais livres, poderia ser útil no tratamento de condições associadas à inflamação local ou sistêmica. (CUZZOCREA; REITER, 2001; GILAD et al., 1997). Apesar da vitamina E ser considerada o principal antioxidante solúvel em lipídios, a MLT mostra-se mais eficiente do que esta vitamina na varredura de radicais peroxila. (PIERI et al., 1994).

Dados clínicos de portadores de asma induzida por aspirina indicam que tais pacientes apresentam uma diminuição na produção diária de MLT. Especula-se que esta redução nos níveis de MLT possa levar a uma maior agregação plaquetária, com posterior ativação destas células, bem como, a uma elevação na produção de leucotrienos e de óxido nítrico. (EVSYUKOVA, 2002).

A forma induzida da sintase do óxido nítrico (iNOS), responsável pela produção de óxido nítrico na inflamação, tem expressão predominante na via aérea asmática e pode conduzir ao dano epitelial pelo óxido nítrico observado nessa doença. (HAMID et al., 1993). A MLT inibe a expressão da iNOS, provavelmente, promovendo uma inibição do fator nuclear kapa B (NF - κ B). (GILAD et al., 1998). O NF - κ B é um importante fator de transcrição nas doenças inflamatórias crônicas, tais como a asma, e sua ativação leva a um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias e de enzimas que geram mediadores inflamatórios, imunorreceptores e moléculas de adesão. (BARNES; KARIN, 1997). Estes achados são relevantes, de vez que os glicocorticóides, a pedra fundamental do manuseio da asma, parecem agir através da inibição do NF - κ B. (BARNES; ADCOCK, 1993). Recentemente, foi relatado que a MLT é capaz de inibir parcialmente a expressão de NF - κ B e reduzir a atividade da iNOS no tecido pulmonar num modelo experimental de asma em ratos. (WANG; CHEN; XU, 2004). Por outro lado, foi descrito que a produção de citocinas por células mononucleares extraídas de pacientes com e sem asma noturna pode ser aumentada pela estimulação *in vitro* destas células com MLT. (SUTHERLAND et al., 2002). Novos estudos se fazem necessários para permitir uma interpretação adequada destes fatos.

1.1.4 Melatonina e tônus muscular

A MLT exerce uma ação sobre o tônus da musculatura lisa que depende do tecido e da espécie investigada. No músculo liso do íleo de ratos, a MLT antagoniza a contração induzida por carbacol e KCl. (REYES-VÁZQUEZ et al., 1997). No músculo liso da aorta torácica, artéria ilíaca e artéria renal de coelhos, a MLT inibe a contração induzida pela serotonina. (SATAKE; SHIBATA; TAKAGI, 1986).

Contrariamente, a MLT induz contração na porção proximal do cólon de cobaias. (LUCHELLI; SANTAGOSTINO-BARBONE; TONINI, 1997). Na artéria cerebral média de ratos, promove inibição dos canais de potássio, levando a vasoconstrição. (GEARY; KRAUSE; DUCKLES, 1997). Na artéria caudal de ratos, embora não exerça ação direta (MONROE; WATTS, 1998) a MLT potencializa a contração induzida por norepinefrina. (KRAUSE; BARRIOS; DUCKLES, 1995). Neste mesmo tecido, foi descrita ainda uma resposta bifásica: potencialização da ação contrátil da fenilefrina em concentrações de MLT até 10^{-7} M e, acima desta concentração, relaxamento. (DOOLEN et al., 1998). No músculo liso do canal deferente de ratos, a presença de MLT é necessária para a expressão e modulação da ritmicidade na contração máxima induzida pela acetilcolina. (CARNEIRO; CIPOLLA-NETO; MARKUS, 1991). Na aorta torácica e na artéria mesentérica de ratos, a MLT não produz um efeito direto. (MONROE; WATTS, 1998).

No músculo liso da aorta humana, a MLT não antagoniza a vasodilatação produzida pelo estradiol. (MÜCK et al., 1996). Tem-se especulado que a relativa carência de MLT da primeira semana até o terceiro mês de vida possa estar envolvida na gênese das cólicas noturnas do recém-nascido. (WEISSBLUTH; WEISSBLUTH, 1992).

Em relação ao 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).

1.1.5 Melatonina e ciclo sono-vigília

A regulação do ciclo sono-vigília 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 do sono nos períodos anteriores de sono. (BORBÉLY; ACHERMANN, 2000; CZEISLER; KHALSA, 2000).

A MLT é considerada o transdutor neuroendócrino do ciclo claro-escuro. Sua secreção ocorre primariamente na ausência de luz, em estreita correlação temporal com o componente circadiano da tendência ao sono. (CZEISLER; CAJOCHEN; TUREK, 2000).

Existem consideráveis evidências de que a administração de MLT tem efeito indutor de sono e de que ela é capaz de modificar ritmos biológicos, dentre os quais, o ciclo sono-vigília. A administração prolongada de MLT em portadores de deficiência visual permite sincronizar o ritmo sono-vigília ao período de 24 horas. (SKENE; LOCKLEY; ARENDT, 1999). Em

portadores de DPOC e pneumonia, internados em unidade de tratamento intensivo, submetidos à 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 ação hipnótica da MLT tem sido examinada por vários autores. Os grupos estudados, em sua maioria, foram compostos por jovens saudáveis ou portadores de insônia. Efeitos hipnóticos consistentes foram observados, especialmente, nos casos em que a MLT foi administrada no período diurno, embora tenham sido considerados menos proeminentes que os obtidos com medicamentos convencionalmente utilizados, tais como, benzodiazepínicos. (CAJOCHEN; KRÄUCHI; WIRZ-JUSTICE, 1997; DAWSON; ENCEL, 1993; JAMES et al., 1987; LAVIE, 1997; NAVE et al., 1996; SACK et al., 1997; WALDHAUSER; SALETU; TRINCHARD-LUGAN, 1990).

Estudos voltados para os efeitos da administração de MLT exógena sobre a estrutura do sono, em sua maioria, têm demonstrado uma ausência de efeito ou aumento do sono REM e uma redução do sono de ondas lentas (NREM 3 e 4). (CAJOCHEN; KRÄUCHI; WIRZ-JUSTICE, 1997; CAJOCHEN et al., 1998; HUGHES; BADIA, 1997).

1.2 Asma

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada pela presença de hiper-responsividade brônquica a vários estímulos, capazes de induzir limitação ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento. Clinicamente, os indivíduos asmáticos costumam apresentar episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, principalmente, à noite ou pela manhã ao acordar. A asma é causa importante de restrição de

atividades físicas, de absenteísmo escolar e no trabalho, de baixa qualidade de vida, de internação hospitalar e de mortalidade. (CONSENSO..., 2002).

1.2.1 Epidemiologia

Um significativo percentual da população humana, em todas as faixas etárias, sofre de asma. As taxas de prevalência nos inquéritos realizados costumam revelar, no entanto, ampla variação entre os diversos países. (LEUNG; HO, 1994) e mesmo entre regiões distintas de um mesmo país. (ANDERSON et al., 1986; STRACHAN; GOLDING; ANDERSON, 1990; ISTÚRIZ et al., 1990; VON MUTIUS et al., 1994).

No Brasil, ainda são insuficientes os estudos sobre a epidemiologia da asma. Dados do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, referentes a algumas cidades brasileiras, revelam uma prevalência cumulativa média de 20%. (SOLÉ et al., 2001). Na cidade de Fortaleza, inquérito envolvendo 2339 crianças na faixa etária de 12 a 14 anos, revelou que 15,8% possuem diagnóstico médico de asma. (CAVALCANTE, 1998). A asma foi responsável por uma média anual de 2050 mortes em nosso país, no período de 1980 a 1996, em sua maioria, concentradas na região sudeste. (CAMPOS, 2000). Estima-se que 350.000 internações ocorram anualmente devido à asma, sendo esta a quarta causa de hospitalização pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os custos relacionados à doença alcançaram cerca de 76 milhões de reais no ano de 1996. (CONSENSO..., 2002).

Uma elevação nos índices de morbidade e mortalidade por asma tem sido relatada em todo o mundo, inclusive nos países desenvolvidos, nas últimas décadas. (NAKAMURA; LABARTHE, 1994; LANG; POLANSKY, 1994). Novos critérios para o diagnóstico de asma e

mudanças ocorridas no Código Internacional de Doenças podem estar contribuindo para a elevação das taxas. (WEISS; GERGEN; WAGENER, 1993).

1.2.2 Patogênese

Um dos aspectos principais a ser considerado na patogênese da asma é a inflamação, presente mesmo nas formas leves da doença. Em síntese, sabe-se que após a inalação de um antígeno, ocorre a produção de IgE específica que se liga aos mastócitos presentes nas vias aéreas. Com uma re-exposição, a interação antígeno – anticorpo sobre a superfície dos mastócitos conduz à liberação de mediadores pró-inflamatórios, tais como: histamina, triptase, prostaglandina D₂ (PGD₂), leucotrieno C₄ e fator de ativação plaquetário (PAF). Estes, por sua vez, provocam contração do músculo liso das vias aéreas, hiper-secreção de muco e vasodilatação, caracterizando assim, a chamada reação de fase imediata. (BOUSHEY, 2003; BOUSQUET et al., 2000). De quatro a seis horas após essa reação imediata, uma reação denominada de fase tardia pode se desenvolver como resultado da síntese e liberação de diversas citocinas produzidas a partir de células residentes nas vias aéreas, tais como: mastócitos, macrófagos e células epiteliais. Estas citocinas, dentre as quais podemos citar as interleucinas 4 e 5, o fator de estimulação de colônias de granulócitos – macrófagos (GM-CSF), o Fator De Necrose Tumoral (TNF) e o Fator De Crescimento Tecidual (TGF), são responsáveis pelo recrutamento de novos tipos celulares, dentre os quais destacam-se os eosinófilos e neutrófilos. Diversas substâncias pró-inflamatórias, incluindo, a Proteína Catiônica Eosinofílica (ECP), a Proteína Básica Principal (MBP), proteases e Fator de Ativação Plaquetário (PAF), participam nesta segunda etapa do processo inflamatório, sendo capazes de provocar edema, hipersecreção de muco, contração do músculo liso e aumento da reatividade das vias aéreas. (BUSSE;

LEMANSKE, 2001). Merecem destaque os produtos dos eosinófilos, principais responsáveis pela descamação epitelial e lesão tecidual, conduzindo a um remodelamento das vias aéreas. (BOUSHEY, 2003).

1.2.3 Diagnóstico e classificação

O diagnóstico de asma costuma ser estabelecido a partir dos seguintes pontos básicos: presença de sintomas de obstrução ao fluxo aéreo, de caráter episódico; dispnéia, aperto no peito, tosse e sibilância, principalmente à noite ou ao acordar; reversibilidade, pelo menos parcial, da obstrução e exclusão de hipóteses diagnósticas alternativas.

Com a finalidade de uniformizar protocolos e condutas, o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma recomenda que os portadores de asma sejam classificados com base em critérios clínicos de gravidade e de função pulmonar, de acordo com as seguintes categorias:

1.2.3.1 Asma Intermitente

Os sintomas ocorrem com uma frequência menor ou igual a uma vez por semana. Em geral, o indivíduo desempenha suas atividades normalmente, faltando ocasionalmente ao trabalho ou à escola. As crises são ocasionais, leves e controladas com broncodilatadores, sem idas a serviços de emergência. Os sintomas noturnos são raros, ocorrendo numa frequência igual ou menor a duas vezes por mês. O Pico de Fluxo Expiratório (PFE) e o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁) pré-broncodilatador são superiores a 80% dos valores previstos. O uso de broncodilatador para alívio de crises é menor ou igual a uma vez por semana.

1.2.3.2 Asma Persistente Leve

Os sintomas ocorrem com uma frequência maior ou igual a uma vez por semana e menor que uma vez por dia. As crises podem limitar as atividades, não permitindo realizar grandes esforços, podendo ocorrer faltas ocasionais ao trabalho ou à escola. Mesmo sendo não frequentes, algumas crises necessitam de corticosteróides sistêmicos para cessar. Os sintomas noturnos são ocasionais, ocorrendo com uma frequência maior que duas vezes por mês e menor ou igual a uma vez por semana. O número de vezes em que a utilização de broncodilatador para alívio é necessária é menor ou igual a duas vezes por semana. O PFE e o VEF₁ pré-broncodilatador situam-se em 80% ou mais do previsto.

1.2.3.3 Asma Persistente Moderada

Os sintomas ocorrem diariamente, prejudicando as atividades, levando a algumas faltas ao trabalho ou a escola, e podem manifestar-se após exercícios moderados. As crises são frequentes, sendo necessários passagens pela emergência, uso de corticosteróides sistêmicos ou internação. Os sintomas noturnos são comuns, ocorrendo mais de uma vez por semana. O uso de broncodilatador para alívio é maior que duas vezes por semana e menor que duas vezes por dia. As medidas de PFE e VEF₁ pré-broncodilatador ficam entre 60 a 80% do previsto.

1.2.3.4 Asma Persistente Grave

Os sintomas são diários e contínuos. As exacerbações das crises são freqüentes e graves, levando a muitas faltas ao trabalho ou escola, limitando assim as atividades diárias. Os episódios de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse podem surgir com exercícios leves, como andar no plano. Nas crises, faz-se necessário o uso de corticosteróide sistêmico e internação. Os sintomas noturnos são quase diários. Uso de broncodilatador é feito com uma freqüência maior ou igual a duas vezes por dia e o PFE e o VEF₁ pré-broncodilatador são menores que 60% do previsto.

1.2.4 Manejo

O manejo atual da asma baseia-se em três pontos principais: educação dos pacientes e seus familiares, controle ambiental e terapia medicamentosa. O conjunto desses três pontos objetiva: controlar os sintomas; evitar crises, idas a emergência e hospitalizações; manter a função pulmonar normal ou a melhor possível; reduzir os efeitos adversos da medicação; fornecer ao paciente condições de desempenhar suas atividades normalmente; contribuir para uma menor utilização de broncodilatadores para alívio e evitar a morte. (CONSENSO..., 2002).

A educação do paciente asmático pode ser realizada mais adequadamente por uma equipe multidisciplinar, onde a inserção do farmacêutico é de suma importância. Estudos têm mostrado que o acompanhamento e a orientação dos portadores de asma e seus familiares por profissionais farmacêuticos é relevante para o sucesso do tratamento e melhora a qualidade de vida do paciente. (GONZÁLEZ-MARTIN; JOO; SÁNCHEZ, 2003).

O uso racional de medicamentos é fundamental para o sucesso do manuseio da asma. Duas situações devem ser consideradas: o tratamento da crise aguda e o tratamento de manutenção. Para o alívio da crise aguda, são utilizados os medicamentos broncodilatadores, especialmente, os β_2 -agonistas com rápido início de ação, podendo ser também empregados os anti-colinérgicos e as metilxantinas. O tratamento de manutenção, por outro lado, visa diminuir a hiper-responsividade das vias aéreas e prevenir os sintomas, através do controle do processo inflamatório das vias aéreas. Os fármacos utilizados para esse fim são, principalmente, os corticosteróides inalatórios. Os corticosteróides sistêmicos e as cromonas também podem ser utilizados em situações especiais. Adicionalmente, os pacientes podem requerer tratamento de manutenção com broncodilatadores, sendo muito utilizados com essa finalidade os β_2 -agonistas de ação prolongada. Mais recentemente, os antagonistas dos leucotrienos, que possuem ação broncodilatadora e antiinflamatória, passaram a integrar o arsenal terapêutico da asma.

1.2.5 Alterações do sono na asma

As crises noturnas de asma estão presentes de forma rotineira na vida dos portadores de asma. Um inquérito realizado entre 7000 pacientes revelou que 48% acordam todas as noites devido à asma enquanto 73% afirmaram acordar pelo menos uma vez por semana. A asma noturna é potencialmente perigosa, pois muitas mortes ocorrem durante a noite e os indivíduos que apresentam maiores riscos são aqueles com queda acentuada nas taxas de pico de fluxo expiratório. (CATERRAL; SHAPIRO, 1993).

