



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE MESTRADO ACADÊMICO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

MARIA LÍLLIAN MAIA FERNANDES

**FIBROSE CÍSTICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL E RETROSPECTIVO DE 10 ANOS
AVALIANDO AS ALTERAÇÕES CLÍNICAS, DO HUMOR, DO SONO, O NÚMERO DE
HOSPITALIZAÇÕES E A SOBREVIVÊNCIA**

FORTALEZA

2018

MARIA LÍLLIAN MAIA FERNANDES

FIBROSE CÍSTICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL E RETROSPECTIVO DE 10 ANOS
AVALIANDO AS ALTERAÇÕES CLÍNICAS, DO HUMOR, DO SONO, O NÚMERO DE
HOSPITALIZAÇÕES E A SOBREVIVÊNCIA

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Médicas, do Departamento de Medicina Clínica, na Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Profa. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin.

FORTALEZA

2018

MARIA LÍLLIAN MAIA FERNANDES

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- M1f MAIA FERNANDES, MARIA LÍLLIAN.
FIBROSE CÍSTICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL E RETROSPECTIVO DE 10 ANOS
AVALIANDO AS ALTERAÇÕES CLÍNICAS, DO HUMOR, DO SONO, O NÚMERO DE
HOSPITALIZAÇÕES E A SOBREVIDA / MARIA LÍLLIAN MAIA FERNANDES. – 2018.
88 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2018.
Orientação: Profa. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin .
1. Fibrose Cística. 2. Mortalidade. 3. Fatores prognósticos. 4. Sono. 5. Depressão. I. Título.
- CDD 610
-

FIBROSE CÍSTICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL E RETROSPECTIVO DE 10 ANOS
AVALIANDO AS ALTERAÇÕES CLÍNICAS, DO HUMOR, DO SONO, O NÚMERO DE
HOSPITALIZAÇÕES E A SOBREVIVÊNCIA

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Patologia, do Departamento de Patologia e Medicina Legal, na Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Defesa em: 27 / 09 / 2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Veralice Meireles Sales de Bruin (Orientador)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Profa. Dra. Maira Di Ciero Miranda
Universidade Federal do Ceará - UFC

Profa. Dra. Sonia Holanda
Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Ao companheiro de todos os dias, que me protege e me dá forças sempre: Meu Deus!

Aos meus pacientes portadores de Fibrose Cística, que foram a peça principal, razão deste estudo. Para aqueles que eu tive o prazer de conhecer e conviver, acompanhando-os em suas consultas, dizer que se trabalharmos em favor do bem, esse bem virá ao nosso encontro. E aqueles que infelizmente só conheci por nome, por visita aos prontuários, deixo aqui meus sentimentos.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, meu agradecimento ao senhor meu Deus...Ao Senhor.

Aos anjos que o senhor colocou em minha vida... e são muitos: A minha família em geral, por que sei que todos torcem de verdade por mim e compartilham da minha alegria – Obrigado.

A Prof. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin, minha orientadora, professora querida, inspiradora para as minhas conquistas, desistir jamais, uma verdadeira cientista das pesquisas. Sempre usou de sabedoria com mansidão para me conduzir, por tanto, tenho tão grande admiração, e por isso: Cheguei até aqui! O meu obrigado por todo seu desprendimento em ajudar, por todo conhecimento, e por acreditar que eu era capaz.

Um agradecimento e homenagem a Dra. Cláudia, pioneira da Pneumologia Pediatra em Fortaleza-CE, como chefe do serviço de referência à Fibrose Cística no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), dividindo ensinamentos e sabedoria para várias gerações de estudantes. Meu agradecimento por ter me acolhido na FC, por ter me ajudado a crescer, e ter ajudando-me a conciliar os momentos difíceis durante toda a pesquisa, com muita calma e ternura.

Ao Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalho de Bruin, pela sua ajuda incondicional e sempre com as boas sugestões.

Dedico também a todos os profissionais do Centro de referência do Ceará de Fibrose Cística no HIAS (Hospital Infantil Albert Sabin), que se empenham todos os dias com seu trabalho e esforço, fazendo com que esses pacientes consigam aumentar sua expectativa de vida, o meu carinho especial ao Dr. Evalto, Dr. Danilo, Enfa. Juliana, Lucinha, Interna de medicina Carissa, Nossa fisioterapeuta Adriana e nossa nutricionista Eneida Nogueira.

Dedico também esse trabalho a duas bases de tudo, o início do sucesso, duas pessoas que faltam palavras no mundo todo para decifrar o tamanho do amor e da gratidão que tenho por eles serem meus pais e meus maiores incentivadores, aos meus pais Leudo e Socorro, por terem me incentivado e acreditado em mim em todos os instantes.

Ao meu namorado, meu grande amor e amigo, Ozéias Firmeza, pela compreensão da minha ausência, e por toda colaboração desprendida, sendo esse namorado incrível, e professor rigoroso quando precisava, e que sempre acreditou que era possível eu me tornar mestre. Você que é o meu presente sempre, meu admirável Ozéias, meu Einstein da atualidade, como diz a princesa Lu.

Ao meu pequeno e grande guerreiro Ravy (meu caborezinho), meu filho lindo que amo muito, e sempre me deu forças para não desistir de tentar, e que esse sorriso de satisfação que você tem, é uma das coisas que mais gosto de ver em você, esses risos inocentes.

Existem pessoas que mesmo sem saber nos ajudam, são os anjos sem saber, de energia boa: Tia Graça, Tia nené (beata), Tio Neto, Tio Batista, Tia Helena, meus irmãos e sobrinhos que eu os amos muito, minhas amigas Edneia, Tainá (Boneca branca), Tia Fran e Tio João, Mãe Loira, meus pequeninos Vini e Lu, e Família.

Aos Anjos que Deus colocou no meu caminho, tornando esta jornada possível, leve e realizada, como meus amigos Girleudo, Ivone, Jaqueline, Mariana (Centro de Estudo), Robson, Fernando, sempre disponível em ajudar, soraya, Karen Brasil (menina inteligente), e as boas dicas de Howard Júnior, e todos os meus colegas de laboratório, que se tornaram amigos durante o percurso do mestrado.

Meus queridos amigos que sempre me incentivaram a continuar a busca pelo os meus sonhos, me ajudando a não desisti, e que me deram o famoso “ponta pé” inicial, me incentivando e me orientando: Ana Célia, Ariane, Juliana, Carla, Carlinha, Thelma, Sarah e Nadja Nara que de alguma forma me ajudaram e vibraram com minha alegria.

Aos meus colegas de trabalho, minha segunda casa, a todos do meu Bloco B no HIAS, pelo qual tenho grande carinho, e minha Chefe Dra Zélia, maior incentivadora do estudo e do aprendizado, pessoa e profissional pela qual tenho tamanho carinho.

“No que diz respeito ao desempenho, ao compromisso, ao esforço, à dedicação não existe meio termo. Ou você faz uma coisa bem feita, ou não faz.”

Ayrton Senna

RESUMO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, também conhecida como mucoviscidose, um nome que se associa à grande produção de muco, atingindo sobretudo os pulmões e pâncreas. As principais manifestações são: tosse seca irritativa, que se torna tosse crônica e persistente perturbando o sono e a alimentação, bronquiectasias e insuficiência respiratória. A apresentação clínica e gravidade da doença são variáveis. Transtornos diversos, tais como, ansiedade, depressão e alterações do sono podem ocorrer. A FC tem se manifestado de maneira predominante na região sul do Brasil e a população mais afetada é a caucasiana centro-europeia. Em outras regiões, observa-se uma prevalência de 1/10.000 nascidos vivos. Esse trabalho tem por objetivo analisar retrospectivamente, durante 10 anos, as características clínicas e os fatores preditivos associados ao número de hospitalizações ou óbito. Um segundo estudo avaliou de forma transversal um grupo de pacientes quanto aos achados clínicos e comportamentais e quanto ao ritmo vigília-sono através de actigrafia. Todos os pacientes eram provenientes de um serviço terciário para atendimento de FC do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), em Fortaleza. Os dados foram obtidos com os pacientes e quando necessário, corroborados com a família, avaliação de prontuários e informações do médico. Foram utilizados os questionários para depressão de Hamilton (HAM-N), para a qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI) e para a sonolência diurna de Epworth (ESE). No primeiro estudo (n=64), os pacientes eram predominantemente do sexo masculino (n=40; 62,5%), com idade entre 1 e 29 anos. Aproximadamente metade dos casos foi identificada com a cor branca (n=34; 53,1%). Ao nascimento, apresentaram íleo meconial (n=6; 9,4%), obstrução intestinal (n=2; 3,1%) ou não apresentavam sintomatologia específica ou indicativa do diagnóstico de FC (n=56; 87,5%). Com a evolução da doença, comprometimento pulmonar (n=19; 29,7%), comprometimento pancreático (n=18; 28,2%), comprometimento pulmonar e pancreático (n=17; 26,5%) e outros (n=10; 5,6%) foram observados. Por ocasião da última avaliação, os pacientes do sexo masculino tinham uma idade maior que o sexo feminino (p=0,04). As mulheres apresentavam uma predominância de infecção por *Pseudomonas* mucoide. A análise de sobrevida mostrou que a presença de consanguinidade, o maior número de infecções, a presença de comprometimento no trato gastrointestinal (TGI), e o uso de oxigênio associaram-se a menor sobrevida. No estudo dois, 30 pacientes (15 do sexo masculino) foram estudados não apresentando diferenças quanto a manifestações clínicas, resultados laboratoriais e questionários comportamentais. Também não houve diferenças relacionadas as medidas do registro vigília-sono. Os pacientes com maior idade apresentavam maior Índice de Massa Corpórea (p=0,001). Não houve relação entre as medidas subjetivas de avaliação do sono (PSQI) e o registro obtido por actigrafia. O tempo acordado após o sono relacionou-se inversamente com o VEF1 (p=0,004) e diretamente com o escore de Scwachman-Kulczycki (S-K). O estudo atual reafirma a melhoria da sobrevida dos pacientes com FC. Esse trabalho mostrou que fatores diferenciais influenciaram a mortalidade dos pacientes com FC. Tais fatores: consanguinidade, maior número de infecções, comprometimento do trato gastrointestinal (TGI), e o uso de oxigênio podem ser específico para a região e população avaliada. O estudo mostrou que um pior sono, expresso como maior tempo acordado após o sono, associa-se a função respiratória mais grave e a piores escores de gravidade clínica.

Palavras chave: Fibrose Cística. Mortalidade. Fatores prognósticos. Sono. Depressão.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease, also known as mucoviscidosis, a name that is associated with large mucus production, especially affecting the lungs and pancreas. The main symptoms are: dry cough irritative, which becomes chronic and persistent cough disturbing sleep and feeding, bronchiectasis and respiratory failure. The clinical presentation and severity of the disease are variable. Concomitant disorders such as anxiety, depression and sleep disorders may occur. CF has predominantly manifested itself in the southern region of Brazil, where the population are more of Caucasian ancestry as compared to other regions. In other regions, there is a prevalence of 1/10,000 live births. This study aims to evaluate clinical characteristics and factors predictive associated with the number of hospitalizations or death in the last 10-years. In a second study, CF patients (N=30) and control subjects were evaluated about clinical and behavioral characteristics and investigated about the sleep-wake rhythm through actigraphy. All the patients came from a tertiary care service for CF of the Albert Sabin Children's Hospital (HIAS), in Fortaleza. The data were obtained with the patients and corroborated with the family, study of medical records and information, when necessary. The Hamilton Depression Questionnaire (HAM-N), Pittsburgh Sleep Quality (PSQI), and Epworth Daytime Sleepiness (ESE) were used. In the first study (n= 64), patients were predominantly males (n = 40, 62.5%), aged between 1 and 29 years, and approximately half of the cases were identified as white (n = 34, 53.1%). At birth, meconium ileus (n = 6, 9.4%), intestinal obstruction (n = 2, 3.1%), no specific symptoms indicative of CF (n = 56; 87.5%) were found. With disease progression, pulmonary involvement (N=19, 29.7%), pancreatic (n = 18, 28.2%), pulmonary and pancreatic (n = 17, 26.5%) and others (n= 10, 5,6%) were observed. At the time of the last evaluation, male patients were older than female (p = 0.04). Women had a predominance of *Pseudomonas mucoid* infection. Survival analysis showed that the presence of consanguinity, the highest number of infections, the presence of compromised gastrointestinal tract (GIT), and the use of oxygen were associated with lower survival. In the second study, 30 patients, 15 males, and 15 females were evaluated and no differences existed regarding clinical manifestations, laboratory results and behavioral questionnaires. There were also no differences related to the measurements of the wake-sleep record. The older patients had a higher Body Mass Index (p = 0.001). There was no relationship between the subjective measures of sleep evaluation (PSQI) and the record obtained by actigraphy. The time spent after sleep was inversely related to FEV 1 (p = 0.004) and directly to the Scwachman-Kulczycki score (S-K). The retrospective study evaluating survival involved a reduced number of patients: the study however, a prolonged observation time was observed. This study confirmed increased survival age. The differential factors associated with mortality i.e. consanguinity, higher number of infections, gastrointestinal involvement and oxygen supplementation might be related to regional differences. Actigraphic registry showed that worse sleep, expressed as a greater time awake spent after sleep, is associated with worse respiratory function and worse scores of clinical severity.

Key words: Cystic fibrosis. Mortality. Prognostic factors. Sleep. Depression.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Crescimento do número de registros e seguimentos entre 2009 e 2015.	19
Figura 2: Distribuição dos pacientes quanto ao tempo de seguimento.	20
Figura 3: Representação esquemática da CFTR.	21
Figura 4: Radiografia representativa de um pulmão de paciente com FC.	26
Figura 5: Distribuição dos pacientes com Fibrose Cística quanto a Sobrevida de apresentação da Consanguinidade.	44
Figura 6: Distribuição dos pacientes com Fibrose Cística quanto a Sobrevida quanto à frequência de Infecções.	44
Figura 7: Distribuição dos pacientes com Fibrose Cística quanto a Sobrevida quanto a Comprometimento do Trato Gastrointestinal.	45
Figura 8: Distribuição dos pacientes com Fibrose Cística quanto a Sobrevida quanto ao uso de Oxigênio.	45
Figura 9: Actígrafo.	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características sócio demográficas de 64 pacientes com diagnóstico de Fibrose Cística quanto ao gênero.	37
Tabela 2: Resultados da pesquisa genética, manifestações clínicas e desfechos de 64 pacientes com diagnóstico de Fibrose Cística quanto ao gênero.	38
Tabela 3: Comparação dos resultados laboratórios e clínicos dos pacientes com Fibrose Cística quanto ao gênero.	40
Tabela 4: Comparações entre gêneros sobre os tratamentos utilizados nos pacientes com Fibrose Cística.	41
Tabela 5: Regressão binária logística entre fatores clínicos e laboratoriais e hospitalizações.	41
Tabela 6: Análise de sobrevida (Kaplan-Meyer) dos pacientes estudados (N=64).	42
Tabela 7: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com fibrose cística quanto ao gênero (N=30).	53
Tabela 8: Resultados de questionários de comportamento relativo a qualidade do sono, humor e sonolência diurna em pacientes com fibrose cística quanto ao gênero (n=30).	53
Tabela 9: Resultados do estudo actigráfico dos pacientes com fibrose cística quanto ao gênero (N=30) avaliados.	54
Tabela 10: Correlações entre os dados clínicos, questionários comportamentais e medidas do ritmo vigília-sono obtidas por actimetria (Teste de correlação de Pearson).	54

LISTA DE ABREVIATURAS

BIPAP	Bilevel Positiva Pressure Airway
CPAP	Contínuos Positive Airway Pressure
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
CVF	Capacidade Vital Forçada
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DIOS	Síndrome de Obstrução Intestinal Distal
ENac	Canal de Sódio Epitelial
ESE	Escala de Epworth
FC	Fibrose Cística
F508del	Deleção do Aminoácido Fenilalanina na Posição 508 do CFTR
H. influenza	<i>Haemophylos influenzae</i>
HIAS	Hospital Infantil Albert Sabin
HAM-N	Escala de Hamilton
IAH	Índice de Apneia-Hipopnéia
IPAP	Pressão Positiva Inspiratória nas Vias Respiratória
IMC	Índice de Massa Corpórea
mLq/L	Miliequivalentes por Litro
PaCO ₂	Pressão Parcial de Gás Carbônico no Sangue Arterial
P. aeruginosa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PSQI	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
PO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio
RNA	Ácido Ribonucléico
RLM	Regressão Logística Multinomial

S. aureus	<i>Staphylococcus aureus</i>
S-K	Schwachman-Kulczyk
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SPSS-22	<i>Statistic Package for Social Sciences</i>
TIR	Tripsinogênio Imunorreativo
TNN	Triagem Neonatal
TGI	Trato Gastrointestinal
VEF1	Volume Expiratório Forçado no primeiro Segundo
VNI	Ventilação Não-Invasiva
VNIPP	Ventilação não Invasiva com Pressão Positiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Considerações gerais	16
1.2	Aspectos históricos	17
1.3	Epidemiologia	18
1.4	Caracterização genética	20
1.5	Fisiopatologia	21
1.6	Quadro Clínico	24
1.6.1	Manifestações do trato digestivo	24
1.6.2	Manifestações pulmonares	25
1.6.3	Outras manifestações	26
1.6.4	Alterações do sono e do ritmo circadiano	27
1.6.5	Transtorno do humor e ansiedade	28
1.7	Métodos diagnósticos	29
1.8	Considerações gerais sobre a terapia	30
1.9	Mortalidade	32
2	JUSTIFICATIVA	33
	ESTUDO 1: RELAÇÕES ENTRE A SOBREVIDA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ALTERAÇÕES DO SONO NA FIBROSE CÍSTICA	34
1	OBJETIVOS	34
2	MÉTODOS	34
2.1	Sujeitos	34
2.2	Desenho do Estudo	34
2.3	Escala de Shwachman – Kulczyki	35
2.4	Avaliação da função pulmonar	35
2.5	Aspectos éticos	36
2.6	Análise Estatística	36
3	RESULTADOS	36
4	DISCUSSÃO	46
5	CONCLUSÕES	49
	ESTUDO 2: AVALIAÇÃO ACTIMÉTRICA DO RITMO VIGILIA-SONO EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA	50
1	OBJETIVOS	50
2	MÉTODOS	50
2.1	Sujeitos	50
2.2	Desenho do estudo	50
2.3	Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh	52
2.4	Escala de Epworth	52
2.5	Escala de Hamilton	52
2.6	Análise estatística	52

3	RESULTADOS	53
4	DISCUSSÃO	55
5	CONCLUSÕES	57
	REFERÊNCIAS	58
	APÊNDICE I: FIBROSE CÍSTICA	68
	APÊNDICE II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – (T.C.L.E.)	70
	APÊNDICE III: DIÁRIO DO SONO	74
	ANEXO I: O ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH (PSQI) SLEEPQUALITY INDEX	76
	ANEXO II: ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESSE)	79
	ANEXO III: ESCALA DE HAMILTON AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO (HAM-D 20 itens)	80
	ANEXO IV: ESCORE DE SHWACHMAN – KULCZYKI	84

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais

A Fibrose Cística (FC) é uma doença hereditária autossômica recessiva, também conhecida como mucoviscidose. A FC recebe esse nome devido à grande produção de muco a nível sistêmico, particularmente, em órgãos que dependem da função das células epiteliais. A produção em excesso do muco espesso gera o comprometimento de alguns órgãos específicos, sendo estes os mais afetados: pulmão, pâncreas, fígado e intestino (FIRMIDA et al., 2011; ANTUNES, 2008; SANTOS et al., 2008).