Um estudo envolvendo 1041 crianças portadoras asma leve ou moderada, observadas durante 28 dias, mostrou que 34% apresentavam despertares noturnos por causa da asma,

independentemente de idade, raça e exposição ambiental. Os resultados revelaram ainda que os despertares noturnos, mesmo nos indivíduos sem crises, podem ser um indicador de agravamento da asma. (STRUNK et al., 2002).

Portadores de asma e outras doenças respiratórias obstrutivas relatam uma ocorrência maior de alterações do sono do que a população geral. Dentre os problemas mais comumente observados nestes pacientes destacam-se dificuldade em iniciar e manter o sono e hipersonolência diurna. (KLINK; QUAN, 1987; JANSON et al., 1996). Mesmo quando clinicamente estáveis, os indivíduos asmáticos exibem um sono de má qualidade e de duração mais curta, com piora no desempenho das atividades diárias. (FITZPATRICK et al., 1991; VIR; BHAGAT; SHAH, 1997).

A broncoconstrição noturna deve ser geralmente interpretada como um sinal de controle inadequado da asma e, como tal, costuma responder a uma intensificação do tratamento convencional. (CARPENTIERE; MERINO; CASTELLO, 1983; HORN; CLARK; COCHRANE, 1984; NEAGLEY; WHITE; ZWILLICH, 1986). Farmacoterapia direcionada especificamente aos sintomas noturnos costuma ser acrescentada apenas quando o tratamento ótimo não for capaz de abolir tais manifestações. Neste caso, a escolha recai sobre os β_2 -agonistas por via inalatória. O brometo de ipratrópio não costuma produzir resultados satisfatórios nestes casos. (DOUGLAS, 2000). Foi demonstrado que o salmeterol é capaz de controlar os sintomas noturnos e a qualidade do sono na asma. (FITZPATRICK et al., 1990). O formoterol também produz melhora da função pulmonar no período noturno. (MAESEN et al., 1990).

Teofilina oral pode ser utilizada como alternativa aos β_2 -agonistas de longa duração no manuseio de pacientes com sintomas noturnos. As duas categorias de broncodilatadores não

parecem diferir quanto à sua eficácia no controle desta situação específica, embora tenha sido observada alguma vantagem em favor dos β_2 -agonistas em termos de número de despertares e melhora na qualidade de vida. (SELBY et al., 1997). Foi relatado que a administração diurna de teofilina a pessoas saudáveis produz um aumento na latência do sono, tanto em doses de 6 mg/kg quanto de 0,3 mg/kg. Por outro lado, quando administrada à noite, a teofilina prolonga a latência do sono apenas com a dose maior de 6 mg/kg. (ROEHRS et al., 1995). Este achado pode estar relacionado, pelo menos em parte, a uma menor absorção de teofilina à noite que pela manhã. (SCOTT et al., 1981). Em contraste, no médio prazo, não foi observada qualquer evidência de distúrbio do sono pela administração de teofilina em indivíduos saudáveis. (FITZPATRICK et al., 1992).

2 JUSTIFICATIVA

A asma, uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, acomete uma grande parcela da população humana, em todas as faixas etárias. Indivíduos asmáticos apresentam crises de dispnéia, sibilância, opressão torácica e tosse, particularmente, durante a noite, com graves repercussões sobre a qualidade do sono e o desempenho escolar e profissional durante o período de vigília.

A melatonina (MLT), principal produto da glândula pineal, participa da regulação do ciclo sono-vigília normal. Foi demonstrado que a administração exógena de MLT pode exercer um efeito hipnoindutor e de que ela é capaz de modificar ritmos biológicos. Evidências sugerem ainda que a MLT pode modificar favoravelmente o processo inflamatório e o tônus da musculatura lisa brônquica.

Esses efeitos, aliados à baixa incidência de reações adversas significativas, justificam a avaliação da MLT como substância adjuvante no manejo de pacientes asmáticos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

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

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar o efeito da administração oral por quatro semanas de MLT em pacientes com asma persistente leve e moderada sobre:

- A qualidade do sono
- A sonolência diurna
- A função pulmonar
- Os sintomas respiratórios

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

O estudo teve caráter duplo-cego, randomizado, com dois grupos paralelos, sem *crossover*. Todas as pacientes foram submetidas a um período de pré-tratamento de duas semanas, no qual receberam beclometasona na dose de 1000 µg ao dia e um broncodilatador β₂-agonista (salbutamol) quando necessário, ambos por via inalatória. Na fase de tratamento, com duração de quatro semanas, foi administrada MLT por via oral na dose de 3 mg. O grupo controle usou placebo, o qual foi constituído de amido. A beclometasona e o salbutamol inalatórios foram mantidos durante a fase de tratamento.

4.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado junto ao Ambulatório de Asma e ao Laboratório de Função Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC/UFC). Quatro pacientes foram recrutadas do Ambulatório de Pneumologia do Hospital de Messejana da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.

4.3 Descrição da Amostra

A amostra final foi constituída de 20 pacientes adultas, que satisfaziam os critérios de inclusão abaixo relacionados.

4.3.1 Critérios de inclusão

- Pertencer ao sexo feminino;
- Ter idade entre 18 e 65 anos;
- Possuir diagnóstico médico de asma persistente leve ou moderada, segundo classificação estabelecida pelo Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, de 2002 (CONSENSO..., 2002);
- Estar em acompanhamento médico especializado no Serviço de Pneumologia do HUWC/ UFC ou no Ambulatório de Pneumologia do Hospital de Messejana da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará;
- Ser alfabetizada;
- Assinar o termo de consentimento aprovado pelo Comitê de Ética da UFC após ser esclarecida dos objetivos e metodologia do estudo.

4.3.2 Critérios de exclusão

- Ser tabagista ou ex-tabagista;
- Ter história de infecção do trato respiratório nas últimas quatro semanas;
- Ter apresentado exacerbação do quadro de asma nas últimas quatro semanas;
- Ter sido submetida a corticoterapia sistêmica nas últimas quatro semanas;
- Ter sido hospitalizada por qualquer motivo até oito semanas antes do início do estudo
- Trabalhar em turno noturno ou rodizante;
- Estar grávida ou em período de amamentação;
- Fazer uso crônico de ansiolíticos, hipnóticos ou anti-convulsivantes;

- Ter história de abuso de álcool ou drogas;
- Ter história de distúrbio do sistema imune, diabetes mellitus, doença hepática, renal ou neuropsiquiátrica.

4.3.3 Critérios para retirada do estudo

- Manifestar desejo de não continuar no estudo por quaisquer razões;
- Apresentar exacerbação do quadro de asma que requeira internação e/ou modificação do esquema terapêutico;
- Apresentar doença intercorrente que necessite uso de medicação;
- Apresentar queixa ou qualquer efeito adverso atribuível ao uso da medicação.

4.4 Medicamentos Utilizados no Estudo

Na fase de pré-tratamento e durante toda a duração do estudo, as pacientes fizeram uso de beclometasona (1000 µg ao dia) e salbutamol, quando necessário, ambos por via inalatória. Na fase de tratamento, foi adicionada a MLT na dose de 3mg ou o placebo, ambos em cápsulas, idênticas na forma, no tamanho e na cor, administrados sempre duas horas antes do horário habitual de sono. A MLT e o placebo foram envasados pela Farmácia-Escola da UFC, responsável pela guarda dos códigos de identificação.

4.5 Medidas Realizadas

4.5.1 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP)

Trata-se de uma escala de avaliação subjetiva da qualidade do sono contendo 19 quesitos combinados 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).

4.5.2 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).

4.5.3 Espirometria

As avaliações espirométricas tiveram lugar no Laboratório de Função Pulmonar do HUWC/UFC. Os testes foram realizados utilizando aparelho da marca Vitalograph (modelo microspiro HI-601), no período matinal, sempre pelo mesmo indivíduo, devidamente treinado, seguindo os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. (DIRETRIZES..., 2002). As variáveis espirométricas analisadas foram: a Capacidade Vital Forçada (CVF), o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1), a relação entre VEF_1 e CVF (VEF_1/ CVF), o fluxo expiratório forçado médio entre 25 a 75% da curva de CVF ($FEF_{25-75\%}$) e o Pico de Fluxo Expiratório (PFE). Os resultados obtidos foram expressos em valores absolutos e em percentual do previsto, por Knudson et al. (1983).

4.5.4 Medidas domiciliares de pico de fluxo expiratório

Foram realizadas no domicílio, pelo próprio paciente, no período diurno e noturno, utilizando um medidor portátil Mini-Wright (*Clement Clarke International*). Cada paciente foi treinado individualmente pelos pesquisadores na realização da medida, seguindo orientação publicada anteriormente. (CONSENSO..., 1998). O maior valor obtido em, no mínimo, três manobras, foi considerado para análise.

A variação diurna-noturna do PFE foi calculada utilizando a seguinte fórmula:

$$\frac{PFE_{\text{noturno}} - PFE_{\text{diurno}}}{PFE_{\text{noturno}}} \times 100$$

4.6 Protocolo Experimental

As pacientes que compareceram ao ambulatório de Asma do HUWC/UFC no período de 8 de outubro de 2002 a 28 de agosto de 2003 e que preenchiam os critérios de inclusão foram solicitadas a fazer parte do estudo. A classificação da gravidade da asma foi realizada pelo médico assistente e confirmada pelos pesquisadores através de questionário padronizado. (ANEXO C).

O estudo teve a duração de seis semanas e foi dividido em duas fases: uma fase de pré-tratamento de duas semanas e uma fase de tratamento de quatro semanas. Na primeira fase, as pacientes foram orientadas a fazer uso inalatório de beclometasona na dose 1000 μ g ao dia (500 μ g pela manhã e 500 μ g à noite) e salbutamol (2 jatos de 100 μ g) quando surgissem os sintomas de broncoespasmo.

Após duas semanas, as pacientes retornavam ao ambulatório no período da manhã, onde respondiam ao IQSP e a ESE e eram submetidas a uma espirometria. Em seguida, eram sorteadas para tratamento com MLT 3 mg ou placebo, duas horas antes do horário habitual de sono. Nessa ocasião, recebiam um diário de sintomas de asma e de sono (ANEXO D) e um medidor de pico de fluxo expiratório para realizar as medidas em domicílio. Ao término do estudo, após quatro semanas, as pacientes novamente compareciam ao HUWC, onde eram re-avaliadas sua qualidade do sono, grau de sonolência diurna e função pulmonar. Durante todo o desenvolvimento do estudo, foram realizados contatos através de telefone, com frequência mínima semanal, para assegurar adesão ao protocolo, como também para tirar dúvidas das pacientes e colher informações sobre a eventual ocorrência de efeitos indesejáveis.

4.7 Análise Estatística

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). Todos os valores médios descritos vêm seguidos do respectivo desvio padrão (DP), entre parênteses.

4.7.1 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP)

O teste de Mann-Whitney foi empregado para comparação entre os grupos MLT e placebo com respeito à qualidade de sono antes do início da fase de tratamento. A significância das diferenças no escore global, assim como, no escore de cada componente de IQSP, antes e após o tratamento, foi avaliada através de teste Wilcoxon para o grupo da MLT e para o grupo placebo.

4.7.2 Escala de Sonolência de Epworth (ESE)

A comparação do grau de sonolência diurna, avaliada pela ESE, entre os grupos MLT e placebo foi realizada através do teste de Mann-Whitney. A significância da diferença no escore antes e após o tratamento para o grupo MLT e para o grupo placebo foi avaliada através de teste Wilcoxon.

4.7.3 Provas de função pulmonar

A comparação das variáveis de função pulmonar entre os grupos MLT e placebo antes do tratamento em valores absolutos, foi feita através do teste t de Student. Para os valores expressos em percentuais, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. A comparação da diferença antes e após o tratamento com MLT ou placebo foi realizada utilizando o teste t de Student para dados pareados para os valores absolutos e o teste de Wilcoxon para percentuais.

4.7.4 Medidas domiciliares de PFE

Foram obtidas médias semanais individuais para as medidas diurnas e noturnas do PFE. Os resultados médios obtidos para cada semana entre os grupos MLT e placebo foram comparados através do teste t de Student. E para a variação diurna-noturna do PFE, a comparação entre os grupos MLT e placebo foi realizada através do teste de Mann-Whitney.

4.7.5 Sintomas diurnos e noturnos de asma

Foram calculadas médias semanais individuais para ocorrência de sintomas diurnos e noturnos de asma. Os resultados médios obtidos para cada semana, entre os grupos MLT e placebo, foram comparados através do teste de Mann-Whitney.

4.7.6 Uso de Beta-2 Agonista

Médias semanais individuais para a frequência do uso de beta-2 agonista nos períodos diurnos e noturnos foram obtidas. Os resultados médios obtidos para cada semana entre os grupos MLT e placebo foram comparados através do teste t de Student.

4.8 Aspectos Éticos

Todos as pacientes assinaram termo de consentimento pós-informação. (ANEXO E). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFC (COMEPE) (ANEXO F) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Messejana. (ANEXO G).

5 RESULTADOS

5.1 Características Gerais das Pacientes

A amostra final foi composta de vinte pacientes do sexo feminino. Dez pacientes foram alocadas no grupo da MLT e dez, no grupo placebo. A idade variou de 18 a 63 anos, com média de 30,1 ($\pm 10,7$) anos, sendo que no grupo da MLT, a idade média foi de 27,8 ($\pm 6,8$) anos (TABELA 1, no ANEXO H) e no grupo placebo foi de 32,4 ($\pm 13,3$) anos (TABELA 2, no ANEXO H), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student; $p=0,355$).

O índice de massa corpórea (IMC) médio foi de 25,4 ($\pm 4,5$) kg/m^2 , com variação de 19 a 38,2 kg/m^2 . No grupo MLT, o IMC médio foi igual a 25,6 ($\pm 3,6$) kg/m^2 (TABELA 1, no ANEXO H) e no grupo placebo foi de 25,1 ($\pm 5,2$) kg/m^2 (TABELA 2, no ANEXO H), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p=0,529$).

Quanto ao nível de escolaridade, no grupo MLT uma paciente cursou parte do ensino fundamental I, uma paciente cursou parte do ensino fundamental II, uma paciente concluiu o ensino fundamental II, seis pacientes concluíram o ensino médio e uma paciente estava cursando o ensino superior. No grupo placebo, duas pacientes cursaram parcialmente o ensino fundamental II, duas pacientes concluíram o ensino fundamental II e seis concluíram o ensino médio.

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 7,8 (± 3) e para o grupo placebo foi de 8,9 (± 3), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p= 0,481$). (TABELA 12, no ANEXO H). Após o tratamento com MLT, o escore global médio do IQSP foi de 3,9 ($\pm 1,5$), com melhora significativa em relação ao escore médio pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p= 0,008$). Após o tratamento com placebo, o escore global médio do IQSP foi 7 ($\pm 3,2$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p= 0,054$). (TABELA 14, no ANEXO H).

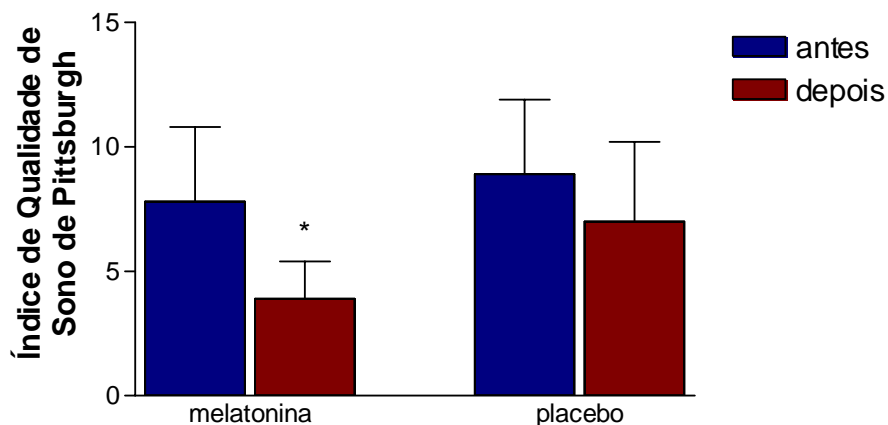


Gráfico 1 - A administração de melatonina 3 mg, por via oral, durante quatro semanas, produziu melhora da qualidade subjetiva do sono, avaliada através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, em portadoras de asma persistente leve e moderada ($n= 10$), ao contrário do observado no grupo placebo ($n=10$).

O escore médio do componente qualidade subjetiva do sono do IQSP, antes do tratamento, para o grupo MLT foi de 1,4 ($\pm 0,8$) e para o grupo placebo foi 1,4 ($\pm 0,6$), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p= 0,971$). (TABELA 12, no ANEXO H). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um escore médio de qualidade subjetiva do sono igual a 0,8 ($\pm 0,4$), evidenciando melhora estatisticamente

significante em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p= 0,034$). O escore médio deste componente após tratamento com placebo, foi igual a 1 ($\pm 0,4$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p= 0,194$). (TABELA 14, no ANEXO H).

Para o componente latência do sono do IQSP, o escore médio, antes do tratamento, para o grupo MLT foi 2 ($\pm 1,1$) e para o grupo placebo foi 2,1 ($\pm 1,2$), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p= 0,853$). (TABELA 12, no ANEXO H). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um escore médio de latência do sono igual a 1,1 ($\pm 0,9$), demonstrando melhora estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p= 0,031$). O escore médio deste componente após tratamento com placebo, foi igual a 1,5 ($\pm 1,1$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p= 0,167$). (TABELA 14, no ANEXO H).

Para o componente duração do sono do IQSP, o escore médio para o grupo MLT antes do tratamento foi 0,8 ($\pm 0,9$) e para o grupo placebo foi 1,5 ($\pm 0,6$), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p= 0,075$). (TABELA 12, no ANEXO H). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um escore médio de duração do sono igual a 0,1 ($\pm 0,3$), evidenciando melhora estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p= 0,034$). O escore médio deste componente após tratamento com placebo, foi igual a 1,1 ($\pm 0,9$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p= 0,157$). (TABELA 14, no ANEXO H).

O escore médio para o componente eficiência do sono do IQSP, antes do tratamento, para o grupo MLT foi 0,6 ($\pm 0,6$) e para o grupo placebo foi 1 (± 1), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p= 0,436$). (TABELA 12, no ANEXO H). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um escore médio de eficiência do sono igual a 0,1

($\pm 0,3$), sem melhora estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p= 0,102$). O escore médio deste componente após tratamento com placebo, foi igual a $0,9 (\pm 1)$, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p= 0,655$). (TABELA 14, no ANEXO H).

O escore médio do componente distúrbios do sono do IQSP antes do tratamento, para o grupo MLT foi $1,6 (\pm 0,6)$ e para o grupo placebo foi $1,5 (\pm 0,5)$, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos, (teste de Mann-Whitney, ($p= 0,853$)). (TABELA 12, no ANEXO H). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um escore médio de distúrbios do sono igual a $1,0 (\pm 0,4)$, demonstrando melhora estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento, (teste de Wilcoxon, $p= 0,034$). O escore médio deste componente após o tratamento com placebo foi igual a $1,5 (\pm 0,6)$, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p= 1$). (TABELA 14, no ANEXO H).

Para o componente disfunções diurnas do IQSP, o escore médio, antes do tratamento, para o grupo MLT foi $1,3 (\pm 0,9)$ e para o grupo placebo foi $1,4 (\pm 0,6)$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p= 0,739$). (TABELA 12, no ANEXO H).

Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um escore médio de disfunções diurnas do sono igual a $0,8 (\pm 0,8)$, evidenciando melhora estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento, (teste de Wilcoxon, $p= 0,025$). O escore médio deste componente após tratamento com placebo foi igual a $1,0 (\pm 0,8)$, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento, (teste de Wilcoxon, $p= 0,157$). (TABELA 14, no ANEXO H).

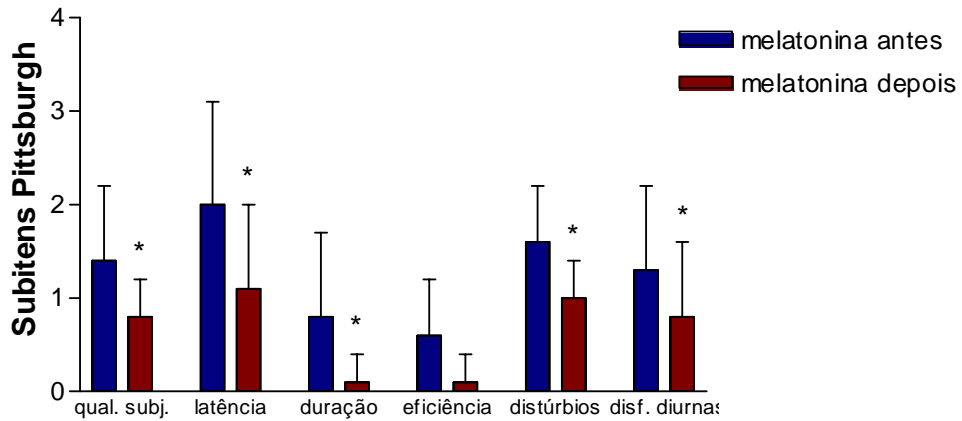


Gráfico 2 – A administração de melatonina 3mg, por via oral, durante quatro semanas, promoveu melhora na qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, distúrbios do sono e disfunções diurnas do sono em 10 pacientes asmáticas.

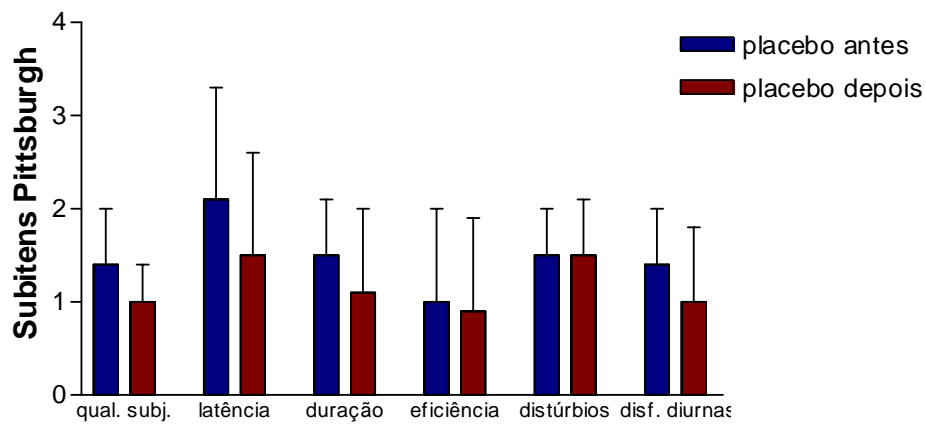


Gráfico 3 – Após quatro semanas de tratamento com placebo, não se evidenciou melhora na qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono, distúrbios do sono e disfunções diurnas do sono em 10 pacientes asmáticas.

O escore médio obtido na ESE antes do tratamento para o grupo MLT foi de 9,3 ($\pm 5,4$) e para o grupo placebo foi de 7,3 ($\pm 4,2$), sem diferença estatisticamente significante entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p=0,481$). (TABELA 12, no ANEXO H). Após o tratamento com MLT, o escore médio da ESE caiu para 6,5 (± 5), refletindo uma melhora significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=0,028$). Em contraste, após o tratamento com placebo, o escore médio da ESE foi de 5,7 (± 3), sem diferença estatisticamente significante em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p=0,151$). (TABELA 14, no ANEXO H).

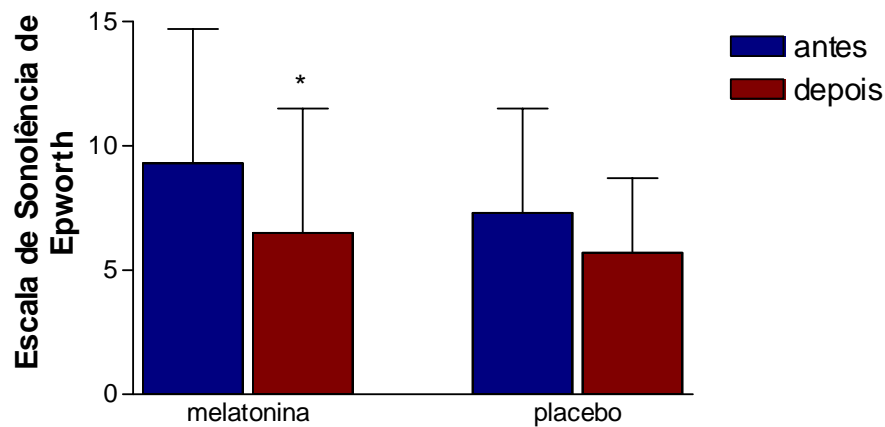


Gráfico 4 – Pacientes asmáticas que receberam melatonina ($n=10$) na dose de 3 mg, por via oral, durante quatro semanas, apresentaram melhora na sonolência diurna excessiva, ao contrário do grupo placebo ($n=10$).

Os dados individuais de qualidade do sono e sonolência diurna excessiva para o grupo MLT antes do tratamento estão descritos na TABELA 7 e para o grupo placebo na TABELA 8, no ANEXO H. Os dados individuais de qualidade do sono e sonolência diurna excessiva para o grupo MLT após a fase de tratamento estão descritos na TABELA 9, no ANEXO H e para o grupo placebo na TABELA 10, no ANEXO H.

5.3 Avaliação Funcional Pulmonar

A CVF média antes do tratamento, para o grupo MLT foi de 2,87 ($\pm 0,24$) l e para o grupo placebo foi igual a 2,74 ($\pm 0,48$) l. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, $p= 0,482$). (TABELA 11). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um valor médio para a CVF igual a 3 ($\pm 0,34$) l, sem variação estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste t de Student para dados pareados, $p= 0,145$). O valor médio para a CVF após o tratamento com placebo, foi igual a 2,78 ($\pm 0,47$) l, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste t de Student para dados pareados, $p= 0,155$). (TABELA 13, no ANEXO H).

O VEF₁ médio obtido pelo grupo MLT antes do tratamento, foi de 2,23 ($\pm 0,37$) l e pelo grupo placebo foi de 2,21 ($\pm 0,43$) l, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t Student, $p= 0,942$). (TABELA 11, no ANEXO H). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um valor médio igual a 2,33 ($\pm 0,45$) l. Não houve melhora estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste t de Student para dados pareados, $p= 0,229$). O valor médio após o tratamento com placebo foi igual a 2,18 ($\pm 0,45$) l, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste t de Student para dados pareados, $p= 0,411$). (TABELA 13, no ANEXO H).

Para a relação VEF₁/CVF, a média obtida antes do tratamento, pelo grupo MLT foi 74,99% ($\pm 13,8$) e pelo grupo placebo foi 79,9% ($\pm 7,8$), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p= 0,529$). (TABELA 11, no ANEXO H). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um valor médio igual a 74,51% ($\pm 14,93$). Não foi evidenciada melhora estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de

Wilcoxon, $p= 0,799$). O valor médio após o tratamento com placebo, foi 79,3% ($\pm 8,4$), sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste de Wilcoxon, $p= 0,721$). (TABELA 13, no ANEXO H).

O valor médio encontrado para o FEF_{25-75} antes do tratamento, pelo grupo MLT foi de 2,15 ($\pm 1,09$) l/s e pelo grupo placebo foi 2,24 ($\pm 0,8$) l/s. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, $p= 0,848$). (TABELA 11, no ANEXO H). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um valor médio igual a 2,07 ($\pm 1,02$) l/s. Não se evidenciou melhora estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste t de Student para dados pareados, $p= 0,622$). O valor médio após tratamento com placebo, foi igual a 2,16 ($\pm 0,91$) l/s, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste t de Student para dados pareados, $p= 0,666$). (TABELA 13, no ANEXO H).

Para o PFE, a média obtida antes do tratamento, para o grupo MLT foi 4,71 ($\pm 0,72$) l/s e para o grupo placebo foi 4,91 ($\pm 1,08$) l/s. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, $p= 0,65$). (TABELA 11, no ANEXO H). Após o tratamento, o grupo MLT apresentou um valor médio igual a 5,47 ($\pm 1,12$) l/s, mostrando melhora estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste t de Student para dados pareados, $p= 0,022$). O valor médio após o tratamento com placebo, foi igual a 5,39 ($\pm 1,23$) l/s, evidenciando melhora estatisticamente significativa em relação ao valor pré-tratamento (teste t de Student para dados pareados, $p= 0,012$). (TABELA 13, no ANEXO H).

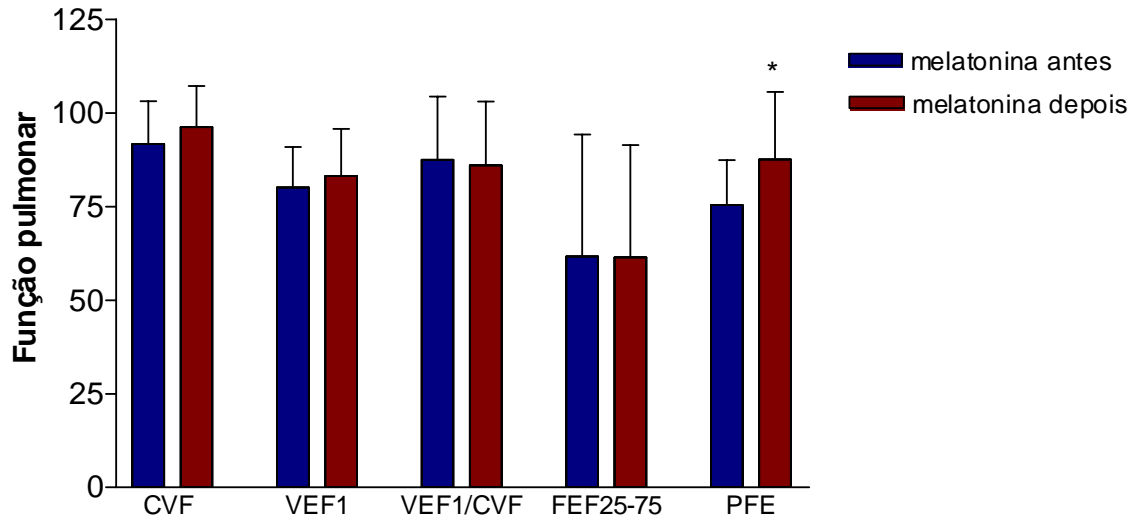


Gráfico 5 – Pacientes com asma persistente leve ou moderada (n=10) que receberam melatonina na dose de 3 mg, por via oral, por 28 dias, não apresentaram alterações significativas na função pulmonar.

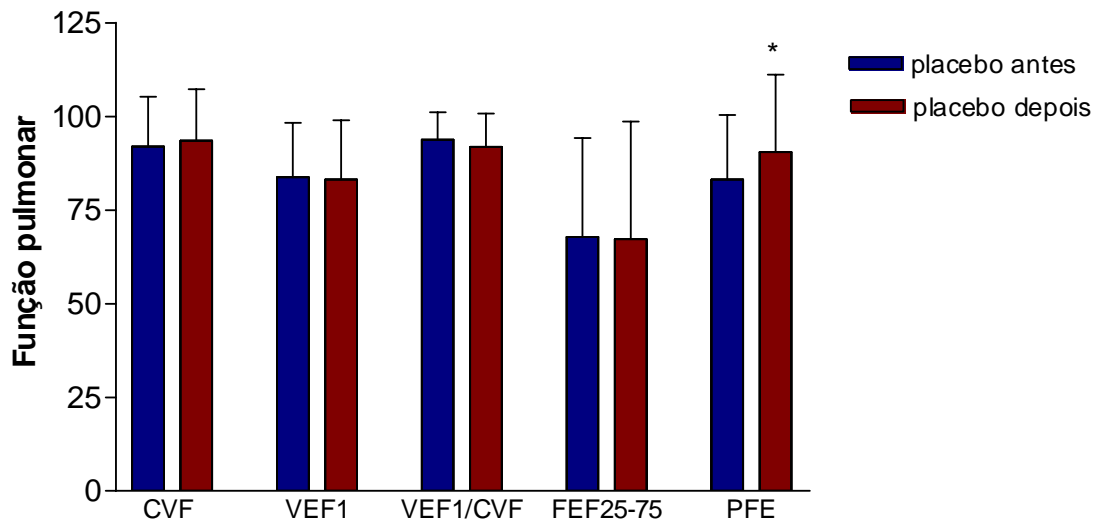


Gráfico 6 – Pacientes com asma persistente leve ou moderada que receberam placebo (n=10), por 28 dias, não apresentaram alterações significativas na função pulmonar.