A FC é uma enfermidade genética conduzida através de gerações, podendo o paciente manifestar a doença ou não. Seus principais sintomas são: infecções respiratórias de repetição, tosse crônica, dificuldade de ganho de peso e excesso de sal no suor (BELLIS, CAZES, PARANT et al., 2007). A variabilidade de expressão da doença gera um padrão complexo e multissintomático onde alguns pacientes apresentam uma paucidade de sintomas e outros manifestam anormalidades de forma precoce.

A mutação genética na FC leva a um defeito na produção das secreções glandulares que se tornam espessas e em grandes quantidades interferindo no funcionamento normal dos órgãos. Nas glândulas sudorípara, esse defeito leva à produção de suor mais salgado, haja vista que ocorre um desequilíbrio entre o teor de íons e água decorrente da perda do transporte normalmente através do epitélio (BELLIS, CAZES, PARANT et al., 2007).

A FC tem se manifestado de maneira predominante na região sul do Brasil e a população mais afetada é a caucasiana centro-europeia. Enquanto que, para outras regiões, diminui para cerca de 1/10.000 nascidos vivos (FIRMIDA et al., 2011; ANTUNES, 2008; SANTOS et al., 2004). O aparelho respiratório é afetado de forma progressiva e de intensidade variável. O curso clínico é, em grande parte, deliberado pela presença do muco viscoso e clearance mucociliar reduzido, predispondo a sinusite, bronquite, pneumonia, bronquiectasia fibrose e falência respiratória (BOGLIOLO, 2013).

Desse modo, se utiliza a expressão multivariável para caracterizar que a FC, em seus aspectos clínicos, pode se complicar de maneira rápida e assim, atingir diversos sistemas diferentes dentro do mesmo organismo. As principais consequências dessa evolução de seu agravamento se dão por doenças pulmonares progressivas, disfunções gastrointestinais, doença hepática, infertilidade masculina (azoosperma obstrutivo), e desnutrição. Contudo, a doença pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade na FC (DALCIN et al., SILVA, 2008).

Apesar de ser uma doença crônica, como já citado anteriormente, e considerada uma moléstia complexa e potencialmente letal, o tratamento das complicações graves, e principalmente as complicações pulmonares, tem contribuído de forma positiva para o prolongamento da saúde e de esperança de vida dos portadores (REBRAFC, 2015).

Portanto, a primeira estratégia preventiva padronizada utilizada nos centros de assistência à saúde dos pacientes com FC, é iniciar a terapia de forma precoce, com um benefício para a saúde e qualidade de vida do paciente. Muitas vezes, as demais terapias, sobretudo as de natureza medicamentosa, são administradas de maneira incremental e aplicadas cronicamente, sendo cada uma delas projetada para efetuar pequenas mudanças na trajetória de diversos órgãos afetados com o objetivo de diminuir o comprometimento dos mesmos (MASTERSON, WILDMAN, NEWBERRY et al., 2011).

A expectativa de vida dos pacientes com FC tem aumentado nos últimos anos em razão de medidas profiláticas, tais como: o diagnóstico realizado precocemente com a utilização de estratégias populacionais como triagem neonatal, o desenvolvimento e acompanhamento farmacológico e formação de equipe multidisciplinar de atendimento ao paciente fibrocístico (FOUNDATION CF, 2011).

1.2 Aspectos históricos

A FC só começou a ser entendida de forma objetiva em 1938, quando Dorothy H. Anderson do laboratório patológico do Hospital e do Departamento de patologia da Fundação Real de Médicos da universidade de Columbia Presbyterian Medical Center, em Nova York, descreveu a “*fibrocystic disease of the pâncreas*” (FIRMIDA, 2010).

Entre outras complicações, Dorothy relatou a obstrução intestinal neonatal e comprometimento respiratório que havia observado no estudo de 4 pacientes. A parte mais notável das duas descobertas, porém, foi aquela que aponta características da história pancreática: em 45 dos casos estudados, o “pâncreas apresentou uma imagem na microscopia que é descrita pelo termo FC. O termo mucoviscidose foi mencionado pela primeira vez por Farber (1944), para descrever a importância da obstrução generalizada das várias glândulas exócrinas, causada por um muco espesso e viscoso em uma série de órgãos, característica inicial da patologia (FIRMIDA, MARQUES et al., 2011).

Outra instituição a investigar, de forma aprofundada a FC foi a *Cystic Fibrosis Foundation*, criada em 1955, uma organização sem fins lucrativos nos Estados Unidos, tendo em 1958 a publicação do escore clínico utilizado para avaliar a gravidade da doença, como instrumento conhecido de *Shwachman-Kulczycki (S-K)* (RIORDAN et al., 1989; RUGAN et al., 2011).

Em 1985 foi encontrado o espaço genético de modificação do gene da FC, identificado no braço longo do cromossomo 7, nos lócus q31. Tal gene formado por 250 quilobases de DNA, e com 27 exons, e tem a propriedade de codificar um RNAm de 6,5 quilobases, que transcreve uma proteína transmembrana, reguladora de transporte iônico, composta por 1.480 aminoácidos, conhecida e designada como *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) (RIORDAN *et al.*, 1989; RUGAN *et al.*, 2011).

O produto da proteína CFTR é um canal de cloro encontrado nas membranas apicais nas células epiteliais como ocorre nos pulmões, pâncreas, fígado entre outros. Portanto, a CFTR é essencial para o transporte de íons através da membrana celular, estando envolvida na regulação do fluxo de Cloreto (Cl), Sódio (Na) e água (RIORDAN *et al.*, 1989; RUGAN *et al.*, 2011).

Entretanto, com a evolução da doença, e aperfeiçoamento nas pesquisas, entre os anos de 1990 a 2000, foi estudado melhor o quadro com o objetivo de buscar diagnóstico precoce e tratamento, priorizando uma assistência de boa qualidade de vida e também evitar futuros danos irreversíveis (LYZAK, CANNOR *et al.*, 2002).

Embora várias técnicas tenham sido introduzidas para coleta e dosagem dos eletrólitos no suor, o teste mais confiável é o baseado na técnica de iontoforese por pilocarpina, descrito por Gibson e Cooke em 1959 e considerado ainda hoje o teste padrão-ouro para o diagnóstico de FC. (GIBSON; COOKE, 1959).

1.3 Epidemiologia

A incidência da FC é variável de acordo com as etnias, variando de 1/2.000 a 1/5.000 em caucasianos nascidos vivos na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá. De 1/15.000 em negros americanos, e 1/40.000 na Finlândia (TEMKATE, 1977; BRUNECKY, *et al.*, 1993). Trata-se de um problema de saúde de natureza genética e frequente na população.

No Brasil, no ano de 2015 foi constatado que havia aproximadamente 3.857 pacientes com FC, com idade média de 13,8 anos. Dentre estes, menos da metade possuíam investigação genética. Foram registrados 129 óbitos, com idade média de 19 anos. Foi constatado que a maioria dos pacientes brasileiros apresenta situação nutricional inadequada com índice de massa corporal – IMC abaixo do percentil 50, proporção que aumenta na fase da adolescência (REBRAFC, 2015). A FC tem se manifestado de maneira predominante na região sul do Brasil e a população mais afetada é a caucasiana centro-europeia. Enquanto que, para outras regiões, diminui para cerca de 1/10.000 entre os nascidos vivos (FIRMIDA *et al.*, 2011; ANTUNES, 2008; SANTOS *et al.*, 2004).

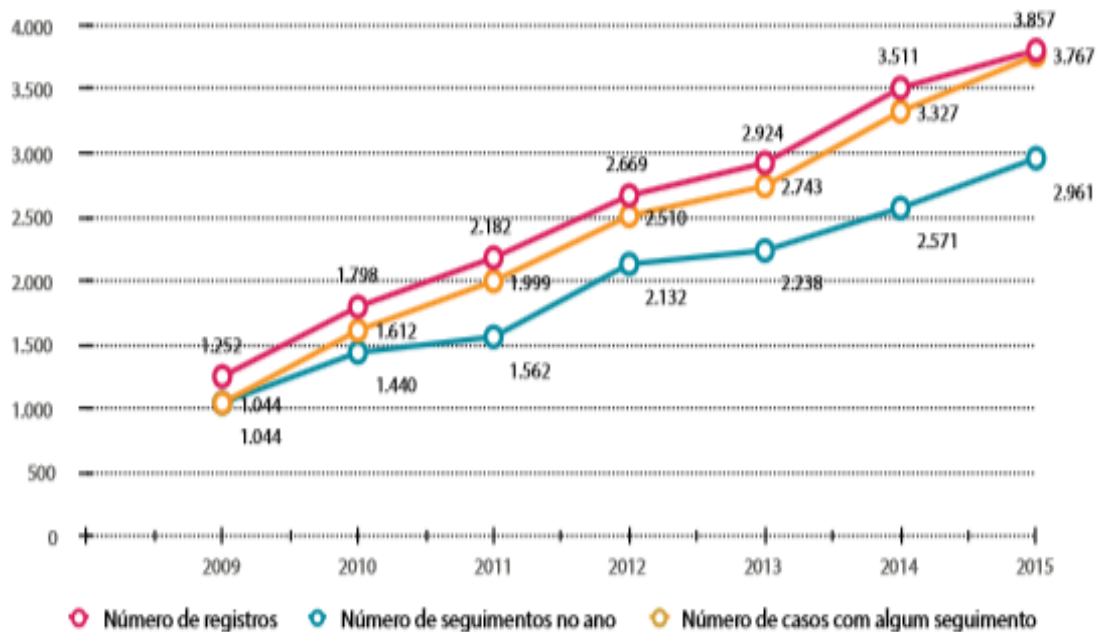
Os aumentos da sobrevivência são atribuídos a múltiplos avanços, incluindo os exames realizados ao nascimento, uma nutrição aprimorada, o uso de medicações que diminuem a

frequência de exacerbações, melhoram a função pulmonar e reduzem as infecções do trato respiratório. Porém, mesmo com todo o avanço, a doença pulmonar com exacerbações múltiplas e a insuficiência respiratória continuam sendo a principal causa de morbidade e mortalidade (DE CASTRO SILVA *et al.*, 2009).

Limitações relacionadas aos testes diagnósticos e a triagem neonatal ainda existem em todo o território nacional. Deve ser ressaltado que a escassez de estudos epidemiológicos faz com que a FC seja pouco divulgada no âmbito acadêmico e seu diagnóstico e prognóstico comprometido (MOTA *et al.*, 2015).

Os dados do Registro Brasileiro de FC (REBRAFC), que contém aspectos demográficos, de diagnóstico e tratamento de pacientes com FC do Brasil, são encontrados em um seguimento durante o ano de 2015 e incluídos no Registro em 2016. Até o momento estão contidos em uma base de dados para análise 3.857 pacientes (REBRAFC, 2015). Contudo, o número de registro e de seguimentos vem crescendo anualmente conforme mostra a Figura 1.

Figura 1: Crescimento do número de registros e seguimentos entre 2009 e 2015.



Fonte: Adaptado de <http://www.gbefe.org.br>.

Embora tenham sido registrados menor número de casos recentes em relação a 2015, o número anual de seguimentos continua aumentando. O número de casos novos já chegou a 346. Em relação ao tempo de seguimento, destaca-se o período de 2 anos conforme a Tabela 1. Nesse registro, para a descrição dos dados pessoais e diagnóstico foram considerados todos os pacientes

registrados (N= 3.857). Para análise dos dados de seguimento, foram considerados apenas os dados com referência no ano de 2015 encontrados na REBRAFC e inseridos em 2016, que totalizaram 2.961 pacientes.

Tabela 1: Distribuição dos pacientes quanto ao tempo de seguimento.

Tempo de Seguimento	N	%	% acumulada
7 anos	418	10,8%	10,8%
6 anos	468	12,1%	23,0%
5 anos	455	11,8%	34,8%
4 anos	532	13,8%	48,6%
3 anos	515	13,4%	61,9%
2 anos	699	18,1%	80,0%
1 ano	680	17,6%	97,7%
Sem seguimento	90	2,3%	100,0%
Total	3.857	100	

Fonte: Adaptado de <http://www.gbefe.org.br>.

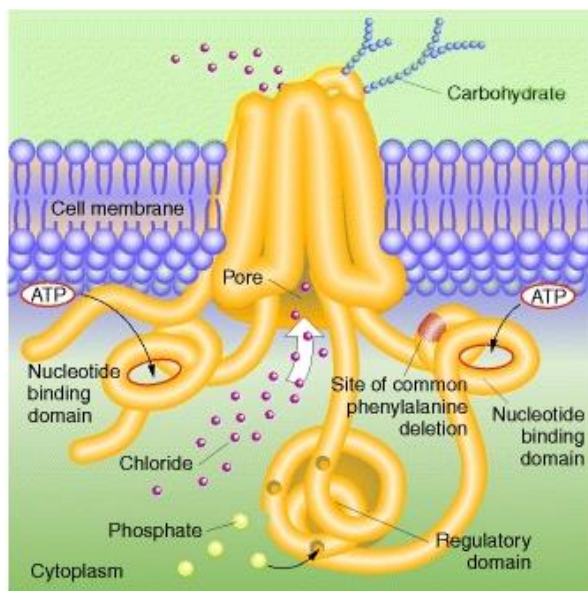
1.4 Caracterização genética

A primeira mutação encontrada e mais comumente diagnosticada é a F508del (ROWE, 2005). Nesta mutação há a exclusão de três pares de bases que codificam a fenilalanina da posição 508 da proteína CFTR. Outras mutações causando alterações clínicas severas também podem ser encontradas, como a N1303K, W1282X, G85E, e G91R são alguns exemplos (ROWE, 2005, GIBSON,2003). A mutação F508del é responsável por 70% dos alelos da FC em pessoas da raça branca. Alguns estudos sugerem que, devem-se ao fato desses indivíduos terem tido uma maior resistência a diarreia, causada pela cólera, ou até mesmo apresentarem uma maior proteção contra a asma brônquica, porém nada com comprovação científica (GIBSON,2003; ZIELENSKI, 2000).

As mutações são classificadas em 7 classes funcionais. Classe I – desordem na síntese da proteína CFTR; classe II – A proteína é sintetizada, no entanto, é retida no reticulo endoplasmático ou degradada antes de alcançar a membrana; classe III – defeito na regulação da proteína, CFTR é localizada na membrana da célula, porém o canal não tem abertura; classe IV – redução na condutância de cloreto, os íons não conseguem se mover eficazmente através do canal; classe V – ocorre uma redução parcial do número de canais de cloreto e quantidade reduzida da proteína CFTR, embora o funcionamento da proteína seja normal; classe VI – a CFTR chega na membrana,

mas não fica tempo suficiente na superfície celular, e por fim, a classe VII- que não existe produção de proteína (CASTELLANI C et al., 2008). As mutações estão ilustradas na figura 3.

Figura 3: Representação esquemática da CFTR.



Fonte: Adaptada de <http://bloggenetica1b1.blogspot.com/2015/04/gen-cftr-y-mutaciones-por-david-serantes.html>

1.5 Fisiopatologia

A FC é causada por um defeito de um gene que codifica a *Protein Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) que funciona como um canal de cloreto e é regulado pela adenosina monofosfato cíclica (cAMP) (RIORDAN et al, 1989, BEAR et al, 1992). É uma das condições hereditárias mais letais entre caucasianos. A FC é uma doença de glândulas exócrinas envolvendo múltiplos órgãos e sistemas e resultando em infecções respiratórias crônicas e insuficiência pancreática (RIORDAN et al., 1989, BEAR et al., 1992).

A presença de dois alelos com mutação no gene da FC provoca ausência de atividade, ou funcionamento parcial da CFTR, causando redução na excreção do cloro e aumento da eletronegatividade intracelular. Isso provoca maior fluxo de sódio (Na) para preservar o equilíbrio eletroquímico e secundariamente, de água, por ação osmótica. Ocorre então, desidratação das secreções mucosas e aumento da viscosidade, favorecendo a obstrução dos ductos, reação inflamatória e posterior processo de fibrose (GIBSON,1959).

A expressão do gene da FC (CFTR) não é restrito as células epiteliais do trato respiratório, sendo encontrado também no pâncreas, nas glândulas salivares, nas glândulas sudoríparas, no intestino e no trato reprodutor (CUTTING, 2006).

A disfunção da proteína CFTR, que estrutura a permeabilidade da membrana celular ao cloreto, acarreta na dificuldade do transporte e a secreção deste íon. Conseqüentemente, a concentração de cloreto na membrana celular se eleva. Porém os órgãos que dependem da proteína CFTR expressam esta disfunção de modo diferente, conforme a sensibilidade de cada um com relação ao déficit funcional (CUTTING, 2006).

Em condições não patológicas, é mantido um fluxo contínuo de sódio nos pulmões, da superfície luminal através do canal apical de sódio para o meio intracelular e, posteriormente, para o interstício, por atividade de uma bomba dependente de Adenosina Trifosfato (ATP) (RINA *et al.*, 2013).

A depleção de líquido na superfície das vias aéreas e o espessamento da secreção leva a obstrução das vias e comprometimento no mecanismo de defesa, facilitando a ocorrência de infecção e inflamação. Na FC, a inflamação ocorre precocemente e predispõe a colonização e infecção das vias aéreas, que é uma causa importante da diminuição da função pulmonar nos pacientes. As infecções do trato respiratório ocorrem logo após o nascimento, lembrando que, o pulmão do fibrocístico ao nascimento é praticamente normal, porém, em seguida apresenta uma intensa resposta inflamatória (RINA *et al.*, 2013).

Embora uma variedade de microrganismo possa infectar os pacientes portadores de FC, alguns agentes bacterianos são mais característicos, como: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilos influenzae*, *Pseudomonas aeruginosae*, e *Burkholdina cepacea*. Contudo, os *Staphylococcus aureus*, *Haemophilos influenzae* são, cronologicamente, os primeiros agentes patogênicos a infectar e colonizar as vias aéreas e são prevalentes em crianças menores e podem provocar danos epiteliais (DE SOUZA CARRARO *et al.*, 2013).