Os resultados individuais da avaliação da função pulmonar para o grupo MLT antes do tratamento estão descritos na TABELA 3, no ANEXO H e para o grupo placebo estão descritos na TABELA 4, no ANEXO H.

Os dados individuais de função pulmonar para o grupo MLT após a fase de tratamento estão descritos na TABELA 5, no ANEXO H e para o grupo placebo estão descritos na TABELA 6, no ANEXO H.

5.4 Medida Domiciliar do Pico de Fluxo Expiratório Diurno e Noturno

Em relação à medida diurna do PFE, na primeira semana, a média obtida para o grupo que utilizou a MLT foi de 284,9 ($\pm 97,4$) l/s e para o grupo que utilizou o placebo foi de 299,5 ($\pm 70,8$) l/s, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, $p=0,706$). Na segunda semana, a média do PFE diurno para o grupo MLT foi de 293,3 (± 105) l/s e para o grupo placebo foi de 300,5 ($\pm 76,5$) l/s. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, $p=0,863$). Na terceira semana, a média do PFE diurno para o grupo MLT foi de 306,5 ($\pm 104,2$) l/s e para o grupo placebo foi de 301,6 ($\pm 77,2$) l/s. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, $p=0,907$). Na quarta semana, a média do PFE diurno para o grupo que utilizou a MLT foi de 306,2 ($\pm 102,6$) l/s e para o grupo que utilizou placebo foi de 314,3 ($\pm 84,9$) l/s. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, $p=0,85$). (TABELA 15, no ANEXO H).

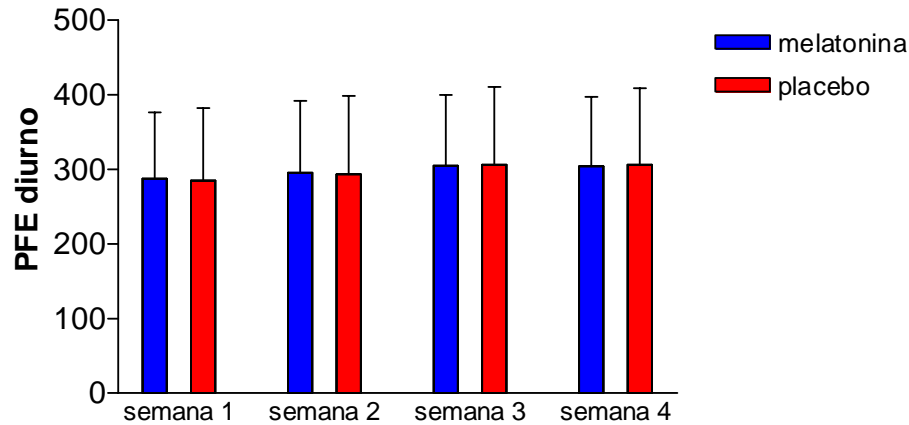


Gráfico 7 – Pacientes asmáticas que receberam melatonina 3mg por via oral (n=10) duas horas antes do horário habitual de sono, não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle placebo (n=10) nas medidas domiciliares diurnas de PFE.

Com respeito à medida noturna do PFE, na primeira semana, a média obtida para o grupo que fez uso da MLT foi de 292,6 (± 95,7) l/s e para o grupo que fez uso do placebo foi de 295,4 (± 70,7) l/s, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, p= 0,942). Na segunda semana, a média do PFE noturno para o grupo MLT foi de 288,3 (± 109,5) l/s e para o grupo placebo foi de 303,2 (± 78,7) l/s. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, p= 0,731). Na terceira semana, a média do PFE noturno para o grupo MLT foi de 303,5 (± 109,9) l/s e para o grupo placebo foi de 306,6 (± 78,3) l/s. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, p= 0,942). Na quarta semana, a média do PFE noturno para o grupo MLT foi de 308,5 (± 100,4) l/s e para o grupo placebo foi de 315,4 (± 73,5) l/s, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, p= 0,862). (TABELA 15, no ANEXO H).

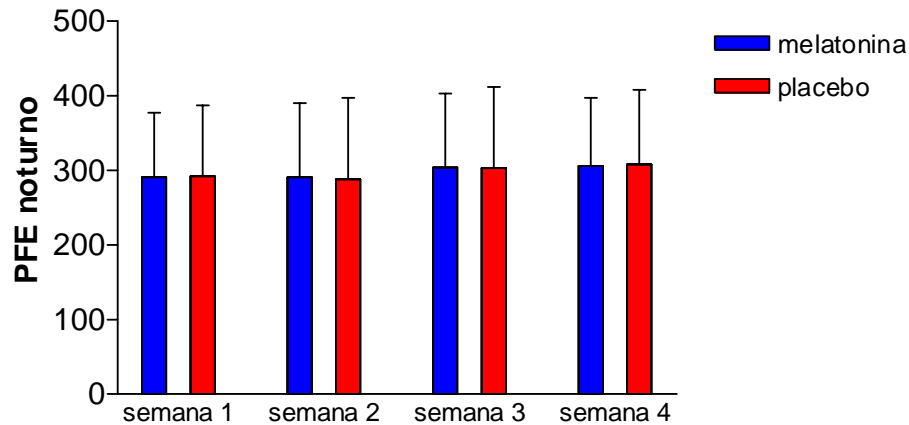


Gráfico 8 – Pacientes asmáticas que receberam melatonina 3mg por via oral (n=10) duas horas antes do horário habitual de sono, não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle placebo (n=10) nas medidas domiciliares noturnas de PFE.

A variação diurna-noturna do PFE, na primeira semana do período de tratamento, para o grupo que fez uso da MLT, foi de $3 (\pm 8)$ l/s e para o grupo que fez uso do placebo foi de $-1,7 (\pm 6,2)$ l/s, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Mann-Whitney, $p= 0,143$). Na segunda semana, a média da variação diurna-noturna do PFE para o grupo MLT foi de $-2,5 (\pm 5,9)$ l/s e para o grupo placebo, foi de $0,5 (\pm 5)$ l/s. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p= 0,218$). Na terceira semana, a média da variação diurna-noturna do PFE para o grupo MLT foi de $-1,8 (\pm 5,1)$ l/s e para o grupo placebo foi de $1,4 (\pm 6,5)$ l/s. Não se evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p= 0,247$). Na quarta semana, a média obtida da variação diurna-noturna do PFE para o grupo MLT foi de $1,1 (\pm 3,6)$ l/s e para o grupo placebo foi de $0,9 (\pm 8)$ l/s. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p= 0,436$). (TABELA 15, no ANEXO H).

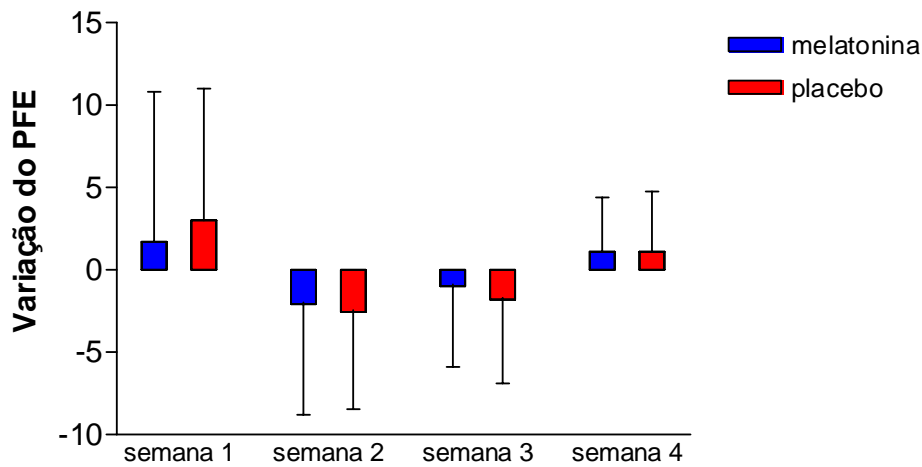


Gráfico 9 – A variação diurna-noturna média do PFE não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos melatonina (n=10) e placebo (n=10) nas quatro semanas de tratamento.

5.5 Sintomas Diurnos e Noturnos de Asma e Uso de Beta₂-Agonista

O escore médio dos sintomas diurnos de asma, na primeira semana de tratamento, para o grupo MLT foi de 0,3 ($\pm 0,4$) e para o grupo placebo foi de 0,4 ($\pm 0,3$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p= 0,796$). Na segunda semana, o escore médio para o grupo MLT foi de 0,4 ($\pm 0,4$) e para o grupo placebo foi de 0,1 ($\pm 0,3$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p= 0,247$). Na terceira semana, o escore médio para o grupo MLT foi de 0,5 ($\pm 0,6$) e para o grupo placebo foi de 0,4 ($\pm 0,4$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p= 0,971$). Na quarta semana, o escore médio para o grupo MLT foi de 0,3 ($\pm 0,3$) e para o grupo placebo foi de 0,3 ($\pm 0,4$), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p= 0,853$). (TABELA 16, no ANEXO H).

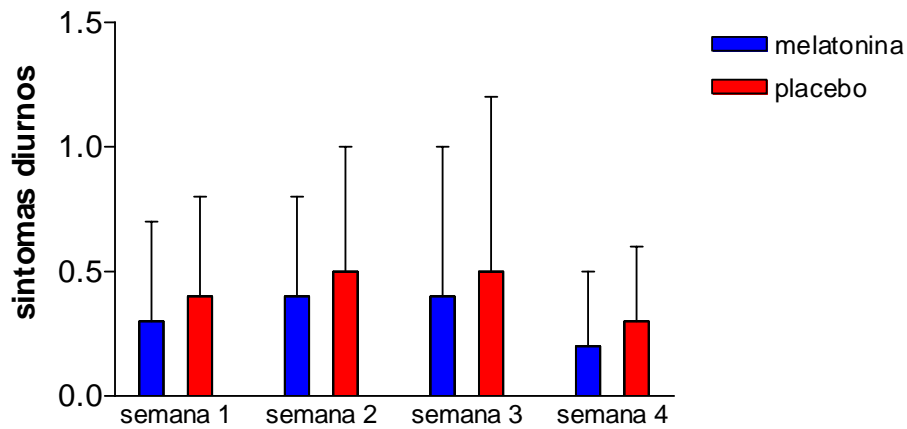


Gráfico 10 – Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação aos sintomas diurnos de asma, entre os grupos melatonina (n=10) e placebo (n=10) nas quatro semanas de tratamento.

Em relação aos sintomas noturnos de asma, na primeira semana de tratamento, o escore médio para o grupo MLT foi de 0,2 ($\pm 0,3$) e para o grupo placebo foi de 0,2 ($\pm 0,3$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p=0,796$). Na segunda semana, o escore médio para o grupo MLT foi de 0,3 ($\pm 0,4$) e para o grupo placebo foi de 0,2 ($\pm 0,4$), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p=0,529$). Na terceira semana, o escore médio para o grupo MLT foi de 0,3 ($\pm 0,4$) e para o grupo placebo foi de 0,4 ($\pm 0,5$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-whitney, $p=0,684$). Na quarta semana, o escore médio para o grupo MLT foi de 0,1 ($\pm 0,3$) e para o grupo placebo foi de 0,2 ($\pm 0,4$). Não se evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney, $p=0,684$). (TABELA 16, no ANEXO H).

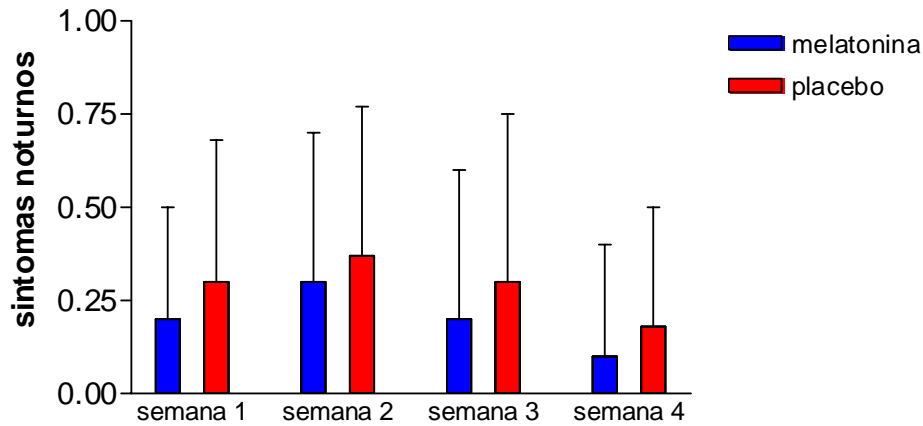


Gráfico 11 – Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação aos sintomas noturnos de asma, entre os grupos melatonina (n=10) e placebo (n=10) nas quatro semanas de tratamento.

O número médio de jatos de beta₂-agonista utilizados no período diurno, na primeira semana de tratamento, pelo grupo MLT foi de 0,8 (\pm 1) jatos e pelo grupo placebo foi de 0,5 (\pm 0,6) jatos, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, p= 0,739). Na segunda semana, a frequência média do uso diurno de beta₂-agonista pelo grupo MLT foi de 0,9 (\pm 1,1) jatos e pelo grupo placebo foi de 0,5 (\pm 0,8) jatos. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, p= 0,436). Na terceira semana, a frequência média do uso diurno de beta₂-agonista pelo grupo MLT foi de 0,8 (\pm 1) jatos e pelo grupo placebo foi 0,6 (\pm 0,8) jatos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, p= 0,631). Na quarta semana, a frequência média do uso diurno de beta₂-agonista pelo grupo MLT foi de 0,5 (\pm 0,8) jatos e pelo grupo placebo foi de 0,5 (\pm 0,7) jatos, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, p= 0,739). (TABELA 17, no ANEXO H).

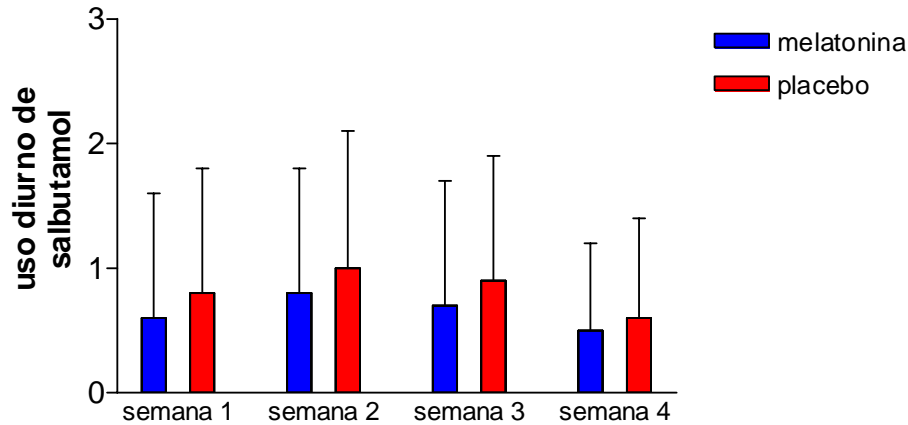


Gráfico 12 – Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação ao uso de broncodilatador de alívio (salbutamol) no período diurno, entre os grupos melatonina (n=10) e placebo (n=10), nas quatro semanas de tratamento.