Pseudomonas aeruginosa é o agente patogênico mais comum, infectando aproximadamente 80% da população com FC, e as linhagens mucoides estão associadas a uma deterioração clínica mais rápida. Essas bactérias fazem parte da microbiota normal do trato respiratório, sendo um agente patogênico oportunista (CRULL *et al.*, 2016). A *Burkholderia cepacea* é uma bactéria gram-negativa que também pode colonizar os pacientes com FC, sendo elas responsável por um pior prognóstico (DE SOUZA CARRARO *et al.*, 2013).

Além dos problemas pulmonares, pacientes que têm duas mutações graves podem apresentar insuficiência pancreática exócrina, com perda funcional podendo ocorrer logo ao nascer ou ainda na infância. Aqueles portadores de uma ou mais mutações leves não possuem alteração na função pancreática, estes continuam com o pâncreas suficiente e aproximadamente 20% irão apresentar risco para desenvolver uma pancreatite aguda ou crônica (FOLESCU, 2008).

A insuficiência pancreática é caracterizada por uma deficiência ou ausência dos três grandes grupos de enzimas pancreáticas, como: amilases, proteases e lipases. Essas deficiências evitam a quebra e digestão normais dos alimentos, levando a uma má absorção dos nutrientes. Suas manifestações clínicas consistem em esteatorréia, comprometimento nutricional e sinais e sintomas relacionados a perda proteica (FOLESCU, 2008).

No intestino, a CFTR é o único canal de cloreto da membrana celular apical na maioria dos segmentos. Sua disfunção compromete a secreção de cloreto para o intestino, em consequência, o material fecal torna-se espesso, contribuindo para a ocorrência de secreções obstrutivas intestinais. Já os tecidos dos canais deferentes são os que mais necessitam do funcionamento adequado da CFTR para seu desenvolvimento, pois os homens com FC são comumente estéreis devido à obstrução ou ausência dos ductos deferentes (FOLESCU, 2008).

Alterações do sono e transtornos de humor podem contribuir para os mecanismos inflamatórios. Vários fatores podem levar a perturbações e fragmentações do sono, inclusive hipóxia noturna, hiperventilação, tosse crônica, inflamação crônica e efeitos de drogas. Os distúrbios respiratórios do sono (DRS), especialmente a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), podem também levar a perturbações do sono, causando, posteriormente, alterações na ventilação e na troca gasosa em pacientes com FC, o que pode ser agravado pela presença de doença pulmonar avançada. Essas alterações podem resultar em dessaturação da oxi-hemoglobina e hipercapnia, particularmente durante o estágio REM (DOUGLAS, 2005).

Alguns dados prévios têm demonstrado que a obstrução das vias aéreas superiores causada por infecções crônicas e pólipos nasais podem contribuir para a presença e a gravidade da SAOS em pacientes com FC. No entanto, a SAOS não é considerada uma causa importante de distúrbios do sono em pacientes com FC (KONSTAN *et al.*, 1997).

O sono é um estado comportamental complexo, caracterizado pela interação entre fatores genéticos e ambientais. Nesse estado, o organismo sofre temporariamente uma mudança no nível de mobilidade e consciência, com redução da atividade do sistema nervoso central (DOUGLAS, 2005).

A hipóxia noturna é um achado em pacientes com FC, principalmente naqueles que apresentam doença pulmonar avançada, e associa-se a despertar frequente e má qualidade do sono. A dessaturação durante o sono pode ser predita pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) < 64% (DOUGLAS, 2005). Hipertensão pulmonar é frequentemente encontrada em pacientes com doença pulmonar avançada na FC. Hipóxia alveolar crônica parece ser o mecanismo mais provável. Tem sido sugerido que a presença de hipertensão pulmonar associa-se a um pior prognóstico (TONELLI A.R., 2018).

1.6 Quadro Clínico

As manifestações clínicas da FC variam em função de muitos fatores. A mediana de idade ao diagnóstico é de 06 a 08 meses, entretanto, a idade ao diagnóstico difere muito, decorrente das manifestações clínicas que se apresentam em função de diversas idades (WELSH *et al.*, 1995).

Parte dos sintomas é explicada por alterações genéticas e há mais de 2.000 tipos diferentes de mutação para determinados genes (WELSH *et al.*, 1995). Pode-se organizar, de forma geral, o conjunto de sintomas de acordo com o órgão afetado como apresentado a seguir.

1.6.1 Manifestações do trato digestivo

O pâncreas é comumente afetado na FC e nos últimos anos, vários estudos foram desenvolvidos para compreensão da doença pancreática (MACLUSKI e EVISON, 1990). Os defeitos na CFRT, levando à redução da secreção de cloreto com água, pode resultar em íleo meconial, que pode ocorrer ao nascimento e na síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS) mais tarde na sua vida. Além disso, outros distúrbios patológicos complicam a relação simples entre o cloreto apical e a secreção de água resultando em insuficiência pancreática e redução da absorção de conteúdos intestinais (MACLUSKI e EVISON, 1990).

Os problemas mecânicos associados à inflamação, cicatrização e estenose, podem predispor o paciente a obstruir com o conteúdo intestinal, e com isso levar a obstrução intestinal por impactação fecal ou intussuscepção, com isso as evidências podem levar por completo a uma obstrução, exigindo ressecção, levando a perda do epitélio absorvível do íleo distal (MACLUSKI e EVISON, 1990).

A manifestação digestiva, em sua maioria, se apresenta de forma secundária à insuficiência pancreática. Por conta do acúmulo de espesso muco, gera uma obstrução nos canalículos pancreáticos, dificultando a liberação das enzimas para o duodeno e, conseqüentemente, a digestão (GONZALES *et al.*, 2011).

A primeira manifestação na FC é o Íleo meconial. Tendo um índice de 15-20% de seus pacientes. No entanto, a percentagem chega a 90% dos diagnósticos de FC está diretamente relacionado a íleo meconial (COUTINHO *et al.*, 2013). No neonato, o íleo meconial apresenta aumento da viscosidade e diminuição do conteúdo de água. No neonato com FC, o íleo meconial também apresenta maior concentração de proteína, e menor concentração de carboidrato que uma população controle (MACLUSKI e EVISON, 1990).

Ainda se pode falar de uma segunda manifestação digestiva na FC: o edema hipoproteinêmico apesar desse sintoma consistir em apenas em 5% dos pacientes fibrocísticos

(RIBEIRO *et al.*, 2002). Os estudos qualitativos comprovam que uma das análises de diagnósticos, são as fezes dos fibrocísticos, sobretudo por apresentarem uma característica mais líquida e irem ao banheiro mais de três vezes por dia (GONZALES *et al.*, 2011).

A motilidade intestinal anormal também pode contribuir para o desenvolvimento do íleo meconial. Alguns pacientes com FC apresentam tempo de trânsito intestinal prolongado. Contudo, os pacientes com insuficiência pancreática tipicamente apresentam baixo ganho de peso em associação com fezes, que frequentemente são malcheirosas, oleosas e flatulências após a alimentação (MACLUSKI e EVISON, 1990). No pâncreas poderá ocorrer obstrução dos ductos por um espessamento da secreção pancreática impedindo a liberação de enzimas no duodeno e gerando insuficiência, o que resultará em fibrose crônica e até mesmo uma substituição gordurosa das glândulas pancreáticas e conseqüentemente a um quadro de má nutrição (ZIELENSKI, 2000; COHEN-CYMBERKNOH, 2001; RIBEIRO *et al.*, 2002).

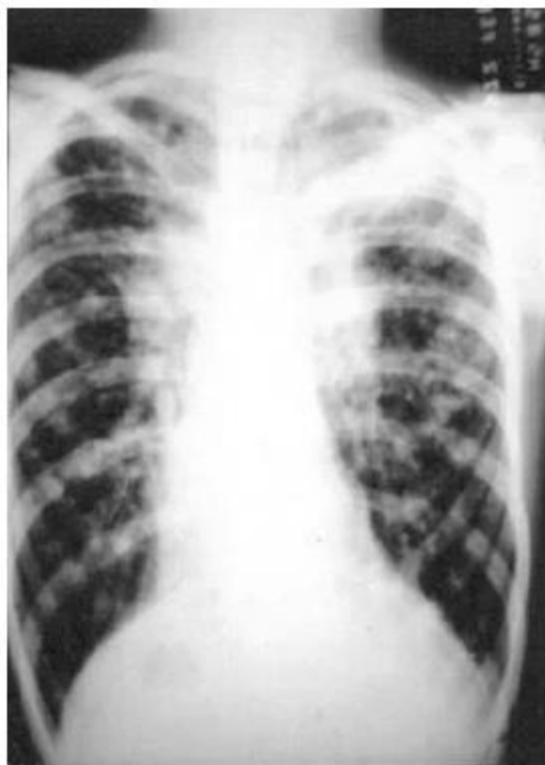
Em suma, os sintomas gastrointestinais podem incluir íleo meconial, distensão abdominal, obstrução intestinal, aumento da frequência de fezes, flatulências, esteatorreia, dor abdominal recorrente sangramento gastrointestinal, e icterícia (SILVA, 2009).

1.6.2 Manifestações pulmonares

A doença pulmonar é frequentemente associada à elevada morbidade e mortalidade em pacientes com FC e é frequentemente o órgão mais comprometido (KEREM *et al.*, 1992). Os sintomas respiratórios, podem incluir tosse, chiado, pneumonia recorrente, asma atípica, dispneia ao esforço e dor no peito (RATJEN e DORIN, 2003).

O envolvimento pulmonar ocorre em 90% dos pacientes que sobrevivem ao período neonatal. A doença pulmonar em estágio terminal é a principal causa de morte (WORLITZSCH *et al.*, 2002). Pode-se observar a radiografia de tórax de um paciente com FC em uma fase já bem avançada. Observa-se hiperinsuflação marcada, espessamento peribronquial e infiltrações bilaterais com evidência de bronquiectasia, especialmente dos lobos superiores (Figura 4).

Figura 4: Radiografia representativa de um pulmão de paciente com FC.



Fonte: Adaptada de http://pneumoimagem.com.br/imagens_pneumo_detalhe.asp?idcat=37&imagem=218.

1.6.3 Outras manifestações

Além dos sistemas gastrointestinal e respiratório, o sistema geniturinário, pode apresentar alterações manifestando-se com testículos não descidos ou criptorquidia, hidrocele, atraso no desenvolvimento sexual, e amenorreia. Azoospermia ocorre em até 98% dos homens e infertilidade em 20% para as mulheres (FOLESCU, 2008).

A ocorrência simultânea de pele de sabor muito salgado, tosse persistente, infecções pulmonares frequentes (pneumonia e bronquite), chiado no peito, redução do crescimento e do peso corporal e fezes volumosas e gordurosas podem ocorrer. Acredita-se que a gravidade da doença pode ser influenciada tanto por fatores genéticos quanto a fatores ambientais (FOLESCU, 2008).

Deve ser lembrado que a gravidade e frequência dos sintomas relacionam-se com a faixa etária do paciente. A maioria dos pacientes pode apresentar sintomas nos primeiros anos de vida, ou seja, já no nascimento. Cerca de 10 a 18% podem manifestar a doença no período neonatal através da íleo meconial. A insuficiência pancreática está presente em 75% dos pacientes ao nascer, de 80 a 85% dos pacientes no final do primeiro ano de vida e 90% dos pacientes adultos (RIBEIRO, 2002).

A sinusopatia crônica está presente em quase todos os pacientes e geralmente ocorre de forma assintomática. Caso de pólipos nasais recidivante ocorre em cerca de 20% dos casos e pode ser a primeira manifestação da doença (SILVA, 2009).

1.6.4 Alterações do sono e do ritmo circadiano

Tem sido descrito que mais de 25% dos pacientes com FC apresentam alterações do sono em algum ponto da infância ou adolescência. A fragmentação do sono na FC pode causar redução da qualidade de vida, incluindo comprometimento da concentração e da memória, redução da capacidade de realizar as tarefas diárias e diminuição da capacidade de desfrutar as relações interpessoais. As consequências do ponto de vista clínico podem compreender uma redução da resposta imune e anormalidades metabólicas, assim como disfunção cardiovascular e metabólica (SHAKKATTAI A *et al.*, 2018).

A regulação do ciclo vigília-sono (CVS) é efetuada por dois processos básicos, o componente circadiano, que inclui um marca-passo interno de cerca de 24 horas e que determina os períodos de mais ou menos tendência natural ao sono, e o componente homeostático, que depende da duração do período prévio de vigília e da qualidade e duração dos períodos anteriores do sono (BORBELY E ACHERMANN, 2005; *et al.*, 2005). Na FC, um acentuado atraso da fase do sono foi descrito em pacientes adultos sugerindo ser uma característica da doença (JENSEN J.L *et al.*, 2017).

Má qualidade do sono, hipoxemia noturna, hipercapnia noturna, aumento do esforço respiratório no sono e apneia do sono foram relatados em pacientes com FC [doi: 10.1002/ppul.21122]. No entanto alguns dados relativos as alterações do sono na FC necessitam maior esclarecimento (AMIN R *et al.*, 2018). Estudos divergem quanto a alterações de medidas como tempo total de sono, eficiência do sono e aumento da latência para o sono. Trabalhos apresentam tanto comprometimento dessas medidas (WATERS K *et al.*, 2018).

Possivelmente, a redução da função respiratória e a hipoventilação noturna influenciam negativamente o sono. Tem sido mostrado que a hipossuficiência respiratória predomina no período noturno e tal fato está diretamente relacionado às complicações no quadro fibrocístico, tendo em vista que a redução dos níveis pulmonares de oxigênio, gera uma sobrecarga nos demais sistemas. A hipoventilação também foi associada a um pior funcionamento dos músculos respiratórios (PINET C *et al.*, 2018).

Tem sido aventado que alterações neurais da função pulmonar contribuiriam para a disfunção muscular ventilatória. O treinamento da musculatura do diafragma e abdominal poderia ser benéfico na FC. Esse benefício é variável entre os pacientes o que sugere uma expressão variável da doença (SMOLENSKY M *et al.*, 2018). Um melhor desempenho dos músculos

intercostais e um melhor *clearance* das vias aéreas superiores seriam um aspecto positivo (DOUGLAS, 2005).

As alterações noturnas precoces podem anteceder as alterações pulmonares graves como hipertensão pulmonar e devem ser identificadas. Também, o uso de medidas objetivas pode contribuir para um maior entendimento. Mais ainda, a saturação de oxigênio durante a vigília e valores espirométricos podem ser considerados como fatores de risco importantes para a dessaturação noturna (SILVA A.M *et al.*, 2016).

A hipoxemia é comum em pacientes com FC avançada, principalmente durante o sono rapid eye movement (REM). Embora a hipoxemia seja mais relevante em crianças do que em adultos, pois aquelas têm um sono REM mais longo do que estes, os dados relativos à SpO2 em crianças com FC são escassos (SILVA A.M *et al.*, 2016).

Um estudo envolvendo crianças com FC mostrou que apneia obstrutiva do sono foi frequente. Em outro estudo, o Índice de Apneia e Hipopneia de pacientes com FC foi semelhante ao de controles saudáveis (FARIA JUNIOR N.S *et al.*, 2018).

Em pacientes com FC, a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) pode também associar-se à obstrução das vias aéreas superiores causada por rinosinusite crônica e pólipos nasais. Em um estudo, a tomografia computadorizada (TC) das vias aéreas confirmou o diagnóstico de rinosinusite crônica em 93,5% dos pacientes com FC (FILHO, 2013; DOUGLAS, 2005).

Especula-se que a hipóxia influencia a regulação da inflamação pulmonar na FC, ativando citocinas, entre elas a IL-1 β . (11). A melatonina melhora as medidas de sono reduz os níveis de marcadores de estresse oxidativo em pacientes com FC (LEWIN K,1946). A relação de biomarcadores inflamatórios plasmáticos com a função pulmonar e a história de hospitalizações permanece pouco explorada (LEE E.J *et al.*, 2017).

1.6.5 Transtorno do humor e ansiedade

Os pacientes com FC apresentam com frequência transtorno de ansiedade e depressão. É comum que indivíduos com doenças crônicas apresentem depressão. Dada a elevada morbidade e mortalidade da FC, os pacientes enfrentam desafios que levam a uma sobrecarga psicológica. Os transtornos do humor podem influenciar negativamente a qualidade de vida e o desempenho de uma maneira geral (QUITTNER *et al.*, 2016).

Uma melhor compreensão sobre os fatores que influenciam a ansiedade e depressão na FC é necessária. Com relação a terapia de sintomas depressivos, deve ser lembrado que as características socioculturais e econômicas particulares podem orientar uma abordagem direcionada (BAIARDINI *et al.*, 2015).

Assim como o quadro de ansiedade, também se apresenta o quadro clínico depressivo, pois o paciente diagnosticado com FC poderá passar pelo período de aceitação da doença, assim como as suas limitações impostas. Tal quadro depressivo pode gerar uma diminuição no sistema imunológico com o qual abrirá espaço para demais doenças oportunistas (ROTH e ANCOLI-ISRAEL, 1999).

Deve ser enfatizado que o diagnóstico de depressão é necessário, pois a depressão não tratada implica em maior risco para a saúde física e mental do paciente.

1.7 Métodos diagnósticos

O diagnóstico precoce da Fibrose Cística, seguido do tratamento indicado, é de grande importância para que o paciente tenha melhor qualidade de vida e bem-estar, mesmo convivendo com a doença. Diagnosticado a tempo, a criança pode ter uma vida mais longa e saudável (SILVA, 2009).

Recomenda-se que o diagnóstico de FC seja feito na presença de uma ou mais das seguintes manifestações fenotípicas características: doença sinusal ou pulmonar crônica, insuficiência exócrina pancreática crônica e/ou história familiar de FC ou teste duplamente positivo de triagem neonatal (REIS F.J, DAMACENO N, 1998).

Contudo, o diagnóstico da Fibrose Cística é realizado predominantemente na infância, especialmente no primeiro ano de vida, quando 70% dos casos são identificados, apesar disso, a frequência do diagnóstico na adolescência e na vida adulta tem aumentado em decorrência da maior suspeita clínica, do avanço e disponibilidade de técnicas diagnósticas (SILVA, 2009).

Para tanto, a triagem neonatal para FC usada no Brasil baseia-se na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo em duas dosagens, sendo a segunda feita em até 30 dias de vida. Frente a duas dosagens positivas, faz-se o teste do suor para a confirmação ou a exclusão da FC (BHATTACHARY A,K *et al.*, 2014). A dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor ≥ 60 mmol/l, em duas amostras, confirma o diagnóstico. Contudo, a triagem neonatal positiva ou negativa não confirma, como também não exclui o diagnóstico de FC, pois o seu resultado positivo identifica o risco do recém-nascido de ter a doença (FARREL P,M *et al.*, 2008).