A frequência média do uso noturno de beta₂-agonista na primeira semana de tratamento, para o grupo que utilizou a MLT foi de 0,3 (\pm 0,6) jatos e para o grupo que utilizou o placebo foi de 0,2 (\pm 0,3) jatos. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, p= 0,971). Na segunda semana, a frequência média do uso noturno de beta₂-agonista para o grupo que utilizou a MLT foi 0,4 de (\pm 0,6) jatos e para o grupo que utilizou o placebo foi de 0,2 (\pm 0,4) jatos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, p= 0,393). Na terceira semana, a frequência média do uso noturno de beta₂-agonista para o grupo que utilizou a MLT foi 0,5 de (\pm 0,9) jatos e para o grupo que utilizou o placebo foi de 0,4 (\pm 0,9) jatos. Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, p= 0,739). Na quarta semana, a frequência média do uso noturno de beta₂-agonista para o grupo que utilizou a MLT foi de 0,3 (\pm 0,6) jatos e para o grupo que utilizou o placebo foi de 0,2 (\pm 0,6) jatos, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste t de Student, p= 0,912). (TABELA 17, no ANEXO H).

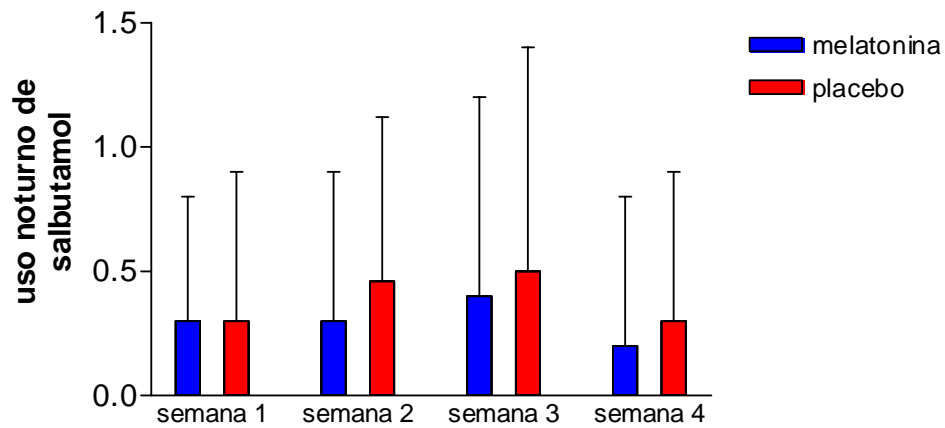


Gráfico 13 – Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação ao uso de broncodilatador de alívio (salbutamol) no período noturno, entre os grupos melatonina (n=10) e placebo (n=10), nas quatro semanas de tratamento.

5.6 Efeitos Adversos

No presente estudo, cefaléia foi relatada por cinco pacientes do grupo MLT e três pacientes do grupo placebo. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0,05$). Uma paciente do grupo placebo referiu dor epigástrica.

6 DISCUSSÃO

Os resultados apresentados indicam que a administração noturna de 3 mg de melatonina por um período de 28 dias proporciona uma melhora na qualidade do sono e uma redução da sonolência diurna em pacientes com asma persistente leve ou moderada, clinicamente estável.

Qualidade do sono costuma ser um dado de fácil compreensão na prática clínica. Trata-se, no entanto, de um fenômeno complexo, difícil de ser definido e medido objetivamente. O conceito de qualidade de sono inclui tanto aspectos quantitativos do sono, tais como, duração, latência e número de despertares, quanto aspectos puramente subjetivos, dentre os quais, a "profundidade" e a capacidade reparadora do sono. Ademais, a importância relativa dos diversos elementos que compõem a qualidade do sono pode variar de indivíduo para indivíduo. No presente estudo, a qualidade do sono foi avaliada subjetivamente, através do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP). Este questionário tem sido amplamente utilizado, tanto com finalidades clínicas e quanto de pesquisa, havendo sido adequadamente validado e testado com relação à sua consistência e homogeneidade interna. (BUYSSSE et al., 1989). A polissonografia, registro de múltiplos parâmetros fisiológicos durante o sono, é considerada o "padrão-ouro" para avaliação objetiva do sono. Infelizmente, trata-se de um método dispendioso, demorado e que requer pessoal especificamente treinado para sua realização. (CARSKADON; RECHTSCHAFFEN, 2000). A importância da polissonografia na avaliação da insônia tem sido questionada por alguns autores. (VGONTZAS et al., 1994).

A Escala de Sonolência de Epworth (ESE) foi empregada neste estudo para avaliação do grau de sonolência diurna. A ESE, desenvolvida por pesquisadores do Hospital Epworth, em

Melbourne, Austrália, é um questionário validado, possui boa sensibilidade e especificidade e tem sido largamente utilizada nesse tipo de avaliação. (JOHNS, 1992; HIRSCHKOWITZ et al., 1995). A avaliação objetiva da sonolência diurna pode ser realizada através do teste de latências múltiplas do sono. (CARSKADON et al., 1986). Entretanto, trata-se de um método dispendioso, demorado e requer a realização, na noite anterior, de um estudo polissonográfico completo. Uma correlação negativa apenas moderada foi observada entre a ESE e o teste de latências múltiplas do sono. (CHERVIN et al., 1997). Tal fato não deveria causar surpresa, de vez que o teste de latências múltiplas do sono mede sonolência objetiva enquanto a ESE avalia a percepção individual acerca da tendência a adormecer em situações específicas.

Estudos anteriores demonstraram que doses entre 0,1 e 1 mg de MLT produzem níveis séricos de cerca de 0,3 nM, comparáveis aos níveis de pico noturno normal de indivíduos não tratados. (DOLLINS et al., 1994; ZHDANOVA; WURTMAN, 1997). Portanto, é presumível que a dose de 3 mg utilizada neste estudo tenha proporcionado níveis séricos suprafisiológicos. Considerando estudos anteriores que apontaram uma diferença significativa na biodisponibilidade da MLT em homens e mulheres. (FOURTILLAN et al., 2000), somente pacientes do sexo feminino foram incluídas neste estudo. Mesmo reconhecendo que os resultados obtidos são válidos também para indivíduos do sexo masculino, deve-se ter em mente que doses mais elevadas podem ser necessárias para a obtenção de efeitos similares.

Embora o presente estudo não tenha sido desenhado para avaliar a prevalência de distúrbios de sono na população asmática, baixa qualidade de sono foi detectada na maioria dos indivíduos estudados enquanto, em pouco menos da metade dos participantes, observou-se hipersonolência diurna. Estes achados confirmam relatos anteriores de que pacientes com sibilância noturna apresentam interrupções freqüentes do sono. (FITZPATRICK et al., 1991; JANSON et al., 1996; VIR; BHAGAT; SHAH, 1997; KLINK; QUAN, 1987; DOUGLAS, 2000; STRUNK et

al., 2002) e redução objetiva da eficiência do sono confirmada através de polissonografia. (MONTPLAISIR; WALSH; MALO, 1982).

A administração de MLT em seres humanos parece exercer um duplo efeito sobre o sono: um efeito hipnótico agudo (NAVE; PELED; LAVIE, 1995; HUGHES; BADIA, 1997) e um efeito cronobiótico, ou seja, capacidade de resincronizar ou prevenir a dissociação de ritmos circadianos, após tratamento prolongado. (ARENDRT; DEACON, 1997; ARENDRT et al., 1997; KRÄUCHI et al., 1997). É razoável supor que ambos os efeitos possam ser úteis no manuseio clínico das alterações do sono na asma.

Numerosos estudos, utilizando um amplo espectro de doses, confirmam que a MLT é dotada de efeito hipnótico, ou seja, é capaz de induzir e de manter o sono, quando administrada agudamente ou por tempo mais prolongado, no período diurno de atividade, onde seus níveis endógenos são baixos. (CAJOCHEN; KRÄUCHI; WIRZ-JUSTICE, 1997; DAWSON; ENCEL, 1993; LAVIE, 1997; NAVE et al., 1996; SACK et al., 1997). De fato, doses de MLT tão reduzidas quanto 0,3 mg, administradas 60 minutos antes de cochilos diurnos programados, várias horas antes do horário habitual de sono, são capazes de induzir o sono. (ZHDANOVA et al., 1996). Uma relação entre a dose diurna administrada e atividade hipnoindutora, avaliada pela redução da latência do sono, foi descrita por alguns autores. (DOLLINS et al., 1994; HUGHES; BADIA, 1997).

Por outro lado, estudos envolvendo a administração de MLT no período noturno, quando seus níveis endógenos são naturalmente elevados, têm produzido resultados menos consistentes. Enquanto vários autores relatam efeito hipnoindutor da administração noturna de MLT em indivíduos saudáveis (ZHDANOVA et al., 1996; ATTENBURROW; COWEN; SHARPLEY, 1996; CAJOCHEN et al., 1998; PIRES et al., 2001) e em portadores de insônia (WALDHAUSER; SALETU; TRINCHARD-LUGAN, 1990), nenhuma redução da latência do

sono foi observada em outros estudos. (JAMES et al., 1987). Em relação à eficiência do sono, foi relatada melhora com a administração de 80 mg de MLT próximo ao horário habitual de sono. (WALDHAUSER; SALETU; TRINCHARD-LUGAN, 1990).

No presente estudo, a melhora na qualidade do sono e na sonolência excessiva diurna foi observada na ausência de variação significativa da função pulmonar. Um incremento no PFE na avaliação espirométrica final foi detectado tanto no grupo de estudo quanto no grupo placebo. Esta melhora do PFE pode refletir um efeito de aprendizagem, isto é, uma melhor técnica de execução da manobra por repetições sucessivas.

Não existem relatos anteriores dos efeitos *in vivo* da MLT no calibre das vias aéreas de seres humanos. No cão, foi observado que a MLT inibe a broncoconstrição promovida pela serotonina, e promove um decréscimo na resistência pulmonar total, e um aumento na complacência pulmonar. (RAHAMIMOFF; BRUDERMAN, 1965). A MLT também inibe a contração muscular lisa causada pela serotonina na traquéia de gatos. (RAHAMIMOFF, BRUDERMAN; GOLSHANI, 1965). Em preparações de músculo liso brônquico obtido de espécimes cirúrgicos de pacientes submetidos à ressecção pulmonar por bronquiectasia ou carcinoma broncogênico, a MLT promove um relaxamento concentração-dependente. (DE BRUIN et al., 2000).

A MLT é considerada uma substância relativamente segura, com baixa incidência de efeitos colaterais. No presente estudo, foi relatada a ocorrência de cefaléia, porém sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Um caso de hepatite foi descrito após o uso de MLT, na dose de 3 mg, ao deitar, por duas semanas, em paciente do sexo feminino com quadro de insônia. Os sintomas surgiram uma semana após a interrupção da medicação. Achados laboratoriais e de biópsia hepática foram sugestivos de hepatite auto-imune. Rápida melhora sintomática foi obtida com o emprego de 40 mg de prednisona diários. Contudo observou-se

recorrência após redução da dose, sendo iniciada, então, azatioprina, com resultados satisfatórios. (HONG; RIEGLER, 1997).

Resultados preliminares de uma investigação sobre os efeitos da administração de MLT na dose de 6 mg em 12 pacientes do sexo masculino, com diagnóstico prévio de síndrome da apnéia- hipopnéia do sono obstrutiva, em uso de pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP), revelaram um aumento do índice de apnéia – hipopnéia, da duração média das apnéias e da duração da apnéia mais prolongada, sem diferença significativa nos níveis de dessaturação da hemoglobina arterial. (MAKSOU; MOORE; HIRSHKOWITZ, 1997). Estudo dos efeitos da MLT, na dose diária de 3 mg por seis meses, evidenciou redução da concentração e declínio da motilidade espermática, em dois de oito pacientes incluídos no estudo. Seis meses após a interrupção da MLT, as alterações persistiram em um dos indivíduos afetados. (LUBOSHITZKY et al., 2002).

Em contraste, um ensaio clínico realizado com o objetivo de avaliar a toxicidade do uso de MLT, num período de 28 dias, evidenciou que mesmo em doses superiores a de três vezes as utilizadas no presente estudo, não há ocorrência de efeito tóxico significativo. (SEABRA et al., 2000). Ausência de indícios de efeitos adversos significativos foi relatada por outros autores. (DEMURO et al., 2000).

Em resumo, a administração noturna de MLT é capaz de melhorar a qualidade do sono e de reduzir a sonolência diurna em pacientes com asma persistente leve ou moderada, sem efeitos clinicamente detectáveis sobre a função pulmonar. Estudos adicionais se fazem necessários, sobretudo acerca de possíveis efeitos sobre o processo inflamatório e a hiper-responsividade brônquica, antes que esta substância possa ser recomendada com segurança para o manuseio dos distúrbios do sono na asma.

7 CONCLUSÕES

1. Em mulheres portadoras de asma persistente leve ou moderada clinicamente estável, a administração noturna de melatonina, na dose de 3 mg, por via oral, durante quatro semanas, promove uma melhora na qualidade do sono.
2. A administração oral noturna de 3 mg de melatonina, por quatro semanas, reduz o grau de sonolência diurna em portadoras de asma persistente leve ou moderada clinicamente estável.
3. A função pulmonar não apresenta alteração significativa após a administração oral noturna de 3 mg de melatonina, por quatro semanas, em portadoras de asma persistente leve ou moderada, clinicamente estável.
4. Os sintomas clínicos de pacientes com asma persistente leve ou moderada, clinicamente estável, não se alteram significativamente após administração noturna de 3 mg de melatonina, por um período de quatro semanas.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, H. R. et al. The natural history of asthma in childhood. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 40, p. 121-129, 1986.
- ARENDDT, J. et al. Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work, and blindness. **Journal of Biological Rhythms**, v. 12, n. 6, p. 604-617, Dec. 1997.
- ARENDDT, J.; DEACON, S. Treatment of circadian rhythm disorders-melatonin. **Chronobiology International**, v. 14, n. 2, p. 185-204, 1997.
- ATTENBURROW, M. F. J.; COWEN, P. J.; SHARPLEY, A. L. Low dose melatonin improves sleep in healthy middle-aged subjects. **Psychopharmacology**, v. 126, p. 179-181, 1996.
- BARNES, P. J.; ADCOCK, I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 14, p. 436-441, 1993.
- BARNES, P. J.; KARIN, M. Nuclear factor-kB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. **The New England Journal of Medicine**, p. 1066-1071, 1997.
- BILICI, D.; AKPINAR, E.; KIZILTUNC, A. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced acute local inflammation. **Pharmacological Research.**, v. 46, n. 2, p. 133-139, 2002.
- 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**. 3. th. ed. Philadelphia: Saunders, 2000. p. 377-390.
- BOUSHEY, H. A. Drogas utilizadas na asma. In: SILVA, P. **Farmacologia básica & clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. V. 20. p. 292-305.
- BOUSQUET, J. et al. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. **American Journal Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 161, p. 1720-1745, 2000.
- BRZEZINSKI, A. et al. The circadian rhythm of plasma melatonin during the normal menstrual cycle and in amenorrheic women. **Journal Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 66, n. 5, p. 891-895, 1988.
- BRZEZINSKI, A. Melatonin in humans. **The New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 3, p. 186-195, 1997.
- BUSSE, W.W.; LEMANSKE, R.F. Asthma. **The New England Journal Medicine**, v. 334, n. 5, p. 350-362, 2001.

- BUYASSE, 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 humans. **J. Pineal. Res.**, v. 21, p. 200-213, 1996.
- 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, Dec. 1997.
- CAMPOS, H. S. Mortalidade por asma no Brasil (1980 – 1996). **Pulmão RJ**, v. 9, n.1, p. 14-43, 2000.
- CARNEIRO, R. C. G.; CIPOLLA-NETO, J.; MARKUS, R. P. Diurnal variation of the rat vas deferens contraction induced by stimulation of presynaptic nicotinic receptors and pineal function. **The Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics**, v. 259, p. 614-619, 1991.
- CARPENTIERE, G.; MERINO, S.; CASTELLO, F. Effects of inhaled fenoterol on the circadian rhythm of expiratory flow in allergic bronchial asthma. **Chest**, v. 83, n. 2, p. 211-214, 1983.
- CARSKADON, M. A. et al. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. **Sleep**, v. 9, n. 4, p. 519-524, 1986.
- CARSKADON, M. A.; RECHTSCHAFFEN, A. Monitoring an staging human sleep. In: KRYGER, M. H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. **Principles and practice of sleep medicine**. 3. th. ed. Philadelphia: Saunders, 2000. p. 1197-1215.
- CATTERALL, J. R.; SHAPIRO, C. M. Nocturnal asthma. **BMJ.**, v. 306, p. 1189-1192, May 1993.
- CAVALCANTE, A. G. M. **Prevalência e morbidade da asma em escolares de 12 a 14 anos no município de Fortaleza**. 1998. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1998.
- CHERVIN, R. D. et al. Comparison of the results of the Epworth Sleepiness Scale and the Multiple Sleep Latency Test. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 42, n. 2, p. 145-155, 1997.
- II CONSENSO Brasileiro no Manejo da Asma. **Jornal de Pneumologia**, v. 24, n. 4, p. 171-276, 1998.
- III CONSENSO Brasileiro no Manejo da Asma. **Jornal de Pneumologia**, v. 28, p. 1-28, 2002. Suplemento 1.

- COSTANTINO, G. et al. Protective effects of melatonin in zymosan-activated plasma-induced paw inflammation. **European Journal of Pharmacology**, v. 363, p. 57-63, 1998.
- CUZZOCREA, S.; REITER, R J. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. **European Journal of Pharmacology**, v. 426, p. 1-10, 2001.
- CZEISLER, C. A.; CAJOCHEN, C.; TUREK, F.W. 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**. 3. th. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. p. 955-964.
- CZEISLER, C. A.; 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**. 3 th. ed. Philadelphia: Saunders, 2000. p. 353-375.
- DAWSON, D.; ENCEL, N. Melatonin and sleep in humans. **J. Pineal. Res.**, v. 15, p. 1-12, 1993.
- 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.
- DI, W. et al. Variable bioavailability of oral melatonin. **The New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 14, p. 1028-1029, 1997.
- DIRETRIZES para teste de função pulmonar. **Jornal de Pneumologia**, v. 28, p. 1-81, out. 2002. Suplemento 3.
- DOLLINS, A. B. et al. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 91, p. 1824-1828, Mar. 1994.
- DOOLEN, S. et al. Melatonin mediates two distinct responses in vascular smooth muscle. **European Journal Pharmacology**, v. 345, p. 67-69, 1998.
- DOUGLAS, N. J. Asthma. In: KRYGER, M. H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. P. O. **Principles and practice of sleep medicine**. 3. th. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. p. 955-964.
- 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.
- EVSYUKOVA, H. V. Aspirin-sensitive asthma due to diffuse neuroendocrine system pathology. **Neuroendocrinol Lett**, v. 23, n. 4, p. 281-285, 2002.

- FERRARI, E. et al. Neuroendocrine correlates of the aging brain in humans. **Neuroendocrinology**, v. 61, p. 464-470, 1995.
- FITZPATRICK, M. F. et al. Effect of therapeutic theophylline levels on the sleep quality and daytime cognitive performance of normal subjects. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 145, p. 1355-1358, 1992.
- FITZPATRICK, M. F. et al. Morbidity in nocturnal asthma: sleep quality and daytime cognitive performance. **Thorax.**, v. 46, p. 569-573, 1991.
- FITZPATRICK, M. F. et al. Salmeterol in nocturnal asthma: a double blind, placebo controlled trial of a long acting inhaled β_2 agonist. **BMJ.**, v. 301, p. 1365-1368, Dec. 1990.
- FOURTILLAN, J. B. et al. Bioavailability of melatonin in humans after day-time administration of D(7) melatonin. **Biopharm Drug Dispos.**, v. 21, n. 1, p. 15-22, 2000.
- GEARY, G. G.; KRÄUSE, D. N.; DUCKLES, S. P. Melatonin directly constricts rat cerebral arteries through modulation of potassium channels. **The American Physiological Society**, v. 273, p. 1530-1536, 1997.
- GEOFFRIAUX, M. et al. The physiology and pharmacology of melatonin in humans. **Hormone Research**, v. 49, p. 136-141, 1998.
- GILAD, E. et al. Melatonin inhibits expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase in murine macrophages: role of inhibition of NF κ B activation. **The FASEB Journal**, v. 12, p. 685-693, 1998.
- GILAD, E. et al. Melatonin is a scavenger of peroxynitrite. **Life Sciences**, v. 60, n. 10, p. 169-174, 1997.
- GONZÁLEZ-MARTIN, G.; JOO, I.; SÁNCHEZ, I. Evaluation of the impact of a pharmaceutical care program in children with asthma. **Patient Education and Counseling**, v. 49, p. 13-18, 2003.
- HAMID, Q. et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. **The Lancet.**, v. 342, p. 1510-1513, 1993.
- HIRSHKOWITZ, M. et al. Epworth Sleepiness Scale and Sleep: disordered breathing: replication and extension. **Sleep Res.**, v. 24, p. 249, 1995.
- HONG, Y. G.; RIEGLER, J. L. Is melatonin associated with the development of autoimmune hepatitis?. **J. Clin. Gastroenterol.**, v. 25, n. 1, p. 376-378, Jul. 1997.
- HORN, C. R.; CLARK, T. J. H.; COCHRANE, G. M. Inhaled therapy reduces morning dips in asthma. **The Lancet**, v. 1, p. 1143-1145, May 1984.

HUGHES, R. J.; BADIA, P. Sleep-promoting and hypothermic effects of daytime melatonin administration in humans. **Sleep**, v. 20, n. 2, p. 124-131, 1997.

ISTÚRIZ, G. et al.. Variabilidad en la prevalencia del asma em um pais tropical. **Gac. Med.**, v. 3, p. 182-187, 1990.

JAMES, S. P. et al. The effects of melatonin on normal sleep. **Neuropsychopharmacology**, v. 1, p. 141-144, 1987.

JANSON, C. et al. Increase prevalence of sleep disturbances and daytime sleepiness in subjects with bronchial asthma: a population study of young adults in three european countries. **Eur. Respir. J.**, v. 9, p. 2132-2138, 1996.

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

_____. Reability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. **Sleep**, v. 15, n. 4, p. 376-381, 1992.

KLINK, M.; QUAN, S. F. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. **Chest**, v. 91, n. 4, p. 540-546, Apr. 1987.

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

KOS-KUDLA, B. et al. Circadian rhythm of melatonin in postmenopausal asthmatic women with hormone replacement therapy. **Neuroendocrinol Lett**, v. 23, n. 3, p. 243-248, Jun. 2002.

KRÄUCHI, K. et al. Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. **American Journal Physiological**, v. 272, p. 1178-1188, 1997.

KRAUSE, D. N.; BARRIOS, V. E.; DUCKLES, S. P. Melatonin receptors mediate potentiation of contractile responses to adrenergic nerve stimulation in rat caudal artery. **European Journal Pharmacology**, v. 276, p. 207-213, 1995.

LAKIN, M. L. et al. Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia. **Life Sciences**, v. 29, p. 2543-2551, 1981.

LANE, E. A.; MOSS. H. B. Pharmacokinetics of melatonin in man: first pass hepatic metabolism. **Journal Clinical Endocrinology Metabolism**, v. 61, n. 6, p. 1214-1216, 1985.

LANG, D.M.; POLANSKY, M. Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. **The New England Journal of Medicine**, p. 1542-1546, 1994.

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

- LEUNG, R.; HO, P. Asthma, allergy, and atopy in three south-east asian populations. **Thorax**, v. 49, p. 1205-1210, 1994.
- LUBOSHITZKY, R. et al. Melatonin administration alters semen quality in healthy men. **J. Androl.**, v. 23, n. 4, p. 572-578, 2002.
- LUCCHELLI, A.; SANTAGOSTINO-BARBONE, M. G.; TONINI, M. Investigation into the contractile response of melatonin in the guinea-pig isolated proximal colon: the role of 5-HT₄ and melatonin receptors. **British Journal Pharmacology**, v. 121, p. 1775-1781, 1997.
- LUSHINGTON, K. et al. The relationship between 6-sulphatoxymelatonin and polysomnographic sleep in good sleeping controls and wake maintenance insomniacs, aged 55-80 years. **J. Sleep Res.**, v. 8, p. 57-64, 1999.
- MAESEN, F. P V. et al. Formoterol in the treatment of nocturnal asthma. **Chest**, v. 98, p. 866-870, 1990.
- MAKSOUUD, A.; MOORE, C. A.; HIRSHKOWITZ, M. The effect of melatonin administration on patients with sleep apnea. **Sleep Research**, v. 26, p. 114, 1997.
- MONROE, K. K.; WATTS, S. W. The vascular reactivity of melatonin. **Gen. Pharmac.**, v. 30, n. 1, p. 31-35, 1998.
- MONTPLAISIR, J.; WALSH, J.; MALO, J. L. Nocturnal asthma: features of attacks, sleep and breathing patterns. **Am. Rev. Dis.**, v. 125, p. 18-22, 1982.
- MÜCK, A. O. et al. Does melatonin affect calcium influx in human aortic smooth muscle cells and estradiol-mediated calcium antagonism?. **J. Pineal. Res.**, v. 20, p. 145-147, 1996.
- NAKAMURA, Y.; LABARTHE, D. R. Secular trends in mortality from asthma in Japan, 1979-1988: comparison with the United States. **International Journal of Epidemiology**, v. 23, n. 1, p. 143-147, 1994.
- 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.
- NAVE, R.; PELED, R.; LAVIE, P. Melatonin improves evening napping. **European Journal Pharmacology**, v. 275, p. 213-216, 1995.
- NEAGLEY, S. R.; WHITE, D.P.; ZWILLICH, C. W. Breathing during sleep in stable asthmatic subjects: influence of inhaled bronchodilators. **Chest**, v. 90, n. 3, p. 334-337, 1986.
- OHASHI, Y. et al. Differential pattern of the circadian rhythm of serum melatonin in young and elderly healthy subjects. **Biol. Signals**, v. 6, p. 301-306, 1997.
- PIERI, C. et al. Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. **Life Sciences**, v. 55, n. 15, p. 271-276, 1994.

- 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.
- 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.
- 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.
- REITER, R. J. The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data. **Exp. Gerontol.**, v. 30, p. 199-212, 1995.
- REYES-VÁZQUEZ, C. et al. Apamin blocks the direct relaxant effect of melatonin on rat ileal smooth muscle. **J. Pineal. Res.**, v. 22, p. 1-8, 1997.
- ROEHR, T. et al. Effects of theophylline on nocturnal sleep and daytime sleepiness/alertness. **Chest**, v. 108, n. 2, p. 382-387, Aug. 1995.
- 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.
- SATAKE, N.; SHIBATA, S.; TAKAGI, T. The inhibitory action of melatonin on the contractile response to 5: hydroxytryptamine in various isolated vascular smooth muscles. **Gen. Pharmacol.**, v. 17 n. 5, p. 553-558, 1986.
- SCOTT, P. H. et al. Sustained-release theophylline for childhood asthma: evidence for circadian variation of theophylline pharmacokinetics. **The Journal Pediatrics**, v. 99, n. 3, p. 476-479, Sep. 1981.
- 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.
- SELBY, C. et al. Inhaled salmeterol or oral theophylline in nocturnal asthma?. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 155, p. 104-108, 1997.
- 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.
- 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 circadian rhythms of some blind subjects. **Sleep Res. Online.**, v. 2, p. 725, 1999. Supplement 1.

SOLÉ, D. et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among brazilian schoolchildren. **J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.**, v. 11 n. 2, p. 123-128, 2001.

STRACHAN, D. P.; GOLDING, J.; ANDERSON, H. R. Regional variations in wheezing illness in british children: effect of migration during early childhood. **Journal of Epidemiology Community Health**, v. 44, p. 231-236, 1990.

STRUNK, R. C. et al. Nocturnal awakening caused by asthma in children with mild-to-moderate asthma in the childhood asthma management program. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 110, n. 3, p. 395-403, 2002.

SUTHERLAND, E. R. et al. Immunomodulatory effects of melatonin in asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, p. 1055-1061, 2002.

VGONTZAS, A. N. et al. Validity and clinical utility of sleep laboratory criteria for insomnia. **Int. J. Neurosci.**, v. 77, n. 1/2, p. 11-21, 1994.

VIR, R.; BHAGAT, R.; SHAH, A. Sleep disturbances in clinically stable young asthmatic adults. **Annals of Allergy Asthma & Immunology**, v. 79, p. 251-255, 1997.

VON MUTIUS, E. et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of west and east Germany. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v.149, p. 358-364, 1994.

WALDHAUSER, F. et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 66, n. 3, p. 648-652, 1988.

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

WANG, Y. T.; CHEN, S. L., XU, S. Y. Effect of melatonin on the expression of nuclear factor-kappa B and airway inflammation in asthmatic Rats. **Zhonghua Er Ke Zhi**, v. 42, n. 2, p. 94-97, Feb. 2004.

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.

WEISS, K. B.; GERGEN, P. J.; WAGENER, D. K. Breathing better or wheezing worse?: the changing epidemiology of asthma morbidity and mortality. **Annu. Rev. Publ. Health.**, v. 14, p. 491-513, 1993.

WEISSBLUTH, L.; WEISSBLUTH, M. Infant colic: the effect of serotonin and melatonin circadian rhythms on the intestinal smooth muscle. **Medical Hypotheses**, v. 39, p. 164-167, 1992.

WITT-ENDERBY, P. A. et al. Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms. **Life Sciences**, v. 72, p. 2183-2198, 2003.

YU, C. X. et al. The analgesic effects of peripheral and central administration of melatonin in rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 403, p. 49-53, 2000.

ZEITZER, J. M. et al.. Do plasma melatonin concentrations decline with age?. The **American Journal of Medicine**, v. 107, p. 432-436, 1999.

ZHDANOVA, I. V. et al. Effects of low oral doses of melatonin, given 2-4 hours before habitual bedtime, on sleep in normal young humans. **Sleep**, v. 19, n. 5, p. 423-431, 1996.

ZHDANOVA, I. V. **Melatonin, circadian rhythm and sleep**. Mineapolis: American Academy of Neurology Meeting, 1998.

ZHDANOVA, I. V.; WURTMAN, R. J. Efficacy of melatonin as a sleep: promoting agent. **J. Biol. Rhythms**, v. 12, p. 644-650, 1997.

ANEXO A

ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO

DA QUALIDADE DO SONO

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Nome: _____ Idade: _____

Entrevistador: _____ Data: ___/___/___

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

SCORE

1. Durante o mês passado, quando você geralmente foi se deitar?

HORA DE DORMIR USUAL _____

2. Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) geralmente você levou para pegar no sono em cada noite?

NÚMERO DE MINUTOS _____

3. Durante o mês passado, quando você geralmente se levantou de manhã?

HORA DE DESPERTAR USUAL _____

4. Durante o mês passado, 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 o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir devido a...

a) Não conseguir pegar no sono nos primeiros trinta 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 o mês passado, 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 o mês passado, como você classificaria a sua qualidade de sono de uma maneira geral?

0 Muito boa

2. Ruim

1 Boa

3. Muito ruim

7. Durante o mês passado, 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 o mês passado, 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 o mês passado, 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

10. Você tem um(a) companheiro(a) ou mora com alguém?

0 Sem companheiro(a)/Mora sozinho(a)

2 Companheiro(a) ou “convivente”

1 Companheiro(a) ou “convivente” dorme em outro quarto

dorme no mesmo quarto, mas não na mesma cama

3 Companheiro(a) dorme na mesma

Cama

Se você tem um(a) companheiro(a) ou mora com alguém, pergunte a ele(a) quantas vezes, durante o mês passado, você teve...

a) Ronco 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

b) Longas pausas entre uma respiração e outra enquanto estava dormindo?

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) Movimentos bruscos com as pernas enquanto dormia?

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) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono?