A Triagem neonatal (TNN) é realizada a partir da dosagem do tripsinogênio imunorreativo (TIR) no papel de filtro do teste do pezinho, descrito em 1979 por Jeanette Crossly na Nova Zelândia. Na Fibrose Cística, a liberação do Tripsinogênio para a circulação sanguínea parece estar prejudicada pelas secreções anormais dos ductos pancreáticos que devido às secreções espessas, estão obstruídas (CROSSLEY *et al.*, 1979).

O TIR é um precursor da enzima pancreática que é encontrado em quantidade elevada no sangue dos recém-nascidos, o que podemos concluir que há uma grande probabilidade que a presença da Fibrose Cística tem início já na vida intrauterina (RIBEIRO *et al*, 2002). A medição do cloreto de suor pela iontoforese quantitativa da pilocarpina continua sendo o teste padrão para o diagnóstico da fibrose cística (Farrell, 2017). Os procedimentos para coleta e análise de suor devem ser rigorosamente controlados para garantir a interpretação correta do teste. A implementação generalizada de programas de triagem neonatal resultou em mais testes de bebês assintomáticos em tenra idade (REN C,L *et al.*, 2017).

Na presença desses fatores já citados antes, a confirmação pode ser feita pelo teste do suor. Utilizando-se a técnica de Iontoforese quantitativa pela pilocarpina, faz-se uma medição quantitativa dos eletrólitos no suor. Uma concentração de cloreto igual ou superior a 60mEq/L, em duas medidas, confirma o diagnóstico (RATJEN e DORIN, 2003).

De acordo com a teoria da formação de fluidos exócrinos, o suor é primeiramente secretado como fluido isotônico pela porção acima da glândula sudorípara. À medida que o suor passa pelo ducto glandular, o Cloreto (CL⁻) é reabsorvido pela CFTR e o Sódio (Na⁺) pelos canais ENac (Canal de sódio epitelial) tornando o produto a ser excretado na pele. Com concentração hipotônica em relação ao plasma (valores inferiores 40 ou 20 mEq/L). Na FC, devido à disfunção da CFTR, os eletrólitos não são reabsorvidos ao nível dos ductos glandulares e o suor excretado apresenta concentração hipertônicas em relação ao plasma (TAYLON *et al.*, 2009).

1.8 Considerações gerais sobre a terapia

Os pacientes com FC estão vivendo mais e com uma melhor qualidade de vida graças a tratamentos mais direcionados e principalmente o seguimento de uma rotina regular de tratamentos que objetivam *clearance* das vias aéreas, medicações específicas, exercícios e apoio nutricional. Mais recentemente, um número de novos tratamentos que compreendem apoio mecânico das vias aéreas (CPAP e BPAP), terapia genética, terapia cirúrgica e transplantes em casos selecionados tem sido utilizado (FOLESCU, 2008).

Deve ser, *a priori*, ressaltado que FC apresenta um modelo de doença em que os adolescentes devem manter um regime rigoroso, que consome tempo continuamente e cujas medidas terapêuticas comumente não apresentam benefícios imediatos. A adesão ao regime diário é uma questão crucial tanto para os pacientes quanto para o médico (FOLESCU, 2008).

A Ventilação Não invasiva (VNI) tem efeito benéfico na FC, dentre eles a melhora da troca gasosa, redução da hiperinsuflação pulmonar, melhora da ventilação alveolar e do padrão ventilatório reduzindo assim o trabalho respiratório. Registros mostram que ocorre uma melhora da

relação ventilação/perfusão (V/Q), uma redução da fadiga, um aumento da ventilação minuto e da capacidade residual funcional (CRF) (MEDURI *et al.*, 1996; HOTCHKISS *et al.*, 1998).

Também, a aplicação de pressão positiva inspiratória nas vias aéreas com o *BI-level Positive Airway Pressure* (BIPAP) e suporte de pressão inspiratória podem reduzir o esforço muscular inspiratório e aumentar a ventilação alveolar (LIMA, 2013). A ventilação não invasiva pode vir a ser um avanço como forma de ventilação mecânica. O seu uso tem sido mais difundido recentemente. Trata-se de um método seguro e eficaz no tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica (LIMA, 2013; FREITAS *et al.*, 2009). Mais estudos que avaliem os efeitos da VNI em pacientes com FC são necessários. Particularmente as repercussões sobre o sono e sobre os transtornos do humor ainda não foram avaliadas (LIMA, 2013).

Recentemente tem sido vislumbrado uma terapia genética para os pacientes com FC. Tal terapia, pretende modificar o gene defeituoso, porém, as dificuldades têm sido associadas a ausência de um vetor apropriado (MCELVANEY O.J *et al.*, 2018). Sendo de característica grave uma doença de herança autossômica recessiva com acometimento multissistêmico (sistema respiratório, gastrointestinal, hepático e geniturinário), contudo, a FC é uma doença de caráter generalizado que afeta glândulas sudoríparas e outras glândulas exócrinas (REBRAAF, 2015).

Existem dois tipos de moduladores que têm sido empregado no tratamento da correção da CFTR, os potencializadores que aumentam a função da proteína CFTR que é expressa na membrana plasmática (classes III, IV e V), e os corretores corrigem defeitos da proteína que não é expressa na membrana da célula (classes I e II) (BOYLEM M,P *et al.*, 2018, RANE S,M *et al.*, 2018). O ivacaftor é um potencializador que foi estudado inicialmente em pacientes portadores da mutação G551D (classe III). Seu uso teve efeitos relevantes na redução dos níveis de cloreto no suor, melhora do VEF1 e ganho ponderal, assim como na redução do número de exacerbações e na melhora da qualidade de vida. Seu uso foi posteriormente aprovado para outras mutações classe III e R117H (DAVIES, *et al.*, 2018, RAMSEY, *et al.*, 2018). Para a mutação de classe II de maior prevalência em todo o mundo, a F508del, o uso da associação ivacaftor/lumacaftor (potencializador/corretor) mostrou uma redução no número de exacerbações e uma melhora discreta no VEF1 e na qualidade de vida para pacientes homocigotos, sem efeitos significativos para heterocigotos (ACCUSSO F,J *et al.*, 2018). Nível de evidência: 1 para ivacaftor em portadores de mutação classe III [G551D] Nível de evidência: 2 para ivacaftor/lumacaftor em portadores de mutação classe II [F508del]).

O transplante pulmonar é uma alternativa para pacientes em uma situação avançada da enfermidade. Tal hipótese é considerada uma adesão ao seguimento eficaz no tratamento para a obtenção de resultados positivos (FOUNDATION CF, 2011).

Em resumo, terapias diversas e recentes são disponíveis. Alguns tratamentos permanecem com evidências insuficientes. Um apoio e disciplina por parte do paciente e da família e a existência de um centro de referências com pessoal treinado são fundamentais para melhores resultados.

1.9 Mortalidade

A mortalidade na FC tem sido associada a idade mais avançada, falência de órgãos e balanço positivo cumulativo de fluidos. Possivelmente, outros fatores influenciam a sobrevida desses pacientes. Há interesse em terapias que melhorem não somente a sobrevida como também a qualidade de vida dos pacientes.

A partir da década de 60, a sobrevida passou a ser de um ano para uma sobrevida de uma doença crônica. Em caso de diagnóstico precoce, é possível uma sobrevida através de ciclos repetitivos de infecções, (FOLESCU, 2008). Já em meados dos anos de 1990, a sobrevida média de vida subiu para 12,6 anos (REIS *et al.*, 1998). Nos dias atuais, mais especificamente, nas décadas de 2000, a expectativa de vida analisada nas regiões dos Estados Unidos e Europa, encontra-se em 50 anos (DODGE *et al.*, 2007).

O diagnóstico precoce da FC é de grande valor. Após o diagnóstico e o tratamento rapidamente iniciado por equipe multidisciplinar, as crianças portadoras de FC podem alcançar um prolongamento de vida. Em alguns países, a expectativa de vida atual é de 30 anos. No Brasil, em estudos do ano de 2008, a expectativa de vida chegava aos 19 anos (FOLESCU, 2008).

A mortalidade dos pacientes fibrocísticos está diretamente relacionado com a função respiratória dos mesmos, sendo este fator diretamente influenciador da sobrevida do paciente. Tais comprometimentos se dão a partir do próprio processo inflamatório ou infecções recorrentes, em razão do comprometimento progressivo das vias aéreas superiores (HART, 2004).

A associação de uma baixa quantidade de óbitos, tem sido diretamente relacionada ao bom manejo multiprofissional dos centros especializados na enfermidade, paralelo ao diagnóstico precoce. Portanto, diagnóstico precoce e um manuseio através de profissionais e centros especializados é encorajado para que os que os pacientes consigam passar pelos 30 primeiros anos de vida (KEREM *et al.*, 1995).

Fatores diversos como consanguinidade, apoio fisioterápico, nutrição, atividade física, alterações do humor e do ritmo dia e noite podem contribuir para a sobrevida dos pacientes e precisam ser melhor compreendidos.

2 JUSTIFICATIVA

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética que acomete indivíduos na primeira infância e associa-se a elevada morbidade, redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade. Os estudos relacionados a FC no Brasil ainda são escassos. De forma esporádica, alterações do humor, do ritmo e do sono tem sido descritas. Atualmente, ainda existem algumas controvérsias sobre as alterações do sono e o ritmo dia e noite na FC.

A relação entre a morbimortalidade e fatores clínicos e comportamentais pode variar em função da região. Fatores como gênero, idade, comprometimento pulmonar, gastrointestinal, hepático, entre outros, podem manifestar-se de forma e gravidade variável e influenciar a morbimortalidade. A investigação de fatores relacionados a morbimortalidade, a alterações do sono, do humor, entre outras, pode contribuir para orientar terapias direcionadas ou específicas.

ESTUDO 1: *RELAÇÕES ENTRE A SOBREVIDA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ALTERAÇÕES DO SONO NA FIBROSE CÍSTICA*

1. OBJETIVOS

Em pacientes com FC, avaliar:

1. As características clínicas;
2. As diferenças relacionadas ao gênero;
3. A sobrevida;
4. Os fatores que influenciaram a sobrevida;
5. Os fatores que se associaram a hospitalização.

2. MÉTODOS

2.1 Sujeitos

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo avaliando fatores relacionados à mortalidade de pacientes acompanhados no ambulatório de referência em Fibrose Cística (FC) do Ceará no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) em Fortaleza, durante o período de dez anos (2006 a 2016), com os resultados coletados nos dois último ano (2016).

A coorte compõe-se de 64 pacientes, com 40 do sexo masculino e 24 do sexo feminino, do ambulatório de referência em FC do HIAS, acompanhados desde 2006. Em todos os casos, a doença foi confirmada através da presença de dois testes do suor positivos, realizados em ocasiões diferentes, através do método Gibson & Cooke e/ou presença de mutação genética nos dois alelos, além de todos os pacientes apresentarem comprometimento digestivo e/ou pulmonar. Não foram incluídos na coorte original os pacientes com doenças neurológicas, displasia craniofacial, doença cardíaca primária e em uso de drogas sedativas ou antiepiléticas. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (Nº 83509718.1.0000.5042) e o termo de consentimento livre e esclarecimento foi obtido em todos os casos (APÊNDICE II).

2.2 Desenho do Estudo

Foi realizado o levantamento das informações nos prontuários dos pacientes. Os dados foram complementados pelos pacientes, familiares e corroborados por médicos e anotações de prontuário por meio de questionário estruturado (APÊNDICE I). As informações coletadas incluíram peso, altura, sexo, idade, etnia, idade de diagnóstico de FC, identificação de mutação F508del e escore clínico de Shwachman-Kulczyki (S-K). O Índice de Massa Corporal (IMC)

classificou em desnutrido quando índice $<18,5$; normal entre 18,5 e 24,9; sobrepeso entre 25 a 29,9 e obeso quando ≥ 30 . Também foi registrada a presença de insuficiência pancreática exócrina, bacterioscopia do escarro, espirometria, alterações pulmonares na tomografia de alta resolução. Nos casos de indisponibilidade de informações dos pacientes nos prontuários, foi tentado contato telefônico com os familiares para obtenção dos dados.

O óbito foi identificado a partir da revisão de prontuários e, se necessário, por contato telefônico com familiares. Para o estudo comparativo entre os desfechos (óbito *versus* não-óbito), foram considerados os dados obtidos na última avaliação realizada no ambulatório até 2016 para os sobreviventes e na última avaliação antes do óbito. Para o desfecho óbito, foram registradas as causas relacionadas com o evento final. Os resultados de testes e medidas, realizados no momento da inclusão na coorte, em 2016, incluíram: Escore de S-K e espirometria.

2.3 Escala de Shwachman – Kulczyki

O escore de S-K é utilizado para avaliar a gravidade do quadro clínico, no qual é realizado uma vez ao nas consultas. Tal escore utiliza padrões de atividade física, de exame físico, do estado nutricional e do quadro radiológico. Para cada item, a pontuação máxima é de 25 pontos e, quanto menor o valor do escore, pior o quadro clínico do paciente. O escore é graduado em excelente (86-100), bom (71-85), médio (56-70), moderado (55-41) e grave (40 ou menos), conforme o número total de pontos (STOLLAR *et al.*, 2011) (ANEXO IV).

2.4 Avaliação da função pulmonar

A avaliação da função pulmonar foi realizada mediante prova de função pulmonar (PFP) seguindo as normas de *American Thoracic Society* (ATS), utilizando o espirômetro Compact Spirometer da Micropiro HI-601.

O exame foi realizada com o paciente sentado, com a cabeça em posição neutra e fixa e com clip nasal. Coloca-se o aparelho na boca do paciente e solicita-se para respirar normalmente por alguns segundos; a seguir, pede-se que ele faça uma inspiração profunda e depois sobre todo o ar vagarosamente no interior do espirômetro. Dessa manobra é obtido um espirograma do qual são determinados a capacidade (CV), a capacidade inspiratória (CI), o volume de reserva inspiratório (VRI), e o volume de reserva expiratório (VRE). Em seguida solicita-se ao paciente para inspirar profundamente até o máximo possível, a seguir prender o ar por um ou dois segundos e depois exalar com o máximo esforço. Através desta manobra obtém uma representação gráfica do volume máximo expiratório em função do tempo. A partir deste traçado espirométrico podem ser obtidos e calculados a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo

(VEF1) e o fluxo expiratório forçado entre os 22-75% da CVF (FEF25-75%) (ANDRADE et al., 2001).

2.5 Aspectos éticos

Os aspectos éticos foram utilizados na pesquisa conforme a Lei 466/12 do Ministério da Saúde (CNS, 2012). O projeto foi autorizado pelo Centro de Estudos do Hospital Infantil Albert Sabin onde foi realizada a pesquisa dos prontuários e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, conforme resolução CONEP 466/12.

2.6 Análise Estatística

Os dados foram analisados através do software IBM SPSS versão 22. Foram calculadas as frequências absolutas (n) e relativas (%) para variáveis qualitativas bem como média e desvio padrão para quantitativas. O teste t de Student foi utilizado para comparar as variáveis lineares e com distribuição normal. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as variáveis semi-quantitativas. As diferenças entre as variáveis categóricas foram analisadas pelo teste Exato de Fisher. Uma análise de regressão logística entre a frequência de hospitalizações (≥ 2) durante o período estudado foi realizada em duas etapas: após análise individual, os fatores com $p < 0,2$ foram todos incluídos em análise posterior (modelo *enter*). A sobrevivência dos pacientes foi expressa pelo gráfico Kaplan-Meier e as curvas comparadas por meio do teste Log Rank. Os resultados foram apresentados em gráficos e tabelas. Para todos os procedimentos inferenciais utilizados foi adotado um nível de significância de 5%.

3. RESULTADOS

Compuseram a amostra 64 pacientes diagnosticados com FC provenientes do Centro de Referência do Ceará, no Hospital Infantil Albert Sabin em Fortaleza. Nesse estudo ocorreu uma predominância do gênero masculino com 62,5% com relação ao gênero feminino. Vinte e uma crianças (52,5%) foram identificadas com a cor branca. Nessa população, a média de idade aproximada foi de 12 anos. Observou-se uma diferença de idade quanto ao gênero, e os pacientes do sexo masculino tinham idade superior ao sexo feminino (teste t de Student, $p=0,04$). As características sócio-demográficas são apresentadas na (Tabela 1).

Tabela 1: Características sócio demográficas de 64 pacientes com diagnóstico de Fibrose Cística quanto ao gênero.

Variáveis	Masculino	Feminino	p-valor*
	N=40 (62,5%) (Mínimo – Máximo)	N =24(37,5%) (Mínimo – Máximo)	
Idade (anos)	13.0 (1 - 29)	10 (1 - 21)	0.04^a
Idade (categorias)			
0 – 5	6 (15,0)	8 (33,3)	0.25 ^b
6 – 10	11 (27,5)	5 (20,8)	
11 – 15	8 (20,0)	6 (25,0)	
16 – 30	15 (37,5)	5 (20,8)	
Altura (cm)	135 (100 - 178)	124 (55 - 173)	0.08 ^a
Peso (kg)	36,3 (6,8 - 75,0)	27,7 (4,1 - 62,2)	0.11 ^a
Cor			
Pardo	19 (47,5)	11 (45,8)	0.89 ^b
Branco	21 (52,5)	13 (54,2)	

^a Teste t de Student.

^b Teste de Qui-quadrado (χ^2).

* Valor significativo em negrito quando $p < 0.05$.

A comparação entre características diversas como diagnóstico, entre outros são apresentadas na Tabela 2. A maioria dos pacientes tanto masculino quanto feminino tinha diagnóstico genético (95% vs 91,7%, respectivamente; $p=0,59$). Nesse estudo, para ambos os sexos, a presença de mutação do tipo heterozigoto (M=25,6% vs F=27,3%), e homozigoto (M=48,7% vs F=59,1%) não apresentou diferenças ($p=0,56$) entre gêneros.

Ao nascimento, não houve diferenças entre gêneros quanto a manifestação pulmonar (M=25% vs F=37,5%), ao comprometimento pancreático (M=27,5% vs F=29,2%), e quanto a presença de ambas as manifestações (M=32,5% vs F=16,7%). Nesse estudo, quanto ao gênero, não houve diferença relacionadas as manifestações clínicas ao nascimento ($p=0,55$).

Mais ainda, não houve diferenças entre o sexo masculino e feminino relacionada a consanguinidade (M=5% vs F=16,7%, respectivamente; $p=0,18$). Ambos os gêneros apresentaram ao nascer, complicações diagnosticadas como íleo meconial (M=10% vs F=8,3%). Obstrução intestinal foi constatada somente no gênero masculino (5%). Entre o sexo masculino e feminino, não houve diferença relacionada a comprometimento do trato gastrointestinal ($p=0,71$).

Não foi registrada diferenças entre gêneros quanto ao número de hospitalizações. Observou-se um aumento não significativo de hospitalizações no gênero masculino nos últimos dez anos.

Conforme classificação definida, foram observados desnutridos (M=58,5% vs F=41,5%), normal (M=66,7% vs F=3,33%), sobrepeso (M=2% vs F=0,0%), e obesos (M=0,0% vs F=0,0%).

Observou-se que nos dados estratificados quanto a classificação do IMC não houve diferença entre gêneros ($p=0,49$).

A análise do escore clínico S-K, quanto ao gênero não apresentou diferença ($p=0,97$). Proporções semelhantes foram observadas tanto entre os que obtiveram escore $<70\%$ (M=45,9% vs F=43,5%) quanto entre aqueles que obtiveram escore $\geq 70\%$ (M=54,1% vs F=59,5%). Com relação ao óbito, ao longo dos dez anos, não houve diferença entre gêneros (Tabela 2).

Tabela 2: Resultados da pesquisa genética, manifestações clínicas e desfechos de 64 pacientes com diagnóstico de Fibrose Cística quanto ao gênero

Variáveis	Gênero		p-valor*
	Masculino	Feminino	
Diagnóstico Genético	N (%)	N (%)	
Sim	38 (95,0)	22 (91,7)	0.59
Não	2 (5,0)	2 (8,3)	
Presença de Mutação			
Heterozigoto	10 (25,6)	6 (27,3)	0.56
Homozigoto	19 (48,7)	13 (59,1)	
Ausente	10 (25,6)	3 (13,6)	
Diagnóstico Clínico			
Manifestação pulmonar	10 (25,0)	9 (37,5)	0.55
Comprometimento pancreático	11 (27,5)	7 (29,2)	
Pulmonar + Pancreático	13 (32,5)	4 (16,7)	
Outros	6 (15,0)	4 (16,7)	
Consanguinidade			
Sim	2 (5,0)	4 (16,7)	0.18
Não	38 (95,0)	20 (83,3)	
Comprometimento do TGI			
Íleo meconial	4 (10,0)	2 (8,3)	0.71
Obstrução intestinal	2 (5,0)	0 (0,0)	
Ausente	34 (85,0)	22 (91,7)	
Nº de Hospitalizações			
1 hospitalizações no último ano	20 (50,0)	8 (33,3)	0.27
2 ou mais hospitalizações no último ano	4 (10,0)	1 (4,2)	
Ausente	16 (40,0)	15 (62,5)	
IMC			
Desnutrido (<18,5)	24 (58,5)	17 (41,5)	0.49
Normal (18,5 - 24,9)	14 (66,7)	7 (33,3)	
Sobrepeso (25 -29,9)	2 (100)	0 (0,0)	
Obeso (≥30)	0(0,0)	0(0,0)	
Escore de Schwachman-Kulczyki			
Menor que 70	17 (45,9)	10 (45,5)	0.97
Maior ou igual a 70	20 (54,1)	12 (54,5)	
Óbito			
Sim	13 (32,5)	11 (45,8)	0.42
Não	27 (67,5)	13 (54,2)	

Legenda: IMC.: Índice de Massa Corpórea; TGI.: Trato Gastrointestinal

*Teste de qui-quadrado. Valor significante em negrito se $p < 0.05$.

Os pacientes do sexo feminino tiveram mais infecções em geral, durante o período de 10 anos (M=62,5%, F=95,8% p=0,006). Na análise da RLM (Regressão logística Multinomial), observou-se que os pacientes do sexo masculino apresentaram um aumento de chance significativo de não ter infecção (OR=13,8; p=0.014; IC= 1.687 - 112,914) (Tabela 3).

A comparação entre gêneros quanto aos tipos de infecção mostrou uma distribuição diferenciada onde prevaleceu infecções por *Pseudomonas mucoide* nas mulheres (M=27,5% F=70,8%) e acometimento semelhante por *Pseudomonas* + Estafilococos (M=25% F=16,7%), em ambos os sexos. Houve, portanto, uma diferença na associação dos tipos de infecções quanto ao gênero (p= 0,004) . Em uma análise posterior, constatou-se que pacientes do sexo masculino demonstraram uma diminuição de chance significativa de apresentar infecção por *Pseudomonas mucoide* (OR=0,043; p= 0,004; IC= 0,005-0,375) (Tabela 3).

Insuficiência ventilatória, foi mais comum nos homens (p=0,004). A análise entre gêneros, com relação aos pacientes que apresentaram quadro clínico de insuficiência ventilatória mostrou uma distribuição semelhante (M=56,6% e F=43,4%) (Tabela 3).

Tabela 3: Comparação dos resultados laboratoriais e clínicos dos pacientes com Fibrose Cística quanto ao gênero

Variáveis	Gênero		P	Regressão Logística Multinomial				
	Masculino n (%) (Mín-Max)	Feminino n (%) (Mín-Max)		Wald	OR	p	Mín.	Máx.
VEF1 (média ± dp)	77,8 (±28,2)	71,0 (±25,5)	0.39 ^a	-	-	-	-	-
CVF (média ± dp)	82,5 (±23,9)	73,0 (±16,0)	0.19 ^b	-	-	-	-	-
SPO2 (média ± dp)	96 (±2,0)	96 (±2,0)	0.93 ^b	-	-	-	-	-
Infecção								
Sim	25 (62,5)	23 (95,8)	0.006^c	-	-	-	-	-
Não	15 (37,5)	1 (4,2)		5.999^d	13.800	0.014	1.687	112.914
Tipos de Infecção								
Habitual	15 (37,5)	1 (4,2)	0.004^c	-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas mucoide</i>	11 (27,5)	17 (70,8)		8.123^d	0.043	0.004	0.005	0.375
<i>Estafilococos</i>	2 (5,0)	0 (0,0)		-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas + estafilococos</i>	10 (25,0)	4 (16,7)		-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas+c epacea</i>	1 (2,5)	1 (4,2)		-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas+e stafilococo+cep acea</i>	1 (2,5)	1 (4,2)		-	-	-	-	-
Insuficiência Ventilatória								
Sim	30 (56,6)	23 (43,4)	0.004	-	-	-	-	-
Não	10 (90,9)	1 (9,1)		3.526^d	7.667	0.060	0.915	64.268
Insuficiência Pancreática								
Sim	34 (61,8)	21 (38,2)	0.78	-	-	-	-	-
Não	6 (66,7)	3 (33,3)		-	-	-	-	-

Legenda: VEF1.: Volume expiratório forçado em um segundo; CVF.: Capacidade vital forçada; SP02.: Saturação de oxigênio. ^a Teste de Mann-Whitney. ^b Teste t de Student. ^c Teste de qui-quadrado. ^d Em relação ao gênero Masculino. ^e Em relação ao gênero Feminino. Valor significativo em negrito para p<0.05.

Não houve diferença entre os gêneros quanto aos tratamentos utilizados nos últimos dez anos (Tabela 4).

Tabela 4: Comparações entre gêneros sobre os tratamentos utilizados nos pacientes com Fibrose Cística

Variáveis	Gênero		p-valor*
	Masculino N (%)	Feminino N (%)	
Fisioterapia			
Sim	19 (65,5)	10 (34,5)	0.79
Não	21 (60,0)	14 (40,0)	
Fisioterapia			
Diária	9 (69,2)	4 (30,8)	0.66
Irregular	12 (54,5)	10 (45,5)	
Ausente	19 (65,5)	10 (34,5)	
Uso de Oxigênio			
Sim	2 (50,0)	2 (50,0)	0.59
Não	38 (63,3)	22 (36,7)	
Uso de Enzimas			
Sim	34 (61,8)	21 (38,2)	0.78
Não	6 (66,7)	3 (33,3)	
Suplementação Nutricional			
Sim	34 (63,0)	20 (37,0)	0.85
Não	6 (60,0)	4 (40,0)	

* Teste de qui-quadrado. Valor significante em negrito se $p < 0.05$.

A análise de regressão logística múltipla entre fatores clínicos e laboratoriais mostrou uma tendência entre a presença da mutação F508del e um maior número de hospitalizações ($p=0.008$) (Tabela 5).

Tabela 5: Regressão binária logística entre fatores clínicos e laboratoriais e hospitalizações

Análise	Variáveis	Exp β	CI	p
Modelo I	Gênero	0.46	[0.13-1.60]	0.22
	Idade	1.00	[0.99-1.01]	0.13
	Mutação	0.34	[0.15-0.75]	0.008
	IMC	0.83	[0.66-1.05]	0.12
	VEF1	0.96	[0.93-0.99]	0.03
	Scwachman-Kulzyck	0.95	[0.92-0.98]	0.008
	Fisioterapia	1.14	[0.52-2.46]	0.73
	Consanguinidade	0.75	[0.08-7.04]	0.80
Modelo II	Idade	1.02	[0.99-1.06]	0.15
	Mutação	0.02	[0.00-1.37]	0.07
	IMC	0.63	[0.33-1.21]	0.17
	VEF1	0.95	[0.86-1.04]	0.29
	Scwachman-Kulzyck	0.95	[0.86-1.05]	0.33

Exp B.: valor correspondente do Odds-Ratio. CI.: Intervalo de Confiança.
 Valor significativo em negrito se p-valor <0.05.

Na população estudada, mostrou que a presença de consanguinidade (p=0.002), presença de infecções (p=0.01), comprometimento do trato gastrointestinal (p=0.009) e o uso de oxigênio (p=0.001) associaram-se a menor sobrevida do paciente com FC (Tabela 6, Figuras 5 a 8).

Tabela 6: Análise de sobrevida (Kaplan-Meier) dos pacientes estudados (N=64).

Variáveis	Análise de Sobrevida (Curva de Kaplan-Meier)				
	Estimativa	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	p-valor*
Gênero					
Masculino	316,914	26,322	265,324	368,505	0,31
Feminino	278,538	34,288	211,333	345,742	
Cor					
Pardo	279,876	31,740	217,666	342,087	0,19
Branco	324,421	26,980	271,541	377,301	
IMC					
Desnutrido (<18.5)	286,951	26,472	235,065	338,837	0,31
Normal (18.5 - 24.9)	335,183	33,976	268,590	401,776	
Sobrepeso (25 - 29,9)	158,000	24,749	109,492	206,508	
Obeso (>30.0)	303,513	21,026	262,301	344,724	
Consanguinidade					
Sim	162,917	37,325	89,759	236,075	0.002
Não	319,002	21,845	276,186	361,817	
Diagnóstico Clínico					
Manifestação Pulmonar	270,404	36,341	202,176	344,631	0,33
Comprometimento Pancreático	345,641	37,696	271,757	419,525	
Pulmonar + Pancreático	268,341	40,222	186,506	347,177	
Outros	339,913	42,051	257,492		
Escore de Schwachman					
<70	281,330	28,426	225,616	337,045	0,16
≥70	347,377	27,718	293,049	401,704	
Comorbidades					
Sim	274,329	31,868	211,868	336,790	0,30
Não	327,072	26,292	275,539	378,605	
Comprometimento do TGI					
Íleo Meconial	356,667	29,516	298,815	414,518	0.009
Obstrução Intestinal	80,500	80,500	0,000	238,280	
Ausente	303,459	22,378	259,598	347,319	
Infecção					
Sim	262,575	24,123	215,294	309,856	0.01
Não	397,467	25,296	347,886	447,048	

Tipo de Bactérias					
Habitual	397,467	25,296	347,886	447,048	0,13
<i>Pseudomonas mucóide</i>	249,372	32,499	185,673	313,070	
<i>Estafilococos Pseudomonas + estafilococos</i>	208,000	33,234	142,861	273,139	
<i>Pseudomonas + cepacea</i>	255,335	25,005	206,325	304,346	
<i>Pseudomonas + estafilococo + cepacea</i>	132,000	14,142	104,281	159,719	
	284,000	0,000	284,000	284,000	
Insuficiência Ventilatória					
Sim	289,729	23,456	243,755	335,703	0,19
Não	372,814	37,806	298,714	446,914	
Insuficiência Pancreática					
Sim	305,037	22,920	260,113	349,961	0,60
Não	283,444	52,631	180,287	386,602	
Comorbidades					
Ausente	310,614	27,789	267,907	353,320	0,16
Tb	205,570	51,041	105,710	305,790	
Uso de Enzimas					
Sim	305,037	22,920	260,113	349,961	0,60
Não	283,444	52,631	180,287	386,602	
Uso de Oxigênio					
Sim	121,000	41,170	40,306	201,694	0.001
Não	317,296	21,291	275,566	359,026	
Suplementação Nutricional					
Sim	296,645	23,412	250,758	342,533	0,54
Não	331,529	46,424	240,537	422,520	
Fisioterapia					
Diária	341,508	25,440	291,646	391,370	0,26
Irregular	298,179	34,323	230,906	365,451	
Ausente	277,123	31,893	214,613	336,634	

Figura 5: Distribuição dos Pacientes com Fibrose Cística quanto a Sobrevida de apresentação da consanguinidade

*. Teste de Log Rank (Mantel-Cox). Valor significante em negrito quanto $p < 0.05$.

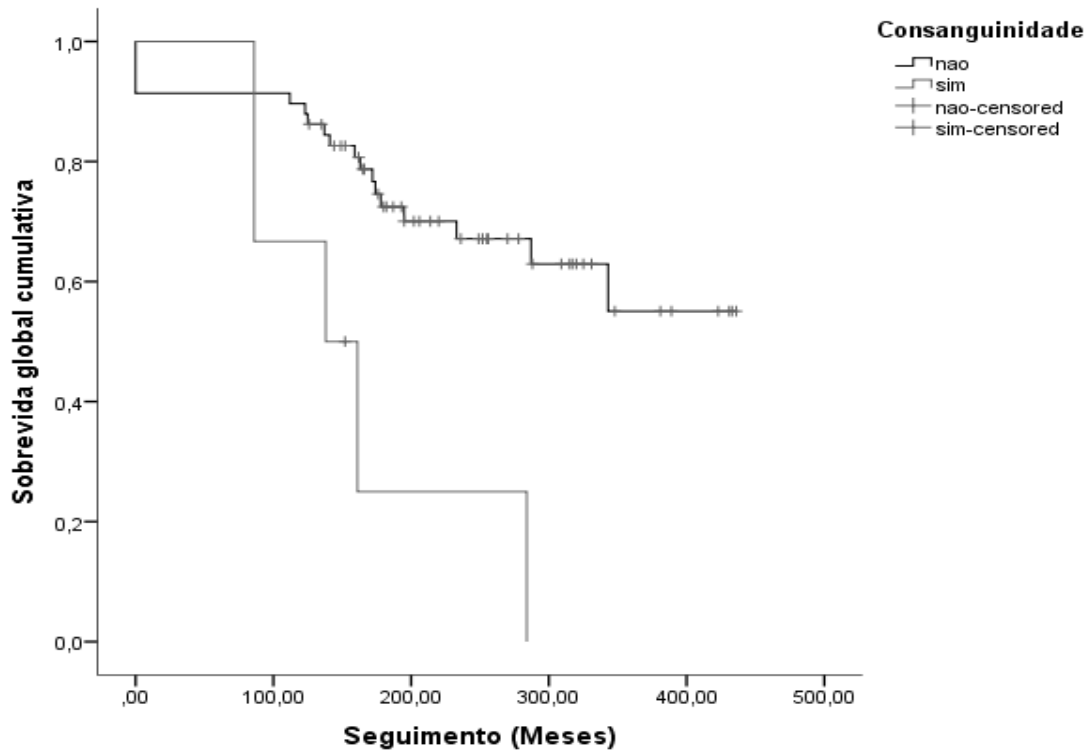


Figura 6: Distribuição dos pacientes com Fibrose Cística quanto a Sobrevida quanto a frequência de Infecções

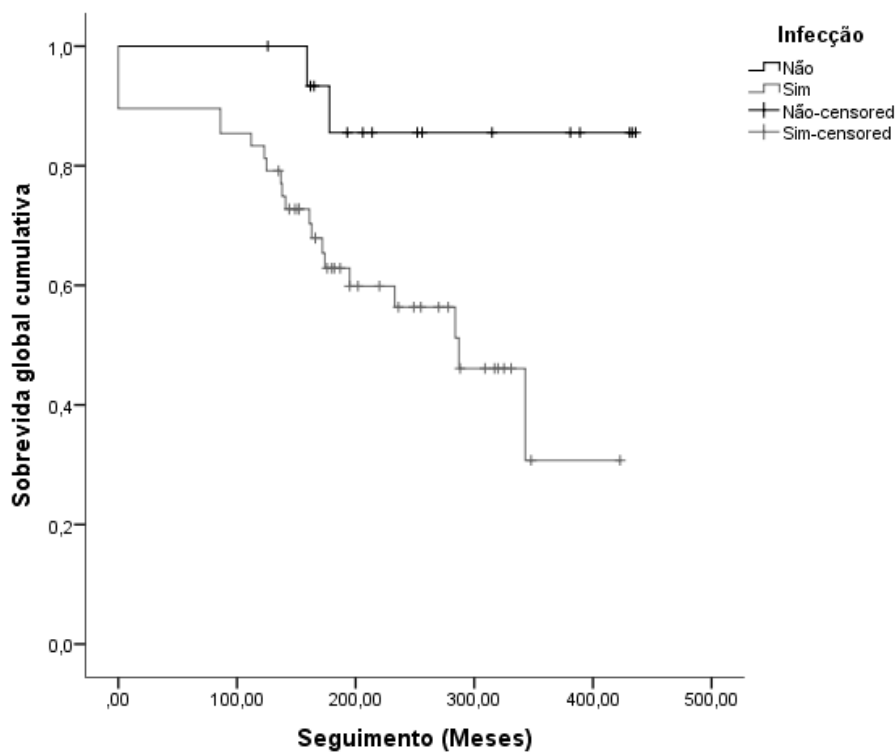


Figura 7: Distribuição dos pacientes com Fibrose Cística quanto a Sobrevida quanto a Comprometimento do Trato Gastrointestinal.