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) Outros transtornos enquanto você dorme? Por favor, descreva: _____

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

Instruções para Pontuação da Escala de Pittsburgh para Avaliação da Qualidade de Sono (PSQI)

A Escala de Pittsburgh para Avaliação da Qualidade de Sono (PSQI) contém 19 questões auto-avaliativas e 5 questões avaliadas pelo companheiro(a) ou “convivente” (se um destes for disponível). Apenas as questões auto-avaliativas são incluídas na pontuação. Os 19

itens auto-avaliativos são combinados para formar 7 componentes de pontuação, cada um tendo de 0 a 3 escores. Em todos os casos, um escore “0” indica nenhuma dificuldade, enquanto um escore “3” indica dificuldade severa. Os sete componentes de pontuação são posteriormente adicionados para formar um escore “global”, tendo de 0 a 21 pontos, “0” indicando nenhuma dificuldade e “21” indicando dificuldades severas em todas as áreas.

A pontuação procede da seguinte forma:

Componente 1: Qualidade de sono subjetiva

#Escore 6 (0-3)

Escore do Componente 1: _____

Componente 2: Latência do sono

#Escore 2 (≤ 15 min (0), 16-30 min (1), 31-60 min (2), > 60 min (3))

+#Escore 5a (se a soma for igual a 0=0; 1-2 = 1; 3-4 = 2; 5-6 = 3)

Escore do Componente 2: _____

Componente 3: Duração do sono

#Escore 4 (> 7 (0); 6-7(1), 5-6(2), <5 (3))

Escore do Componente 3: _____

Componente 4: Eficiência do sono habitual

$(\text{total \# de horas de sono} / \text{Total \# de horas na cama}) \times 100$

$>85\% = 0$, $75-84\% = 1$, $65-74\% = 2$, $<65\% = 3$

Escore do Componente 4: _____

Componente 5: Distúrbios do sono

Soma dos escores 5b a 5j ($0=0$, $1-9 = 1$, $10-18 = 2$, $19-27 = 3$)

Escore do Componente 5: _____

Componente 6: Uso de medicação para dormir

Escore 7

Escore do Componente 6: _____

Componente 7: Disfunções no período do dia

Escore 8 + # Escore 9 ($0 = 0$, $1-2 = 1$, $3-4 = 2$, $5-6 = 3$)

Escore do Componente 7: _____

Escore Global do PSQI: _____

ANEXO B

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Data: ___/___/___

Nome:

Idade:

Sexo:

Qual a sua probabilidade ou chance de cochilar ou dormir nas seguintes situações, em oposição à situação de apenas sentir-se cansado? Isso se refere ao seu modo usual de vida recentemente. 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**ESTUDO DOS EFEITOS DA MELATONINA SOBRE A
FUNÇÃO PULMONAR E A QUALIDADE DO SONO NA ASMA**

Ficha n.º : _____

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ N.º do prontuário: _____
Data de Nascimento: ___/___/___ Idade: _____
Sexo: _____
Ocupação: _____ Trabalho em turnos: () diurno () noturno
Endereço: _____ Telefone: _____

ANAMNESE

1, Quantas vezes você teve sintomas como tosse, chiado, aperto no peito, falta de ar por semana nos últimos 12 meses?

- () menos ou igual a 2 vezes por semana () não soube informar
() mais de 2 vezes por semana, mas não contínuos () não respondeu
() sintomas contínuos

2, Você faltou no trabalho/escola por causa da asma nos últimos 12 meses?

- () no máximo 1 falta ocasional () não trabalha/estuda
() algumas faltas () não soube informar
() faltas freqüentes () não respondeu

3, Você apresentou sintomas de asma após alguma das seguintes atividades físicas, nos últimos 12 meses?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> não apresentou sintomas de asma após atividade física | <input type="checkbox"/> não soube informar |
| <input type="checkbox"/> correr | <input type="checkbox"/> não respondeu |
| <input type="checkbox"/> subir escadas | <input type="checkbox"/> andar no plano |

4, Quanto tempo duraram suas crises de asma nos últimos 12 meses?

- não teve crise nesse período
- até 1 dia por mês, controladas por broncodilatador, sem idas à emergência
- mais de 1 dia por mês, mas não requerendo cursos repetidos de corticosteróides sistêmicos ou internações
- crises com risco de vida, necessitando internações ou cursos freqüentes de corticosteróides sistêmicos
- não soube informar
- não respondeu

5, Como você fica entre uma crise e outra?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> sem sintomas | <input type="checkbox"/> tosse e chiado contínuos |
| <input type="checkbox"/> sintomas leves | <input type="checkbox"/> não soube informar |
| <input type="checkbox"/> sintomas leves e persistentes | <input type="checkbox"/> não respondeu |

6, Quantas vezes você acordou à noite cansado ou com tosse/chiado nos últimos 12 meses?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> até 2 vezes por mês | <input type="checkbox"/> não soube informar |
| <input type="checkbox"/> mais de 2 vezes por mês, mas menos de 2 vezes por semana | <input type="checkbox"/> não respondeu |
| <input type="checkbox"/> 2 ou mais vezes por semana | |

7, Quantas vezes, em média, você utilizou bombinha ou broncodilatador de alívio nos últimos 12 meses?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> não usou | <input type="checkbox"/> não soube informar |
| <input type="checkbox"/> menos de 2 vezes por semana | <input type="checkbox"/> não respondeu |
| <input type="checkbox"/> mais que 2 vezes por semana, mas menos que 2 vezes por dia | <input type="checkbox"/> 2 ou mais vezes ao dia |

ANTECEDENTES PESSOAIS

1, Você teve alguma doença alérgica além da asma?

- sim não
 não soube informar não respondeu
 conjuntivite alérgica rinite
 alergia de pele alergia alimentar
 outra _____

2, Você tomou algum remédio para asma no mês passado?

- não
 sim

Qual remédio?

Como?

- 1, _____ alternado regular
 2, _____ alternado regular
 3, _____ alternado regular
 4, _____ alternado regular

3, Tabagismo

- a) Você fuma atualmente? não sim Quanto? _____ maços/ano
 b) Você já fumou? não sim Quanto? _____ maços/ano

Há quanto tempo deixou de fumar?

4, Apresentou exacerbação da asma nas últimas 4 semanas?

- não
 sim

5, Possui diagnóstico médico de distúrbio do sono?

- não
 sim _____

EXAME FÍSICO

Peso: _____ **Estatura:** _____
Ausculta:

ESPIROMETRIA

	VALOR	% PREVISTO
CVF		
VEF ₁		
VEF ₁ /CVF		
PEF		
FEF _{25-75%}		

3- sintomas fortes que impediram alguma atividade Quantas vezes usou bombinha de alívio ao dia? Pico de Fluxo Expiratório à noite																	
Tomou outra medicação?																	
Para quê?																	

ANEXO E

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

1 DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

OU RESPONSÁVEL LEGAL

1 NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº SEXO: M () F ()

DATA DE NASCIMENTO...../...../.....

ENDEREÇO.....Nº..... APTO.....

BAIRRO.....CIDADE.....

CEP.....TELEFONE: DDD (.....).....

2 RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M () F ()

DATA DE NASCIMENTO:...../...../.....

ENDEREÇO:.....Nº..... APTO.....

BAIRRO:.....CIDADE:.....

CEP:.....TELEFONE: DDD (.....).....

II DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1 TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

ESTUDO DOS EFEITOS DA MELATONINA SOBRE A FUNÇÃO PULMONAR E A QUALIDADE DO SONO NA ASMA

2 PESQUISADOR (A): Francineide Lima Campos

CARGO FUNÇÃO: Farmacêutica / Pós-Graduanda em Ciências Farmacêuticas

AVALIAÇÃO DE RISCO DA PESQUISA –

Sem risco () Risco baixo (X) Risco mínimo () Risco médio () Risco maior ()

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

3 DURAÇÃO DA PESQUISA: Agosto 2002 a julho 2003.

III REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1 Justificativa e os objetivos da pesquisa:

Você está sendo convidado a participar de um estudo sobre o tratamento da asma. A asma é uma causa importante de restrição de atividades físicas, falta à escola e ao trabalho, e perturbação do sono, podendo trazer risco de vida aos seus portadores. A melatonina é uma substância produzida naturalmente pelo organismo humano, estando envolvida na regulação do padrão de sono. Estudos recentes têm demonstrado que a melatonina possui também ação antiinflamatória e broncodilatadora, tornando-a potencialmente útil para o manuseio da asma. Este estudo tem o objetivo de avaliar os efeitos da melatonina no controle da asma.

2 Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Inicialmente, você receberá o tratamento convencional para asma, administrado por via inalatória, durante 15 dias. Ao final desse período, você comparecerá ao Ambulatório, onde será examinado por um médico do serviço de pneumologia e 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 da segunda fase do estudo, que durará quatro semanas e onde, além do tratamento convencional da fase anterior, você será solicitado a utilizar um comprimido de melatonina, duas horas antes de deitar-se, ou um comprimido contendo uma substância inócua para comparação. Diariamente, você deverá preencher o diário de sintomas de asma e de sono e medir seu pico de fluxo, soprando com força num aparelho portátil em forma de tubo. No final das quatro semanas de uso do medicamento, os testes de função pulmonar e o questionário sobre a qualidade de sono serão repetidos.

3 Desconfortos e riscos esperados:

O esquema de tratamento da asma a ser utilizado é aquele preconizado pelo Consenso Brasileiro no Manejo da Asma para casos de asma leve ou moderada. Trata-se de um esquema inalatório de eficácia e segurança comprovadas e que pode ocasionar, como efeito colateral mais freqüente, tremor leve de extremidades. A melatonina pode ser considerada um indutor de sono leve, porém, na dose e horário utilizados no estudo, não se esperam efeitos colaterais significativos. Os testes de função pulmonar duram cerca de 20 minutos, são isentos de riscos e acarretam desconforto mínimo.

4 Benefícios que poderão ser obtidos:

Deverá ser obtido um controle mais adequado da asma, uma vez que a medicação a ser utilizada, padronizada pelo Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, não é ainda rotineiramente oferecida aos usuários do SUS. Os exames constantes do protocolo fornecerão subsídios adicionais ao médico assistente para o seu acompanhamento clínico.

5 Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:

Espera-se um benefício adicional com o uso da melatonina, tanto sobre a função pulmonar quanto sobre a qualidade de sono.

IV ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

- 1 Acesso a qualquer tempo às informações sobre procedimentos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
- 2 Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
- 3 Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

V INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Dr. Antônio George de Matos Cavalcante – Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. Telefone: 288.8000 ou 8803.2653

Dr. Pedro Felipe C. de Bruin – Departamento de Medicina Clínica. Telefone: 288.8056 ou 99739496

Farm. Francineide Lima Campos – 276.3554

VI OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

Em caso de menor de idade, declaro que o mesmo foi devidamente esclarecido e aceita participar do presente Protocolo da Pesquisa sendo eu o responsável legal.

Fortaleza, ____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do Pesquisador

(carimbo ou nome legível)

ANEXO F

ANEXO G

ANEXO H**TABELAS 1 A 17****Tabela 1** - Características individuais de dez pacientes asmáticas selecionadas para o grupo de tratamento com melatonina

Paciente	Sexo	Idade (anos)	IMC (Kg/m²)	Escolaridade
KRA	feminino	25	20,8	médio completo
EAS	feminino	30	31,3	médio completo
PTS	feminino	21	23,6	médio completo
BLS	feminino	30	27	fundamental I incompleto
LFS	feminino	23	28,7	fundamental II incompleto
MGG	feminino	32	29,1	fundamental II completo

AVA	feminino	26	28,3	médio completo
FRMN	feminino	18	19,7	médio completo
AFCM	feminino	29	23,6	superior incompleto
AERF	feminino	44	24,2	médio completo
Média	--	27,8	25,6	--
Desvio Padrão	--	6,8	3,6	--

Abreviatura:

IMC-Índice de Massa Corpórea

Tabela 2 - Características individuais de dez pacientes asmáticas selecionadas para o grupo de tratamento com placebo

Paciente	Sexo	Idade (anos)	IMC (Kg/m²)	Escolaridade
FPO	feminino	23	21,5	médio completo
JMCM	feminino	18	24,2	médio completo
SPA	feminino	26	22,3	médio completo
MJS	feminino	33	26,7	fundamental II incompleto
TAS	feminino	63	23,7	fundamental II incompleto
ACS	feminino	19	22,7	médio completo
FRB	feminino	41	25,3	médio completo
SMSF	feminino	30	19	médio completo
MFC	feminino	41	38,2	fundamental II completo
NSV	feminino	30	28,3	fundamental II completo
Média	--	32,4	25,1	--
Desvio Padrão	--	13,3	5,2	--

Abreviatura:
IMC-Índice de Massa Corpórea

Tabela 3 - Resultados da avaliação da função pulmonar para o grupo da melatonina antes da fase de tratamento

Paciente	CVF		VEF ₁		VEF ₁ /CVF		FEF _{25-75%}		PFE	
	(l)	(% pred)	(l)	(% pred)	(%)	(% pred)	(l/s)	(% pred)	(l/s)	(% pred)
KRA	2,62	86,2	2,22	82,8	84,7	96,3	3,32	72,9	4,22	70,6
EAS	2,64	78,6	1,83	67,3	45,5	52,7	0,44	12,8	4	60,1
PTS	2,94	83,8	2,18	71,2	74,1	84,9	1,65	44,4	4,72	71,7
BLS	2,6	81,8	1,7	65,8	62	71,3	0,92	27,7	4,11	61
LFS	2,72	75,3	2,48	84,9	92,5	115,2	3,62	102,8	5,91	94,1
MGG	2,7	96,8	2,18	89	80,7	92,2	2,1	69,5	4,08	71,8
AVA	3	101	2,08	71,7	69,3	81,2	1,64	41,9	5,16	82,7
FRMN	3,4	109,3	3,06	97,5	90	103	3,69	125,1	5,19	80,8
AFCM	3,04	106,7	2,58	95,2	84,9	100,5	2,81	75,3	5,82	96,4
AERF	3,06	98,1	2	76,3	66,2	78,1	1,34	44,7	3,93	65,5
Média	2,87	91,76	2,23	80,17	74,99	87,54	2,15	61,71	4,71	75,47
Desvio	0,24	11,4	0,37	10,82	13,8	16,9	1,09	32,56	0,72	12,09

padrão

Abreviaturas:

CVF- Capacidade Vital Forçada

VEF₁- Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

FEF_{25-75%}- Fluxo Expiratório Forçado médio entre 25 a 75% da curva de CVF

PFE- Pico de Fluxo Expiratório

Tabela 4 - Resultados da avaliação da função pulmonar para o grupo do placebo antes da fase de tratamento

Paciente	CVF		VEF ₁		VEF ₁ /CVF		FEF ₂ 75%		PFE	
	(l)	(% pred)	(l)	(% pred)	(%)	(% pred)	(l/s)	(% pred)	(l/s)	(% pred)
FPO	3,1	91,4	2,64	89,5	85,2	97,6	2,92	81,3	6,39	99,8
JMCM	3,0	109,4	2,48	98,8	82,7	92,3	2,38	68,4	5,95	101,2
SPA	2,8	92,5	2,32	85,9	84,1	95,7	2,55	76,8	5,79	97,3
MJS	3,3	108,1	2,62	98,5	78,4	90,6	2,45	76,8	4,37	72,5
TAS	1,5	60,6	1,29	62	66,2	90,6	0,55	24,3	3,08	60,3
ACS	2,8	85,9	1,96	65,3	69	78,3	1,41	35,7	3,45	61,8
FRB	2,4	86,7	1,64	63,8	71,3	87,6	1,19	35	4,14	68,1
SMSF	2,8	92	2,48	80,5	86,7	103,2	2,91	74,2	4,67	71
MFC	2,4	89,4	2,18	92,8	89,8	104,2	3,12	111,4	6	108,1
NSV	3	104,5	2,56	101,6	86,3	98,4	2,94	94,5	5,31	92,7
Média	2,7	92	2,21	83,87	79,9	93,8	2,24	67,8	4,91	83,28
Desvio padrão	0,4	13,3	0,43	14,5	7,8	7,3	0,8	26,4	1,08	17,26