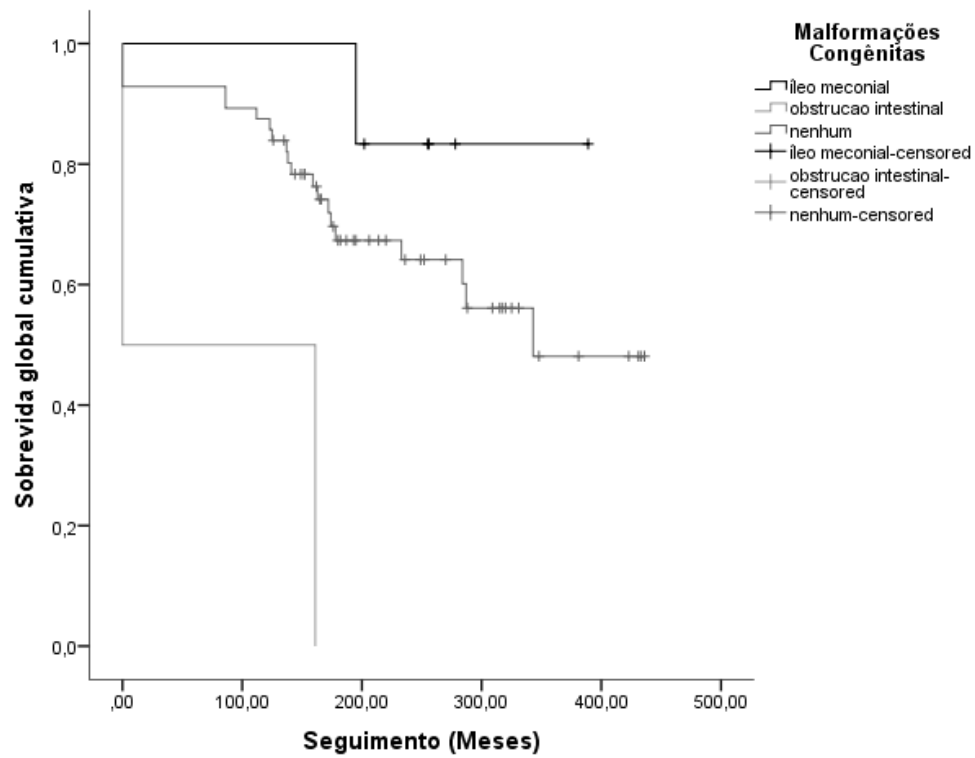
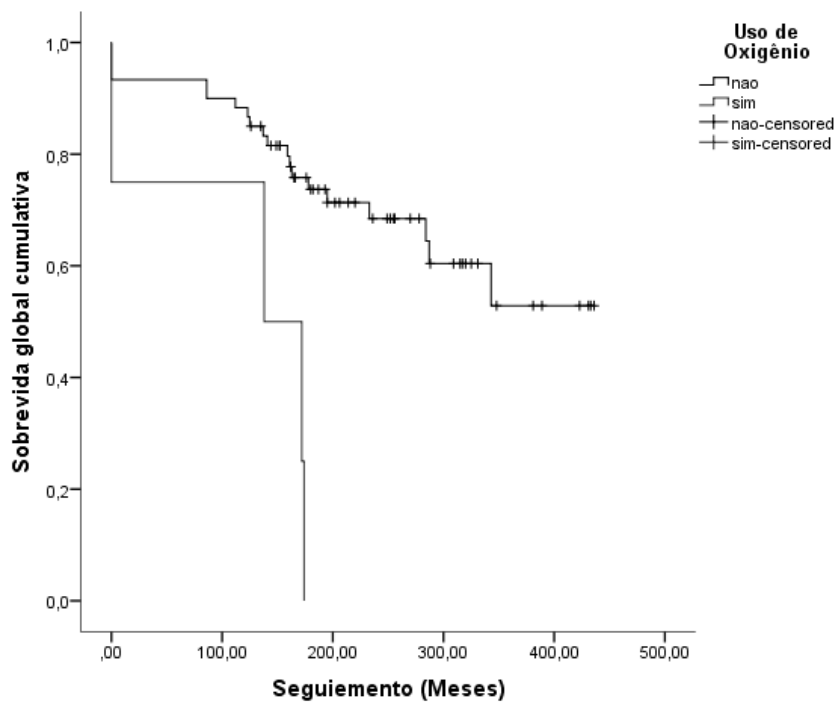


Figura 8: Distribuição dos pacientes com Fibrose Cística quanto a Sobrevida quanto ao uso de Oxigênio.



4. DISCUSSÃO

Este estudo de coorte retrospectivo de 10 anos mostrou que os dados estão, na sua maioria, compatíveis com resultados prévios de outros trabalhos nacionais e internacionais (DALCIN *et al.*, 2011). Os resultados ora apresentados confirmam que a FC não é mais uma doença considerada como terminal. A FC pode ser reconhecida na infância ou precocemente, com a evolução dos testes de detecção ainda na fase recém-nascido. No período da adolescência, o diagnóstico pode ser avaliado a partir da apresentação dos sintomas e este, por sua vez, é inicialmente composto pela dificuldade respiratória (FOLESCU, 2008).

De acordo com os dados obtidos a presença de íleo meconial, consanguinidade, número de infecções e uso de oxigênio foram fatores determinantes para o óbito nessa população. Outros fatores como gênero, idade, cor, comprometimento respiratório, gastrointestinal não exerceram papel determinante no óbito. Íleo meconial possivelmente aponta para a gravidade do comprometimento clínico em uma doença pleomórfica com evolução e gravidade variáveis. Número de infecções agravando o comprometimento respiratório e o uso de oxigênio são duas condições naturalmente associadas (FOLESCU, 2008).

Interessantemente, consanguinidade é largamente variável em populações com FC. No trabalho atual, em aproximadamente 10% dos casos havia consanguinidade. Uma variação ampla sobre consanguinidade é descrita na literatura. Consanguinidade positiva foi descrita em até 50% dos casos em um estudo (SHAHIN *et al.*, 2014) e 42% em outro (KHATAMI *et al.* 2010).

Um número de estudos envolvendo revisões sistemáticas e meta-análises examinou o papel de tratamentos como exercício, suplementação de oxigênio, tratamento cirúrgico da bronquiectasia, uso de antibióticos em nebulização combinado a uso sistêmico, suplementação dietética e uso de agentes mucolíticos (RIBEIRO *et al.*, 2002). Nesse estudo, a terapia utilizada não identificou diferença entre os gêneros, maior gravidade ou maior morbimortalidade (RIBEIRO *et al.*, 2002).

A presença da FC está diretamente ligada à sua origem autossômica recessiva, dessa forma há, como um mecanismo de estudo preventivo, o mapeamento e terapia genética. O uso de terapias genéticas ou corretores específicos para as mutações do CFTR ainda não demonstrou resultados convincentes. Há evidências de que o uso isolado de agentes genéticos (monoterapia) é insuficiente. O uso de lumacaftor, -ivacaftor, e tezacaftor-ivacaftor cada vez mais resulta em pequena melhora nas medidas clínicas com aprimoramento da qualidade de vida e da função respiratória. Também, para esses tratamentos, aspectos de segurança particularmente em crianças com idade < 12 anos não são ainda disponíveis. Claramente ainda há necessidade de ensaios clínicos bem desenhados com

poder adequado, randomizado, multicêntrico e controlado para avaliar esses aspectos (SOUTHERN *et al.*, 2018).

Os resultados deste estudo mostram que houve uma diferença quanto ao gênero masculino e feminino. Observou-se na amostra analisada, uma preponderância do sexo masculino e os homens apresentavam uma média de idade superior. Deve ser lembrado que na FC, ocorre uma presença forte no índice de infertilidade no sexo masculino, pois a FC pode associar-se a azoospermia (SARAIVA-PEREIRA, 2011).

Observou-se também um aumento no número de infecções respiratória em mulheres. Também uma variação do número de agentes infecciosos identificados foi diferente entre os gêneros. Uma predominância de *Pseudomonas mucoide* ocorreu no sexo feminino. Estudo anterior sugere que a microbiologia e a resposta imune e inflamatória na bronquiectasia associada e não-associada a FC é influenciada pelo gênero, sugerindo um papel determinante para o esteroide sexuais (VIDAILLAC *et al.*, 2018).

No geral, os primeiros sintomas desenvolvidos na FC são íleo meconial e obstrução intestinal. A FC pode acometer os ductos pancreáticos (FOLESCU, 2008). Algumas vezes ocorre comprometimento pancreático e pulmonar isoladamente ou associado. No presente estudo observou-se que o índice de íleo meconial entre os recém-nascidos com FC foi de 9,4%, sendo muito abaixo do apresentado em outras populações que revelam um índice de 15 a 20% (PARK, 1981; ALVAREZ *et al.*, 2004).

O acompanhamento fisioterápico para pacientes com FC como mecanismo de amenização dos sintomas foi implantado nos meados de 1900. Na década de 50, foi reconhecido como recurso terapêutico importante e com considerável índice de melhora entre os pacientes (VENDRUSCULO *et al.*, 2018).

Nesse estudo o uso de fisioterapia não foi um fator determinante para o desfecho de óbito. Possivelmente o número de casos estudados pode ser uma justificativa para os resultados encontrados. No geral o tratamento fisioterápico associa-se a um o aumento na sobrevivência dos pacientes e amenização dos sintomas (VENDRUSCULO *et al.*, 2018). Como já estudado em outros trabalhos acadêmicos, a FC compromete a capacidade pulmonar e compromete a força muscular respiratória (GOMIDE *et al.*, 2007).

O tratamento da hipoxemia é importante para retardar o comprometimento pulmonar, mesmo que as pesquisas, ainda não estejam claras e precisos os resultados relacionados a eficácia do tratamento (DALCIN *et al.*, 2008). Estudo mostra uma elevada taxa de hipertensão pulmonar em adolescentes e adultos com FC. Os níveis de oxigênio mais baixos durante o repouso associam-se a hipertensão pulmonar (ZIEGLER *et al.*, 2016).

As mudanças nos valores do VEF1 são muito utilizadas como padrão desse comprometimento respiratório. Estudo anterior de pacientes com FC, com relação ao sexo masculino e feminino, mostram que, em um período de 04 anos, ocorreu diferença no padrão de mudança longitudinal do VEF1, observando-se um declínio menor nos pacientes do sexo masculino. Possivelmente, houve um papel decisivo do crescimento e estado nutricional na determinação da função pulmonar. Sugere-se que os sinais e sintomas de doenças pulmonares associaram ao crescimento e a fatores nutricionais (USATIN *et al.*, 2017). Também, adultos com queixas respiratórias crônicas apresentavam mais queixas clínicas gerais e redução da qualidade de vida (WHEATON *et al.*, 2013).

Ainda sobre a função pulmonar relacionada ao IMC, uma análise de regressão mostrou que os valores do VEF1 não variaram significativamente em função da altura ou do peso. No entanto, um acompanhamento prospectivo revelou que as crianças que obtiveram um ganho de peso estável tenderam a experimentar maiores aumentos na VEF1 do que aquelas que perderam peso (ANDRADE *et al.*, 2001). Tem sido mostrado que o VEF1 diminui drasticamente na adolescência independente do diagnóstico precoce. O genotipo, idade, aumento das infecções, maior número de hospitalizações associam-se todos a uma redução da função respiratória (ANDRADE *et al.*, 2001).

Tais relatos reforçam a natureza pleomórfica da doença e a necessidade de olhar múltiplos órgãos e sistemas na determinação da melhoria da qualidade de vida e sobrevida nesses pacientes (LEMOS *et al.*, 2004).

Deve ser ressaltado que o manejo de pacientes com FC através de atendimento multidisciplinar vem contribuindo para um avanço e melhor tratamento dessa doença. Apesar dessas melhorias, a insuficiência pulmonar permanece como a principal causa de morte na FC, sendo que existe forte associação entre crescimento e índice nutricional e função pulmonar (DORNELAS *et al.*, 2000).

O trabalho atual mostra que o número de hospitalizações, uso de oxigênio, consanguinidade, comprometimento do trato gastrointestinal e número de infecções associam-se a maior mortalidade. Isso reforça a necessidade de identificar os fatores que podem influenciar determinadas regiões de forma preferencial e em consequência, aprimorar formas de melhorar ou contribuir para um tratamento mais direcionado e a melhora do prognóstico da FC. Um consenso internacional é o diagnóstico precoce e a presença de um centro terciário capaz de ajudar os pacientes e as famílias (ZIEGLER *et al.*, 2007).

5 CONCLUSÕES

A partir da execução da presente etapa do referido estudo, concluiu-se que:

1. As características clínico-demográficas dessa população não foram diferentes de outros relatos na literatura nacional e internacional;
2. Os pacientes do sexo masculino apresentavam valores maiores do Índice de Massa Corporal;
3. Pacientes do sexo feminino apresentavam maior número de infecções e tinham infecções por patógenos comuns com maior frequência, destacando a bactéria *Pseudomonas mucoide*;
4. A presença de íleo meconial, consanguinidade, o número de infecções e o uso de oxigênio associaram-se a menor sobrevida;
5. Nos homens, a fisioterapia associou-se a um menor número de hospitalizações e nas mulheres, a idade, os valores do CVF, SpO₂, S-K, consanguinidade e uso de oxigênio associaram-se ao maior número de hospitalizações

ESTUDO 2: AVALIAÇÃO ACTIMÉTRICA DO RITMO VIGILIA-SONO EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

1. OBJETIVOS

Em pacientes com FC:

1. Descrever as características clínicas da população estudada;
2. Avaliar os pacientes com fibrose cística utilizando os questionários comportamentais de qualidade do sono (IQSP), sonolência diurna (Escala de Epworth) e sintomas depressivos (Escala de depressão de Hamilton);
3. Caracterizar as alterações do sono utilizando actimetria em ambiente domiciliar;
4. Comparar os resultados encontrados em homens e mulheres;
5. Investigar os principais fatores associados as alterações do sono.

2. MÉTODOS

2.1 Sujeitos

O estudo foi composto por 30 pacientes com diagnóstico de Fibrose Cística (FC) sendo 15 do sexo feminino e 15 do sexo masculino com idade variando de 8-35 anos. Os pacientes estavam clinicamente estáveis e foram recrutados de forma consecutiva no Centro de referência de FC do Ceará no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS). Foram excluídos aqueles com história de exacerbação da doença no período de quatro semanas anteriores ao início do estudo ou em uso de corticoide oral, medicamentos sedativos ou em terapia noturna de oxigênio. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (Nº 83509718.1.0000.5042) e o termo de consentimento livre e esclarecimento foi obtido em todos os casos (APÊNDICE II).

2.2 Desenho do estudo

O estudo foi de caráter descritivo e transversal. Para avaliação do ciclo vigília-sono em pacientes com FC, utilizou-se o actímetro em seu próprio ambiente domiciliar. Os pacientes completaram um diário do sono (APÊNDICE III) e utilizaram um monitor de atividade (motionlogger, ambulatory monitoring, Inc., ardsley, NY, USA) (Figura 9) em seu punho não dominante durante sete dias consecutivos no período de 24 horas, incluindo um fim de semana. Os registros incluem os níveis de atividades a cada 1- min de intervalo (zero crossing mole).

Os dados de atividades foram usados para calcular (action W-2 software; ambulatory monitoring) os seguintes parâmetros: início do período de sono calculado como o primeiro de no mínimo 3 minutos consecutivos com uma frequência de atividades mensurada; Último período de sono e o final da frequência de atividades mensuradas como); último período de sono (o final da frequência de atividades mensurada com 0 antes de acordar pela manhã); tempo total de sono (TTS; duração do sono menos a soma da duração de todos os despertar); níveis de atividade; latência do sono (tempo total acordado após início do período de sono); percentual de sono (percentual de minutos definidos como sono) e frequência do sono ($TTS/duração\ do\ sono \times 100$). O tempo na cama e o tempo acordado descrito no diário do sono pelo sujeito foram utilizados como guia para análise dos registros pelo actímetro.

Figura 9: Actígrafo.



Fonte: Adaptada de <http://www.emsamed.com.br/pt-br/produtos/act%C3%ADgrafo-act1>.

A qualidade do sono foi avaliada através do escore de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index- PSQI*) índice da qualidade do sono (Anexo I), uma escala composta de sete domínios, cada um dos quais avalia um aspecto relevante do sono. Os domínios possuem pontos semelhantes variando de 0-3 escores, com um escore global variando entre 0-21. O PSQI escore maior que cinco tem uma sensibilidade 89,6% e especificidade de 86, 5% quando diferencia boa de má qualidade de sono (BUYSSE et al.,1989). O grau de sonolência diurna foi avaliado pelo Escala de sonolência de Epworth (ESE) (Anexo II), um questionário validado que contém questões sobre a chance de cochilar varia de zero (nenhuma) a três (grande chance). Um escore total maior ou igual a 10 é um indicativo de sonolência diurna excessiva (JOHNS, 1991; BERTOLAZI et al.;2009). E utilizado a

Escala de Hamilton (HAM-N), para avaliar se o paciente apresenta sintomas depressivos (ANEXO III).

2.3 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

A escala é utilizada nos estudos para controle e avaliação da qualidade do sono dos pacientes. O instrumento é composto por sete componentes, cada um tratando de um aspecto diferencial do sono: 1) qualidade subjetiva do dormir; 2) dormir latência para o início; 3) a duração do sono; 4) dormir eficiência; 5) presença de distúrbios do sono; 6) uso de medicamentos hipnótico-sedativos; e 7) a presença de perturbações do dia, como uma indicação de estado de alerta durante o dia. A pontuação é feita com os escores dos sete componentes são somados para conferir uma pontuação global do PSQI, a qual varia de 0 a 21. Pontuação Qualidade do sono: 0 a 4 boa, 5 a 10 ruim e > 10 presenças de distúrbio do sono (BERTOLAZI *et al.*, 2009) (ANEXO 1).

2.4 Escala de Epworth

A Escala de Epworth foi utilizada em complemento com a Escala de Pittsburg, pois essa indica a possibilidade de algum distúrbio do sono tais como: sonambulismo, narcolepsia, insônia dentre outros. Através da medida de sonolência diurna. O paciente é submetido a algumas situações com as quais se observa a capacidade de dormir durante as ocasiões. A nota varia de 0 a 3 (BERTOLAZI *et al.*, 2009).

2.5 Escala de Hamilton

O objetivo de uma maior ampliação no estudo, foi utilizado uma escala de avaliação entre os pacientes portadores de Fibrose Cística no tocante ao comprometimento do comportamento psíquico e somático. Para obtenção dos resultados foi utilizado a Escala de Hamilton (HAM-D), esta vem sendo empregada em pesquisas clínicas como critério de inclusão, medidas de evolução ou de recuperação de um episódio. A escala é utilizada para observar se o paciente apresenta sintomas depressivos, e em caso positivo, a gravidade dos sintomas. Como a maior parte dos sintomas característicos de distúrbios psiquiátricos vem de natureza subjetiva, deve-se levar a pontuação como meramente estimativa (BLECKER, 2000).

2.6 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa *Statistical Package for Social Science* V 22.0 [SPSS INC, CHICAGO, IL, USA]. Os dados foram apresentados como média e

desvio padrão e nível de significância foi considerado quando $p < 0,05$. Foi realizada uma comparação entre gêneros. Para as variáveis actimétricas, os valores médios de 5-7 dias foram obtidos para cada participante e a média de cada grupo foi calculada. Foi utilizado o Teste de Kolmogorov–Smirnov para avaliação da normalidade. Para as variáveis com distribuição contínua, foi utilizado o teste t de *Student* e, para as variáveis que não cumpriram com a exigência de homogeneidade de variâncias, foi empregado o teste de Mann–Whitney. Coeficiente de correlação de Pearson foi calculado para avaliar a relação entre as mensurações actimétricas, escore do IQSP, escore ESE, escore do HAM-D e variáveis clínicas.

3 RESULTADOS

Entre os pacientes estudados, a idade, o IMC, o VEF1, o CVF, o SpO2, o escore S-K, não apresentaram diferenças quanto ao gênero (Tabela 7).

Tabela 7: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com fibrose cística quanto ao gênero (N=30).

Variáveis	Masculino n = 15			Feminino n = 15			
	Var.	Média	DP	Var.	Média	DP	P
Idade (anos)	9-35	16,8	7,8	8-30	17,0	6,8	^a 0,94
IMC	14,4-28,2	18,9	3,9	12,3-22,1	17,6	3,2	^a 0,31
VEF1	49,7-9,7	74,9	12,5	41,0-98	74,2	14,1	^a 0,88
CVF	62,0-99,0	78,4	10,6	40,0-91,7	76,5	12,7	^a 0,65
SAT	94-99	96,8	1,7	94-99	96,4	1,3	^a 0,74
S-K	40-99	73,2	21,5	40-99	70,9	16,2	^b 0,69

Legenda: IMC.: Índice de Massa Corpórea; DP.: Desvio padrão.

^a teste t de Student ^b Teste de Mann-Whitney.

Não houve diferenças quanto ao gênero entre a qualidade do sono (PSQI), grau de sonolência diurna (Escala de Epworth) e humor (Escala de Depressão de Hamilton) (Tabela 8).

Tabela 8: Resultados de questionários de comportamento relativo a qualidade do sono, humor e sonolência diurna em pacientes com fibrose cística quanto ao gênero (n=30).

Variáveis	Masculino n = 15			Feminino n = 15			
	Var.	Média	DP	Var.	Média	DP	P
PSQI	2-6	3,9	1,3	2-7	4,6	1,7	0,21*
EPWORTH	2-6	3,3	1,2	2-4	3,0	0,75	0,39*

HAMILTON | 2-11 5,9 3,3 2-14 7,2 3,3 0,31*

Legenda: PSQI.: Índice de Qualidade do sono de Pittsburgh; DP.: Desvio padrão.

*Teste de Mann-Whitney

Não houve diferenças quanto ao gênero entre os resultados do actígrafo dos pacientes com FC (Tabela 9).

Tabela 9: Resultados do estudo actigráfico dos pacientes com fibrose cística quanto ao gênero (N=30) avaliados.

Variáveis	Masculino (n=15)			Feminino (n=15)			P
	Var. Min-Máx	Média	DP	Var. Min-Máx	Média	DP	
Tempo total de sono	308,2- 684,8	513,8	109,67	447,2- 674,7	559,5	77,7	0,20*
Latência do sono	1,13-42,0	14,8	12,4	4,29-41,0	14,7	10,7	0,87*
Valor médio do sono	10,2-29,4	15,9	5,65	10,2-30,9	17,0	6,51	0,62*
Tempo acordado após início do sono	9,22-84,2	47,8	24,1	31,6-80,8	52,4	18,8	0,57*
Eficiência do sono (%)	63,9-98,1	85,6	10,5	74,5-98,1	89,2	6,0	0,26*
Percentual do sono	34,6-92,9	63,6	19,8	41,1-92,9	72,7	14,1	0,16*
Minutos do sono	76,9- 481,2	332,6	109,1	265,1- 538,8	372,7	80,9	0,26*

*Teste *t* de student.

O teste de correlações entre medidas clínicas, questionários comportamentais e medidas do ritmo vigília-sono obtidas por actigrafia mostra que a idade mais avançada se correlacionou com um maior IMC. Os valores do VEF1 correlacionaram-se diretamente com o CVF e inversamente com o tempo acordado após o início do sono. O escore de S-K correlacionou-se inversamente com o tempo acordado após o início do sono (Tabela 10).

Tabela 10: Correlações entre os dados clínicos, questionários comportamentais e medidas do ritmo vigília-sono obtidas por actimetria (Teste de correlação de Pearson).

	Idade	IMC	VEF1	CVF	S-K	WASO	Duraçã o do sono	Eficiência do sono	PSQI	Escala de Hamilton
IMC	0,51** 0,000	-								
VEF1	0,03 0,84	0,14 0,46								
CVF	0,25 0,18	0,28 0,12	0,74 0,000**							
S-K	0,01 0,94	0,11 0,55	0,20 0,26	0,06 0,75						
WASO	-0,11 0,54	-0,24 0,18	-0,50 0,004**	-0,19 0,29	-0,41 0,02*					
Duração do sono	-0,22 0,24	-0,16 0,39	0,17 0,35	-0,21 0,26	-0,21 0,24	-0,12 0,49				
Eficiência do sono	0,04 0,79	0,27 0,08	0,31 0,09	0,10 0,57	0,28 0,12	-0,68 0,000**	0,27 0,14			
PSQI	0,10 0,58	-0,21 0,35	0,00 0,99	-0,07 0,69	0,10 0,58	-0,07 0,69	0,13 0,49	-0,007 0,97		
Escala de Hamilton	0,14 0,46	0,27 0,14	-0,16 0,37	-0,08 0,64	0,12 0,51	0,03 0,84	0,04 0,80	-0,17 0,34	0,08 0,66	
Escala de Epworth	-0,26 0,15	0,24 0,83	0,18 0,33	0,20 0,27	0,12 0,51	-0,13 0,46	0,03 0,86	0,21 0,24	-0,09 0,62	-0,24 0,19

Legenda: IMC.: Índice de Massa Corpórea; VEF1.: Volume Expiratório Forçado em um Minuto; CVF.: Capacidade Vital Forçada; S-K.: Escore de Schwachman- Kulzyck; WASO.: Tempo acordado após o início do sono; PSQI.: Pittsburgh Sleep Quality Index.
Teste de correlação de Pearson. *p<0,05. **p<0,01.

4 DISCUSSÃO

Este estudo examinou 30 indivíduos com diagnóstico de FC com idade entre 08 e 35 anos sendo 15 do sexo masculino, e 15 do sexo feminino. De maneira geral, as características clínico-demográficas dessa população não foram diferentes de outros trabalhos descritos em outras partes do mundo (TORRES *et al.*, 2010).

Não foram encontradas diferenças quanto ao gênero na população estudada. Previamente, uma redução da expectativa de vida em mulheres com FC foi descrita. As mulheres também são colonizadas com patógenos comuns mais frequentemente que os homens (ELLIOT *et al.*, 2014). Estudos prospectivos avaliando o impacto de alterações do sono e do ritmo sobre a morbimortalidade da FC não foram ainda realizados (NUNES *et al.*, 2002).

Nesse trabalho, o grupo com idade inferior a 12 anos (40%) apresentou IMC menor e maior valor percentual de tempo durante o sono, ou seja, o grupo mais adulto teve menor valor percentual de tempo durante o sono. Estudo recente demonstra que a idade reflete o grau de experiência e fonte de estresse emocional e isso é importante quando os pacientes experimentam uma exacerbação pulmonar (SCHMID-MOHLER *et al.*, 2018). Possivelmente, o estresse associado a idade mais adulta é um fator com influência negativa sobre o sono.

A FC acomete múltiplos órgãos e sistemas e diversas comorbidades e o conjunto de sintomas ocorrem de forma variável. Trata-se de uma doença genética letal, afetando de forma predominante indivíduos de cor branca. Em algumas partes do mundo a média de idade de sobrevivência para uma pessoa com FC é de 47 anos [2016 Patient Registry Annual Data Report - Cystic Fibrosis Foundation].

A doença associa-se a um declínio progressivo da função pulmonar devido a uma combinação de inflamação e infecções repetidas nas vias aéreas. A FC afeta também o pâncreas e o fígado resultando em má-absorção de gorduras, deficiência de vitaminas e má-nutrição proteico-calórica. Dessa forma, as repercussões sobre o sono precisam considerar o quadro sintomático e a evolução complexa da FC (DALCIN *et al.*, 2008).

Apesar de já ter sido demonstrado que as crianças com FC tem alterações do sono (CASTRO-SILVA *et al.* 2009), estudos examinando o sono e a prevalência de distúrbios do sono nessa população são escassos. Ademais, estudos investigando as causas do sono de má qualidade na FC são limitados. Possivelmente, a redução da qualidade do sono é influenciada pela função pulmonar e pela presença de comorbidades. As alterações de humor e má higiene do sono são alguns fatores que são passíveis de terapia específica e que se tratados, podem vir a beneficiar o sono desses pacientes (JUNIOR, 2003).

Os transtornos do sono, de uma maneira geral, têm um impacto negativo no humor, no comportamento e na função cognitiva (O'BRIEN, 2015). Sono de má qualidade aumenta o risco de infecções como o resfriado comum (IRWIN *et al.*, 2016) e associa-se a elevação de marcadores inflamatórios (PARK *et al.*, 2016). Mais ainda os transtornos do sono estão ligados a obesidade, hipertensão e resistência à insulina. Recentemente, em pacientes com FC, mau sono correlacionou-se com glicose elevada e baixa sensibilidade a insulina em adolescentes com disglícemia (SIMON *et al.*, 2018).

De forma importante, tem sido proposto que episódios repetidos de hipóxia noturna agem como um estímulo para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar na FC (JILWAN *et al.*, 2013). Em consequência ocorre insuficiência ventricular direita que é um fator de mau prognóstico. Tem sido proposto que uma saturação basal de 94% é indicativa de queda importante do oxigênio durante o sono nesses pacientes (MONTGOMERY *et al.*, 2005).

Previamente, alguns estudos actigráficos examinaram o ritmo dia e noite dos pacientes com FC. Em corroboração aos dados apresentados, o VEF1 correlacionou-se positivamente com a duração e eficiência do sono e negativamente com o número de despertares e tempo acordado após o sono (AMIN *et al.*, 2005).

Tem sido relatado que a hipóxia intermitente (JOHNSON M., *et al.*, 2018) e as alterações do sono (DE LORENZO B.H. *et al.*, 2018) influenciam o sistema imune. Na FC, há redução da oxigenação devido à natureza da doença e as alterações do sono vão contribuir para exacerbar o processo inflamatório. Devido tais implicações inflamatórias, entre outras, torna-se importante diagnosticar e tratar as alterações do sono na FC.

5 CONCLUSÕES

A partir da execução da etapa final deste estudo, concluiu-se que:

1. As características da população estudada não se diferenciaram de relatos semelhantes na literatura;
2. Nesse estudo não foram observados má qualidade do sono, sonolência diurna ou sintomas depressivos;
3. As características clínicas e comportamentais não foram diferentes entre o sexo masculino e feminino;

4. O uso de actimetria revelou um padrão variável de alterações e alguns pacientes apresentaram aumento do tempo acordado após o sono, redução do percentual do tempo de sono e redução da eficiência do sono;
5. Não houve diferenças entre o sexo masculino e feminino quanto as medidas do sono;
6. O maior tempo percentual de sono correlacionou-se com uma melhor função respiratória (Valores do VEF1) e com uma menor gravidade clínica;
7. O tempo acordado após o sono relacionou-se com uma pior função respiratória (Valores do VEF1) e com maior gravidade clínica.

REFERÊNCIAS

ACCURSO F.J., ROWE S.M., CLANCY J.P., BOYLE M.P., DUNITZ J.M., DURIE P. R. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551DCFTR mutation. **N Engl J Med. United States of America.** v. 363, p 1991-2003. 2010. Disponível em:< <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909825>> Acesso em 12 set 2018.

AMIN R., BEAN J., BURKLOW K., JEFFRIES J. The relationship between sleep disturbance and pulmonary function in stable pediatric cystic fibrosis patients. **Chest Journal. United States of America.** v. 128, p. 406. 2005. Disponível em:< [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(16\)51248-3/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)51248-3/fulltext)> Acesso em 12 set 2018.

ALVAREZ, A.E.; RIBEIRO, A.F, HESSEL, G.; BERTUZZO, C.S.; RIBEIRO, J.D. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. **J. Pediatr.** v. 80, p. 371/379. 2004.

ANDRADE, E. F.; FONSECA, D. L. O.; FERNANDO A. de A. e S.; MENNA-BARRETO, S, S. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. **J Pneumol**, v. 27, n. 3, p.130/136, mai-jun de 2001.

ANTUNES, E. T. Epidemiologia. In: LOUDWING NETO, N. **Fibrose Cística: Um enfoque Multidisciplinar.** Florianópolis: Secretária de Saúde, 2008.

BAIARDINI, I. et al. Anxiety and depression in cystic fibrosis. **Minerva Med.**, nov. 2015.

BHATTACHARYA K., WOTTON T., WILEY V., The evolution of blood-spot newborn screening. **Trans Pediatric. United States of America.** v. 3, p-63-70. 2014.

BOYLE M. P., DE BOECK K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. **Lancet Respir Med. United States of America.** v. 01, p 158-163. 2013. Disponível em:< [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70057-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70057-7)> Acesso em 12 set 2018.

BERTOLAZI, A. N. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 35, n. 9, Sept. 2009. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180637132009000900009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 nov. 2014.

BLECKER, D. *Psychiatric rating scales*. 7 ed. Filadélfia: Lipiness William & William, v.1. p 755/783. 2000.

BUSTAMANTE, G. O. **Monitorização Polissonográfica – Aspectos Gerais**. Medicina, Ribeirão Preto, v. 39, n. 2, p. 169/184, abr./jun. 2006.

BOYLE M. P., DE BOECK K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. **Lancet Respir Med. United States of America**. v. 01, p 158-163. 2013. Disponível em:< [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70057-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70057-7)> Acesso em 12 set 2018.

CASTRO-SILVA, C., BRUIN, V. M., CAVALCANTE, A. G., BITTENCOURT, L. R., BRUIN, P. F., Nocturnal hypoxia and sleep disturbances in cystic fibrosis. **J. Pediatric**. v. 11, pag. 44, Nov. 2009.

CAMARGOS, P. A. M.; QUEIROZ, M. V. N. P. Pico do fluxo expiratório na avaliação da função pulmonar na fibrose cística. **J. Pediatr**. Rio de Janeiro, v. 77, n. 1, p. 45-49, fev. 2002. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/jped/v78n1/v78n1a10>>. Acesso em: 11 mar. 2018.

CHAVES, C.R.M de M.; DA CUNHA, A. L. P.; DA COSTA, A.C.; DA COSTA, R. de S. S.; LACERDA, S.V. Estado nutricional e distribuição de gordura corporal em crianças e adolescentes com Fibrose Cística. **Rev. Ciencia Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v. 20, n. 11, Set. 2015.

COUTINHO, C. A. de A. C., MARSON, F. A. de L., RIBEIRO, A. F., RIBEIRO, J. D., BERTUZZO, C. S. Mutações no gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator em um centro de referência para a fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. São Paulo. v. 39, p. 4. 2013.

COLTEN, H.R. **Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem**. Washington (DC): National Academies Press (US). 2006. 425p. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19960/pdf/Bookshelf_NBK19960.pdf>. Acesso em: 11 mar. 2018.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION. **Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis**; 1997.

DALCIN, P.T.R; ABREU E SILVA, F.A. Fibrose Cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. **J Bras Pneumol**. v. 34, p. 107/117. 2008.

DAVIES J.C., WAINWRIGHT C.E., CANNY G.J., CHILVERS M.A., HOWENSTINE M.S., MUNCK A. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. **Am J Resp Crit Care Med.** United States of America. v. 187, p 1219-1225. 2013. Disponível em:< <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0153OC>> Acesso em 12 set 2018.

DORNELAS E. C., FERNANDES M. L. M., GALVÃO L. C., SILVA G. A. Estudo do quadro pulmonar de pacientes com fibrose cística. **J Pediatric.** Rio de Janeiro. v. 76, p 04. 2000.

DE BOECK K., MUNCK A., WALKER S., FARO A., HIATT P., GILMARTIN G. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. **J Cyst Fibros. United States of America.** v. 13, p 674-680. 2014. Disponível em:< <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.09.005>> Acesso em 12 set 2018.

DALCIN, P. de T. R., ZIEGLER, B., VIANA, V.P., AGOSTINI, G.L., PINHATTI, M.M., BELLOLI, L.F.S., DAL'MASO, V.B. Fibrose Cística: Análise da Coorte de 10 Anos de um Programa para Adultos. Rio Grande do Sul. **Rev. HCPA.** v. 31, nº 2. 2011.

DE SOUZA C.D., CARRARO R.M., CAMPOS S.V., IUAMOTO L.R., BRAGA K.A.O., OLIVEIRA L.C., SABINO E.C., ROSSI F., PÊGO-FERNANDES P.M. Burkholderia cepacia, cystic fibrosis and outcomes following lung transplantation: experiences from a single center in Brazil. 2013.

DENNING D.G., CONWELL Y., KING D., COX C. Method choice, intent, and gender in completed suicide. **Suicide & Life-threatening Behavior.** p. 282. 2000.

DOUGLAS, N. J. Respiratory physiology: central of ventilation. In: KRYGER, M.H. et al. **Principles and practice of sleep medicine.** 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 224–229. 2005.

DE LORENZO B. H. P., NOVAES E BRITO R. R., PASLAR L. T., PIQUEIRA G. N., MARTINS DOS SANTOS R. M., ALVARES-SARAIVA A. M., PEREZ H. E. C., BRAGA DOS REIS T. C., DUARTE P. B. Chronic Sleep Restriction Impairs the Antitumor Immune Response in Mice. **J Neuro Immuno.** 2018. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30007965>> Acesso em 14 set 2018.

ELLIOTT, M.W. The interface: crucial for successful noninvasive ventilation. **Eur Respir J.**, v. 23, n.1, p. 7-8, jan. 2004. Disponível em:< <http://erj.ersjournals.com/content/erj/23/1/7.full.pdf>>. Acesso em: 11 mar. 2018.

FERREIRA A.G., LEÃO R.S., CARVALHO-ASSEF A.P., DA SILVA É.A., FIRMIDA M. de C., FOLESCU T.W., PAIXÃO V.A., SANTANA M.A., DE ABREU e SILVA F.A., BARTH A.L., MARQUES E.A. Low-level resistance and clonal diversity of *Pseudomonas aeruginosa* among chronically colonized cystic fibrosis patients. 2010. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26522829>>. Acesso em: 12 mai. 2018.

FILHO, G. B. **Bogliolo: Patologia Geral**. 5 ed. Guanabara: Koogan, 2013.

FOLESCU, Tania Wrabel. **Fibrose Cística em adolescentes: Um diagnóstico possível**. v.5, n.03. 2008.

FARREL P.M., ROSENSTEIN B.J., WHITE T.B., ACCURSO F. J., CASTELLANI C., CUTTING G.R. Guidelines for diagnostic f cystic fibrosis in newborn through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. **J Pediatric. United States of America**. v. 153, p 04-14. 2008.