Abreviaturas:

CVF- Capacidade Vital Forçada

VEF₁- Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
 FEF_{25-75%}- Fluxo Expiratório Forçado médio entre 25 a 75% da curva de CVF
 PFE- Pico de Fluxo Expiratório

Tabela 5 - Dados individuais de função pulmonar para o grupo da melatonina após a fase de tratamento

Paciente	CVF		VEF1		VEF1/CVF		FEF25-75%		PFE	
	(l)	(% pred)	(l)	(% pred)	(%)	(% pred)	(l/s)	(% pred)	(l/s)	(% pred)
KRA	2,9	95,4	2,6	97	89,7	101,9	2,89	87	6,5	108,7
EAS	2,46	73,2	1,83	63,7	47,2	54,7	0,54	15,7	4,2	63
PTS	3,5	99,7	2,86	93,5	82,9	95	2,83	76,1	6,6	100,3
BLS	2,94	92,5	1,75	67	51	58,7	0,71	21,4	4,27	64
LFS	2,94	89,1	2,64	91,3	90,1	102,9	3,49	98,9	6,42	102,2
MGG	2,62	93,9	1,96	80	74,8	85,5	1,5	49,7	3,93	69,2
AVA	3,18	107,8	2,12	73,9	68,8	80,8	1,48	38,2	5,01	80,5
FRMN	3,66	117,7	3,16	100,6	86,8	99,3	3,3	111,9	6,8	105,9
AFCM	2,86	100,4	2,48	91,6	86,7	102,6	2,64	70,8	6,47	107,1
AERF	2,94	92,7	1,96	73,7	67,1	79,1	1,36	44,9	4,5	75
Média	3	96,24	2,33	83,23	74,51	86,05	2,07	61,46	5,47	87,59
Desvio padrão	0,34	11,12	0,45	12,51	14,93	16,94	1,02	30,9	1,12	18,01

Abreviaturas:

CVF- Capacidade Vital Forçada

VEF₁- Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

FEF_{25-75%}- Fluxo Expiratório Forçado médio entre 25 a 75% da curva de CVF

PFE- Pico de Fluxo Expiratório

Tabela 6 - Dados individuais de função pulmonar para o grupo do placebo após a fase de tratamento

Pacient e	CVF		VEF ₁		VEF ₁ /CVF		FEF _{25-75%}		PFE	
	(l)	(% pred)	(l)	(% pred)	(%)	(% pred)	(l/s)	(% pred)	(l/s)	(% pred)
FPO	3,02	89,1	2,72	92,2	90,7	103,9	3,4	94,7	6,95	108,6
JMCM	3,16	114,5	2,5	99,6	79,6	88,8	2,22	63,8	6,07	103,2
SPA	2,86	93,2	2,34	86,7	82,4	93,7	2,32	69,9	6,53	109,7
MJS	3,32	107,4	2,44	91,7	75,8	87,6	1,96	61,4	5,74	95,2
TAS	1,6	63,2	1,2	60,3	75	89,8	0,94	42	3,17	63
ACS	2,84	85,3	1,94	64,7	68,3	77,5	1,37	34,7	4	65
FRB	2,52	90,3	1,62	63	67,5	82,9	1,01	29,7	4,4	72,4
SMSF	3	96,5	2,22	72,1	74	88,1	1,76	44,9	4,31	65,5
MFC	2,4	88,6	2,24	96,1	93,3	108,4	3,75	135,4	6,51	117,4
NSV	3,08	108,1	2,64	105,6	86,8	99,1	2,96	96,1	6,25	109,5
Média	2,78	93,6	2,18	83,2	79,3	91,9	2,16	67,2	5,39	90,95
Desvio padrão	0,47	13,7	0,45	15,8	8,4	8,9	0,91	31,4	1,23	20,78

Abreviaturas:

CVF- Capacidade Vital Forçada

VEF₁- Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
 FEF_{25-75%}- Fluxo Expiratório Forçado médio entre 25 a 75% da curva de CVF
 PFE- Pico de Fluxo Expiratório

Tabela 7- Resultado da avaliação da qualidade do sono através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e do grau de sonolência diurna através da Escala de Sonolência de Epworth em dez pacientes asmáticas alocadas no grupo da melatonina, antes do tratamento

Paciente	IQSP total	Qualidade subjetiva	Latência do sono	Duração do sono	Eficiência do sono	Distúrbios do sono	Disfunções diurnas	ESE
KRA	12	2	3	1	2	2	2	10
EAS	9	3	2	0	0	2	2	5
PTS	7	2	3	0	1	1	0	2
BLS	12	1	3	3	2	2	1	9
LFS	4	0	3	0	0	1	0	3
MGG	7	1	0	2	0	1	3	20
AVA	8	1	2	1	1	2	1	16
FRMN	5	1	2	0	0	1	1	5
AFCM	3	1	0	0	0	1	1	12
AERF	11	2	3	1	0	3	2	11
Média	7,8	1,4	2	0,8	0,6	1,6	1,3	9,3
Desvio padrão	3	0,8	1,1	0,9	0,6	0,6	0,9	5,4

Abreviaturas

IQSP-Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

ESE-Escala de Sonolência de Epworth

Tabela 8 - Resultado da avaliação da qualidade do sono através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e do grau de sonolência diurna através da Escala de Sonolência de Epworth em dez pacientes asmáticas alocadas no grupo do placebo, antes do tratamento

Paciente	IQSP total	Qualidade subjetiva	Latência do sono	Duração do sono	Eficiência do sono	Distúrbios do sono	Disfunções diurnas	ESE
FPO	12	2	3	1	2	2	2	10
JMCM	6	1	0	2	0	1	2	9
SPA	4	1	0	1	0	1	1	14
MJS	10	1	3	1	1	2	2	13
TAS	10	1	3	1	2	2	1	2
ACS	9	1	3	1	1	2	1	6
FRB	4	1	1	1	0	1	0	2
SMSF	11	2	3	2	1	1	2	4
MFC	13	1	3	3	3	1	2	10
NSV	10	3	2	2	0	2	1	3
Média	8,9	1,4	2,1	1,5	1	1,5	1,4	7,3
Desvio padrão	3	0,6	1,2	0,6	1	0,5	0,6	4,2

Abreviaturas

IQSP-Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

ESE-Escala de Sonolência de Epworth

Tabela 9 - Resultado da avaliação da qualidade do sono através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e do grau de sonolência diurna através da Escala de Sonolência de Epworth em dez pacientes asmáticas alocadas no grupo da melatonina, após o tratamento

Paciente	IQSP total	Qualidade subjetiva	Latência do sono	Duração do sono	Eficiência do sono	Distúrbios do sono	Disfunções diurnas	ESE
KRA	4	1	1	0	0	1	1	9
EAS	4	1	0	0	0	2	1	6
PTS	4	1	2	0	1	0	0	2
BLS	6	1	3	0	0	1	1	7
LFS	1	0	0	0	0	1	0	3
MGG	6	1	0	1	0	1	3	19
AVA	2	0	1	0	0	1	0	2
FRMN	3	1	1	0	0	1	0	2
AFCM	4	1	1	0	0	1	1	5
AERF	5	1	2	0	0	1	1	10
Média	3,9	0,8	1,1	0,1	0,1	1	0,8	6,5
Desvio padrão	1,5	0,4	0,9	0,3	0,3	0,4	0,8	5

Abreviaturas

IQSP-Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

ESE-Escala de Sonolência de Epworth

Tabela 10 - Resultado da avaliação da qualidade do sono através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e do grau de sonolência diurna através da Escala de Sonolência de Epworth em dez pacientes asmáticas alocadas no grupo do placebo, após o tratamento

Paciente	IQSP total	Qualidade subjetiva	Latência do sono	Duração do sono	Eficiência do sono	Distúrbios do sono	Disfunções diurnas	ESE
FPO	4	0	1	0	0	1	2	4
JMCM	4	1	1	0	0	1	1	8
SPA	2	1	0	0	0	1	0	10
MJS	10	1	3	1	1	2	2	9
TAS	12	2	2	1	2	3	2	1
ACS	9	1	1	2	2	2	1	7
FRB	4	1	1	1	0	1	0	4
SMSF	6	1	0	1	1	1	2	8
MFC	11	1	3	3	3	1	0	5
NSV	8	1	3	2	0	2	0	1
Média	7	1	1,5	1,1	0,9	1,5	1	5,7
Desvio padrão	3,2	0,4	1,1	0,9	1	0,6	0,8	3

Abreviaturas

IQSP-Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

ESE-Escala de Sonolência de Epworth

Tabela 11 - Valores médios de função pulmonar para os grupos melatonina e placebo antes do tratamento

	melatonina	placebo	p
CVF (l)	2,87 ± 0,24	2,74 ± 0,48	0,482 ¹
VEF1 (l)	2,23 ± 0,37	2,21 ± 0,43	0,942 ¹
VEF1/CVF (%)	74,99 ± 13,8	79,9 ± 7,8	0,529 ²
FEF25-75 (l/s)	2,15 ± 1,09	2,24 ± 0,8	0,848 ¹
PFE (l/s)	4,71 ± 0,72	4,91 ± 1,08	0,65 ¹

1- teste t de Student 2- teste de Mann-Whitney

Abreviaturas:

CVF- Capacidade Vital Forçada

VEF₁- Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

FEF_{25-75%}- Fluxo Expiratório Forçado médio entre 25 a 75% da curva de CVF

PFE- Pico de Fluxo Expiratório

Tabela 12 - Qualidade do sono avaliada pelo Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e grau de sonolência diurna avaliado pela Escala de Sonolência de Epworth para os grupos melatonina e placebo antes do tratamento

	melatonina	placebo	valor de p
IQSP	7,8 ± 3	8,9 ± 3	0,481
<i>Qualidade subjetiva</i>	1,4 ± 0,8	1,4 ± 0,6	0,971
<i>Latência do sono</i>	2 ± 1,1	2,1 ± 1,2	0,853
<i>Duração do sono</i>	0,8 ± 0,9	1,5 ± 0,6	0,075
<i>Eficiência do sono</i>	0,6 ± 0,6	1 ± 1	0,436
<i>Distúrbios do sono</i>	1,6 ± 0,6	1,5 ± 0,5	0,853
<i>Disfunções diurnas</i>	1,3 ± 0,9	1,4 ± 0,6	0,739

ESE	9,3 ± 5,4		7,3 ± 4,2		0,481	
antes e após 28 dias de tratamento com melatonina ou placebo						
Abreviaturas:						
IQSP- Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh						
ESE- Escala de sonolência de Epworth						
				placebo (n= 10)		
				antes	depois	valor de p
				5,74 ± 0,48	2,78 ± 0,47	0,155 ¹
VEF1 (l)	2,23 ± 0,37	2,33 ± 0,45	0,229 ¹	2,21 ± 0,43	2,18 ± 0,45	0,411 ¹
VEF1/CVF (%)	74,99 ± 13,8	74,51 ± 14,93	0,799 ²	79,9 ± 7,8	79,3 ± 8,4	0,721 ²
FEF ₂₅₋₇₅ (l/s)	2,15 ± 1,09	2,07 ± 1,02	0,622 ¹	2,24 ± 0,8	2,16 ± 0,91	0,666 ¹
PFE (l/s)	4,71 ± 0,72	5,47 ± 1,12	0,022¹	4,91 ± 1,08	5,39 ± 1,23	0,012¹

1- teste t de Student para dados pareados 2- teste de Wilcoxon

Abreviaturas:

CVF- Capacidade Vital Forçada

VEF₁- Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

FEF_{25-75%}- Fluxo Expiratório Forçado médio entre 25 a 75% da curva de CVF

PFE- Pico de Fluxo Expiratório

Tabela 14 - Avaliação da qualidade do sono e sonolência diurna excessiva em 20 pacientes asmáticas antes e após 28 dias de tratamento com melatonina ou placebo

	melatonina (n= 10)			placebo (n= 10)		
	antes	depois	valor de p	antes	depois	valor de p
IQSP	7,8 ± 3	3,9 ± 1,5	0,008	8,9 ± 3	7 ± 3,2	0,054
<i>Qualidade subjetiva</i>	1,4 ± 0,8	0,8 ± 0,4	0,034	1,4 ± 0,6	1 ± 0,4	0,194
<i>Latência do sono</i>	2 ± 1,1	1,1 ± 0,9	0,031	2,1 ± 1,2	1,5 ± 1,1	0,167
<i>Duração do sono</i>	0,8 ± 0,9	0,1 ± 0,3	0,034	1,5 ± 0,6	1,1 ± 0,9	0,157
<i>Eficiência do sono</i>	0,6 ± 0,6	0,1 ± 0,3	0,102	1 ± 1	0,9 ± 1	0,655
<i>Distúrbios do sono</i>	1,6 ± 0,6	1 ± 0,4	0,034	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,6	1
<i>Disfunções diurnas</i>	1,3 ± 0,9	0,8 ± 0,8	0,025	1,4 ± 0,6	1 ± 0,8	0,157
ESE	9,3 ± 5,4	6,5 ± 5	0,028	7,3 ± 4,2	5,7 ± 3	0,151

Abreviaturas:

IQSP- Índice de qualidade de Sono de Pittsburgh

ESE- Escala de sonolência de Epworth

Tabela 15 - Média semanal de Pico de Fluxo Expiratório diurno e noturno e da variação diurna-noturna do Pico de Fluxo Expiratório de dez pacientes asmáticas do grupo da melatonina e dez pacientes asmáticas do grupo placebo

	PFE diurno			PFE noturno			Variação no PFE		
	melatonina	placebo	p	melatonina	placebo	p	melatonina	placebo	p
1ª semana	284,9 ± 97,4	299,5 ± 70,8	0,706	292,6 ± 95,7	295,4 ± 70,7	0,942	3 ± 8	-1,7 ± 6,2	0,143
2ª semana	293,3 ± 105	300,5 ± 76,5	0,863	288,3 ± 109,5	303,2 ± 78,7	0,731	-2,5 ± 5,9	0,5 ± 5	0,218
3ª semana	306,5 ± 104,2	301,6 ± 77,2	0,907	303,5 ± 109,9	306,6 ± 78,3	0,942	-1,8 ± 5,1	1,4 ± 6,5	0,247

4ª semana 306,2 ± 102,6 314,3 ± 84,9 0,85 308,5 ± 100,4 315,4 ± 73,5 0,862 1,1 ± 3,6 0,9 ± 8 0,436

Abreviaturas:

quatro semanas de tratamento com melatonina ou placebo em 20 pacientes asmáticas

PFE- Pico de Fluxo Expiratório

	Sintomas diurnos			Sintomas noturnos		
	melatonina	placebo	p	melatonina	placebo	p
1ª semana	0,3 ± 0,4	0,4 ± 0,3	0,796	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,796
2ª semana	0,4 ± 0,4	0,1 ± 0,3	0,247	0,3 ± 0,4	0,2 ± 0,4	0,529
3ª semana	0,5 ± 0,6	0,4 ± 0,4	0,971	0,3 ± 0,4	0,4 ± 0,5	0,684
4ª semana	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,4	0,853	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,4	0,684

Tabela 17 - Média semanal da frequência diurna e noturna do uso de salbutamol para alívio dos sintomas de asma em pacientes do grupo melatonina (n= 10) e placebo (n= 10)

	número de jatos diurnos			número de jatos noturnos		
	melatonina	placebo	p	melatonina	placebo	p
1ª semana	0,8 ± 1	0,5 ± 0,6	0,739	0,3 ± 0,6	0,2 ± 0,3	0,971
2ª semana	0,9 ± 1,1	0,5 ± 0,8	0,436	0,4 ± 0,6	0,2 ± 0,4	0,393
3ª semana	0,8 ± 1	0,6 ± 0,8	0,631	0,5 ± 0,9	0,4 ± 0,9	0,739
4ª semana	0,5 ± 0,8	0,5 ± 0,7	0,739	0,3 ± 0,6	0,2 ± 0,6	0,912