FARREL P .M., BRANCO T. B., REN C. L., HEMPSTEAD S. E., ACCURSO F., DERICHS N., HOWESLINE M., MCCOLLEY S. A., ROCK M., ROSENFELD M., SERMET-GAUDELUS I, SOUTHERN K. W., MARSHALL B. C., SOSNAY P. R. Diagnóstico da Fibrose Cística: Diretrizes de Consenso da Fundação de Fibrose Cpística. **J Pedriatric**. v. 01, p 4-15. 2017.

GIBSON, L. E.; COOKE, R. E. Test of concentration of electrolytes in sweat in CF of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. **Pediatrics**, v. 23, n. 3, p. 545-549, mar.1959.

GOMIDE, B.L.; SILVA, S.C.; MATHEUS, P.C.J.; TORRES, M.M.A.G.L. Atuação da fisioterapia respiratória em pacientes com fibrose cística: uma revisão da literatura. Disponível em:< http://www.habdirect.co.uk/media/wysiwyg/pdfs/Shaker-etc/GOMIDE_RespiratoryPhysiotherapyInPatientsWithCysticFibrosisAliteratureReview.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2018.

GONZALES, A. C. S., VIEIRA, S. M. G., MAURER, R. L., SILVA, F. A. A., SILVEIRA, T. R. Use of monoclonal faecal elastase-1 concentration for pancreatic status assessment in cystic fibrosis patients. **J Pediatric**. Rio de Janeiro. v. 87, p 158. 2011.

HOFFMAN, A., PROCIANOY, E. F. A. Infecção respiratória na fibrose cística e tratamento. **Revista HCPA**, Porto Alegre. v. 31. p. 216-223. 2011.

HARRIS, A., STRUG, L. J., STEPHENSON, A. L., PANJWANI, N. Recent advances in developing therapeutics for cystic fibrosis. **Hum Mol Genet. Oxford**. 2018. v. 27, p. 173-186. Disponível em: <<http://doi.org/10.1093/hmg/ddy188>> Acesso em: 30 jul 2018.

HAUSCHILD D. B., ROSA A. F., VENTURA J. C., BARBOSA E., MOREIRA E. A. M., LUDWIG N., MORENO Y. M. F. Association of nutritional status with lung function and morbidity in children and adolescents with cystic fibrosis: a 36-month cohort study. **Rev. Pediatr Pulmonol.** Florianópolis. 2018. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29412427>> Acesso em 13 set 2018.

JOHNSON S. M., RANDHAKA K. S., EPSTEIN J. J., GUSTAFSON E., HOCKER A. D., HUXTABLE A. G., BAKER T. L., WATTERS J. J. Gestational intermittent hypoxia increases susceptibility to neuroinflammation and alters respiratory motor control in neonatal rats. **J Physiol Neurobiol. United States of America**. v. 256, p 128-142. 2018.

JENSEN J. L., JONES C. R., KARTSONAKI C., PACKER K. A., ADLER F. R., LIU T. G. Sleep Phase Delay in Cystic Fibrosis: A Potential New Manifestation of Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Dysfunction. **Chest Journal**. v. 152, p 386-393. 2017.

JUNIOR O.O.S. **Fibrose Cística. Monografia apresentada para o curso de especialização em saúde da Família**. Universidade Estadual de Campinas. 2003.

KEREM, E., KALMAN, Y. M., YAHAV, Y., SHOSHANI, T., ABELIOVICH, D., SZEINBERG, A., RIVLIN, J., BLAU, H., TAL, A., BEN-TUR, L., SPRINGER, C., AUGARTEN, A., GODFREY, S., LERER, I., BRANSKI, D., FRIEDMAN, M., KEREM, B. Highly variable incidence of cystic fibrosis and different mutation distribution among different Jewish ethnic groups in Israel. **Hum. Genet.** 96: 193-197, 1995.

LEWIN K. Action Research and Minority Problems. *Journal of Social Issues*. Cleveland. p 1540-4560. 1946.

LEMONS A. C. M., MATOS R., FRANCO R., SANTANA P. SANTANA M. A. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos e espirométricos. **J Pneum.** v. 30. 2004. Disponível em:<http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=554> Acesso em 13 set 2018.

LEE E.J., HEO W., KIM J.Y., KIM H., KANG M. J., KIM B. R., KIM J. H., PARK D. Y., KIM C. H., YOON J. H., CHO H. J. Alteration of Inflammatory Mediators in the Upper and Lower Airways under Chronic Intermittent Hypoxia: Preliminary Animal Study. **Mediators of Inflammation. Republic of Korea.** p 07. 2017.

MCELVANEY O. J., GUNARATNAM C., MCELVANEY O. F., BAGWE I., REEVES E. P., MCELVANEY N. G. Emerging pharmacotherapies in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* Dublin. 2018. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30129380>> Acesso em 13 set 2018.

MATHEW R. C., KATHLEEN J. R., ELLEN C., NICOLE M.H., MOIRA L. AITKEN AND CHRISTOPHER H. G. Change in Pseudomonas aeruginosa prevalence in cystic fibrosis adults over time. **Revista BMC Pulmonary Medicine.** 2016.

MONTGOMERY, M. et al. Home measurement of oxygen saturation during sleep in patients with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol.**, v. 7, n. 1, p. 29-34, 1989.

MOTA, L. R. et al. Estudos genéticos sobre a fibrose cística no Brasil: uma revisão sistemática. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v. 14, n. 2, p. 238-245, maio/ ago. 2015. Disponível em:< <https://portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/13893/10846>>. Acesso em: 11 mar. 2018.

NUNES. M.L. Distúrbios do sono. **J. Pediatric.** Rio Grande do Sul. V. 78, p.63-72. 2002.

O'BRIEN, C.E., FARRIS, R. A., WILEY, C.A., STOLARZ, A. J., PRICE, E. T. Fenofibrate Attenuates Neutrophilic Inflammation in Airway Epithelia: Potential Drug Repurposing for Cystic Fibrosis. 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258991>> Acesso em: 30 jul. 2018.

PARK RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. *Gastroenterology.* v. 81, p. 1143, 1981.

PINET C., CASSART M., SCILLIA P., LAMOTTE M., KNOOP C., CASIMIR G., MÉLOT C., ESTENNE M. Function and Bulk of Respiratory and Limb Muscles in Patients with Cystic Fibrosis. **ATS Journals. United States of America.** v. 168, p 08. 2003. Disponível em:< <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200303-398OC>> Acesso em 12 set 2018.

QUITTNER, A. L.; SAEZ-FLORES, E.; BARTON, J. D. The psychological burden of cystic fibrosis. **Curr Opin Pulm Med.**, v. 22, n. 2, p. 187-191, mar. 2016.

ROSALIN, J. SINGLETON, M. D., PATRICIA, C., VALERY, M.D. Indigenous children from three countries with non- cystic fibrosis chronic suppurative lung disease/bronchiectasis. 2013. Disponível em:< <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.22763>> Acesso em: 30 jul 2018.

REIS F. J., DAMACENO N. Cystic fibrosis. **J Pediatric.** Minas Gerais. p 76-94. 1998.

ROWE S.M., HELTSHE S.L., GONSKA T., DONALDSON S.H., BOROWITZ D., GELFOND D. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med.** 2014. United States of America. v. 190, p 175-184. 2014. Disponível em:<<https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0703OC>> Acesso em 12 set 2018.

RAMSEY B. W., DAVIES J., MCELVANEY N.G., TULLIS E., BELL S.C., DŘEVÍNEK P. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. **N Engl J Med. United States of America.** v. 365, p 1663-1672. 2011. Disponível em:< <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185>> Acesso em 12 set 2018.

RAMSEY, B. W. Outcome measures for development of new therapies in cystic fibrosis: are we making progress and what are the next steps? **Proc. Am. Thorac. Soc.**, v. 4, n. 4, p 367-369, 2007.

RASKIN, S. et al. DNA analyses of cystic fibrosis in Brazil by direct. PCR amplification from Guthrie cards. **Am J. Med Genet.**, n. 46, n. 6, p. 665-669, jul. 1993.

ROWE S.M., HELTSHE S.L., GONSKA T., DONALDSON S.H., BOROWITZ D., GELFOND D. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med.** 2014. United States of America. v. 190, p 175-184. 2014. Disponível em:<<https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0703OC>> Acesso em 12 set 2018.

RAMSEY B. W., DAVIES J., MCELVANEY N.G., TULLIS E., BELL S.C., DŘEVÍNEK P. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. **N Engl J Med. United States of America.** v. 365, p 1663-1672. 2011. Disponível em:< <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185>> Acesso em 12 set 2018.

REBRAFC. **Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística – Relatório anual 2015.** São Paulo. 2015.

RIBEIRO, R.S; LUQUE, J. L.; ALVES, D. R. Aspectos quantitativos dos parasitos da Maria-Luiza, *Paralonchurus brasiliensis* (OSTEICHTHYES: SCIAENIDAE), do litoral do estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Universidade Rural, Série Ciências da Vida**, v. 22, n.2, p. 151-154.2002.

RIBEIRO, J. D., RIBEIRO, M. A. G. de O., RIBEIRO, A. F. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. **J Pediatric**. Rio de Janeiro. v. 78, p 174. 2002.

REN C. L., BOROWITZ G. T., HOWENSTEIN M. S., LEVY H., MASSIE J., MILLA C., MUNCK A., SUL K.W. Síndrome Metabolica Relacionada ap Regulador da Condutancia Transmembrana da Fibrose Cística e Tela de Fibrose Cística: Diagnostico Inconclusivo Positivo. **J Pediatric**. v. 01, p 45-51. 2017.

SANTOS, C. I.; RIBEIRO, J. D.; RIBEIRO, A. F.; HESSEL, G. Critical Analyses of scoring used in the assessment of cystic fibrosis severity: state of the art. **J. Bras. Pneumol.**, v. 30, n. 3, p. 286/298, 2008.

SARAIVA-PEREIRA, M.L.; FITARELLI-KIEHL, M.; SANSEVERINO, M.T.V. A genética na Fibrose Cística. **Rev. HCPA**. v. 31, n. 2, p. 164, 2011.

SHAHIN, W.A., EL-FALAKI, M.M., EL-BASHA, N.R., ALI, A.A, MEHANEY, D.A., EL-ATTAR, M.M. Profile of cystic fibrosis in a single referral center in Egypt. **J. Adv. Res.** 2014.

SHWACHMAN, H; KULCZYCKI, L.L. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five-to fourteen-year period. **AMA J. Dis. Child.**, v.96, p. 6-15, 1958.

SILVA, Cláudio de Castro. **Fibrose Cística: Avaliação das alterações pulmonares e do sono.** 2009. 20 f. Defesa de Doutorado. Curso de enfermagem. Universidade Federal do Ceará, Ceará.

SOUTHERN, K.W., PATEL, S., SINHA, I.P., NEVITT, S.J., Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. **Cochrane Database Syst Rev.** 2018.

STERN, R.C.; BORKAT, G.; HIRSCHFED, S. S.; BOAT, T. F.; MATTHEWS L. W.; LIEBMAN, J.; DOERSHUK, C. F. Heart failure in cystic fibrosis. Treatment and prognosis of cor pulmonale with failure of the right side of the hear. **Am. J. Dis. Child.**, v. 134, n. 3, p 267-272, mar. 1980.

SHAKKOTTAI A., O'BRIEN L. M., NASR S. Z., CHERVIN R.D. Sleep disturbances and their impact in pediatric cystic fibrosis. **Rev Sleep Med. United States of America.** 2018. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30093360>> Acesso em 12 set 2018.

SMOLENSKY M. H., PORTALUPPI F., MANFREDINI R., HERMIDA R. C., TISEO R., SACKETT-LUNDEEN L. L., HAUS E. L. Diurnal and twenty-four hour patterning of human diseases: cardiac, vascular, and respiratory diseases, conditions, and syndromes. **Rev Sleep Med. United States of America.** v. 21, p 3-11. 2015. Disponível em:< [https://www.smrjournal.com/article/S1087-0792\(14\)00075-6/fulltext](https://www.smrjournal.com/article/S1087-0792(14)00075-6/fulltext)> Acesso em 12 set 2018.

SCHMID-MOHLER, G., YORKE, J., SPIRIG, R., BENDEN, C., CARESSA. L., Adult patients' experiences of symptom management during pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: A thematic synthesis of qualitative research. 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29742923>> Acesso em: 30 jul 2018.

SIMON, S. L., VIGERS. T., CAMPBELL, K., PYLE, L., BRANSCOMB, R., NADEAU, K. J., CHAN, C. L. Reduced insulin sensitivity is correlated with impaired sleep in adolescents with cysticfibrosis. **J Pediatric Diabetes.** 2018. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30022572>> Acesso em: 30 jul. 2018.

TAYLOR-COUSAR J., NIKNIAN M., GILMARTIN G., PILEWSKI J.M.; VX11-770- 901 investigators. Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. **J Cyst Fibros.** v. 15, p 116-122. 2016. Disponível em:< <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.01.008>> Acesso em 12 set 2018.

TONELLI A.R. Pulmonary hypertension survival effects and treatment options in cystic fibrosis. Ohio. **J Pneum.** 2013. Disponível em:< https://www.researchgate.net/publication/256764176_Pulmonary_Hypertension_Survival_Effects_and_Treatment_Options_in_Cystic_Fibrosis> Acesso em 14 set 2018.

TORRES L.,HERNANDES J.L.J., DE ALMEIDA G.B.,GOMIDEL.B.,AMBROSIO V., FERNANDES M.L.M. Clinical, nutritional and spirometric. Evaluation of patients with cystic fibrosis after the emplementation of multidisciplinary treatment.**J. Brasileiro Pneumologia.** Minas Gerias. V.36, nº 66. 2010.

USATIN, D.J., Perito, E. R., POSSELT, A. M., ROSENTHAL, P. Under utilization of pancreas transplants in cystic fibrosis recipients in the united network organ sharing (UNOS) data 1987–2014 v. 16. Pag. 1620-1625. **J. Am Transplant.** 2016.

VIDAILLAC, C., YONG, V. F. L., JAGGI, T. V., SOH, M-M., CHOTIRMALL, S. H. Gender differences in bronchiectasis: a real issue? v. 14. n° 2, p. 108-121. 2018.

VENDRUSCULO, F. M., JOHNSTONE, Z., DHOUIEB, E., CUNNINGHAM, S., URQUHART, D. S., Airway clearance physiotherapy improves ventilatory dynamics during exercise in patients with cystic fibrosis: a pilot study. **BMJ journals.** 2018. Disponível em:< <https://adc.bmj.com/content/early/2018/05/24/archdischild-2017-314365>>. Acesso em: 30 jul 2018.

YANG C., MONTGOMERY M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* Vancouver. 2018. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30187450>> Acesso em 13 set 2018.

ZIEGLER, B., CASAROTTO, F. C., MENNA-BARRETO, S. S., DALCIN, P. T. R. Pulmonary hypertension as estimated by Doppler echocardiography in adolescent and adult patients with cystic fibrosis and their relationship with clinical, lung function and sleep findings. 2018. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27925430>> Acesso em: 30 jul 2018.

WELSH L., ROBERTSON C. F., RANGANATHAN S. C. Increased rate of lung function decline in Australian adolescents with cystic fibrosis. **Rev. Pediatr Pulmonol.** Australia. v. 49, p 873-877. 2014. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24178906>> Acesso em 13 set 2018.

WELSH, MJ, Smith, AE. Cystic fibrosis. p. 52-59.1995.

WATERS K. A., LOWE. A., COOPER P., VELLA S., SELVADURAI H. A cross-sectional analysis of daytime versus nocturnal polysomnographic respiratory parameters in cystic fibrosis during early adolescence. **Journal Cyst Fibros.** Austrália. v. 16, p 250-257. 2017. Disponível em:< [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(16\)30609-9/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(16)30609-9/fulltext)> Acesso em: 12 set 2018.

APÊNDICE I: FIBROSE CÍSTICA

- 01 NOME: _____ DATA: ___/___/___
02. FILIAÇÃO: PAI: _____
MÃE: _____
03. DOMICÍLIO:
Rua/Av.: _____ Nº _____
Apto _____ Bairro: _____ CIDADE:
_____ UF: _____
CEP: _____ TELEFONE: (____) _____
04. SEXO: M () F () COR: Caucásiano () Pardo () Negro ()
5. NASCIMENTO: ___/___/___; IDADE: ___a___m; DIAGNÓSTICO: ___/___/___
6. ANO INGRESSO: _____

DADOS ÉPOCA DO DIAGNÓSTICO

07. ÍLEO MECONIAL: SIM / NÃO Clínico / Cirúrgico P_N: _____ Alt_N:

- Dificuldade de eliminação de mecônio, por ___ dias.
08. TESTES SUOR: # 1 # 2 # 3 # 4
DATAS: ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___
PESO (g): ° ___ ° ___ / ° ___ ° ___ / ° ___ ° ___ / ° ___ ° ___
CLORETOS (mEq/L) : ____, __ ____, ___ / ____, __ ____, ___ / ____, __ ____, ___ / ____, __ ____, ___
_____, ___
09. CRITÉRIOS: R* _____ P* _____ F* _____
(Quais e quando) S* _____ F508 _____ A* _____
10. IRMÃOS: VIVOS: _____ c/FC (idade, sexo) _____
s/FC (idade, sexo) _____
- MORTOS: Dnasc Dob R* P* F* S* A*
- Pais consanguíneos: sim () / não ()

11. PESO (___/___): ___, ___ kg p□ ___; ALTURA (___/___): ___, ___ m p□ ___ IMC
 ___ mm/aa

12. EDEMA (___/___): SIM/NÃO; ALBUMINA: ___, ___ g% (___/___);

Hb : ___, ___g% (___/___)

13. GORDURA FECAL (72hs) : DATA (mm/aa) PESO (g) GORDURA (g/24hs)
 % PERDA

1 (___/___) _____ g _____ (g/24hs) _____%

2 (___/___) _____ g _____ (g/24hs) _____%

1 (___/___) _____ g _____ (g/24hs) _____%

14. EXAME FÍSICO: FR: _____ FC: _____

ESPIROMETRIA: SIM (data) ___/___/___ NÃO

VEF1: _____ CVF: _____ VEF1 / CVF: _____ POS – BD*

15. BACTERIOLOGIA:

1 – (___/___) _____ 4 – (___/___) _____

2 – (___/___) _____ 5 – (___/___) _____

3 – (___/___) _____ 6 – (___/___) _____

16. HEPATOGRAMA (___/___): TGO=___ TGP=___ GGT=___ FA=___ NR=Não realizado

17. SCORE DE SCHWACHMANN - KULCZYKI

DATA (___/___) ATIVIDADE GERAL: ___ EX. PULMONAR: ___ NUTRIÇÃO: ___

ACHADOS RADIOLÓGICOS: ___

TOTAL PONTOS

(___/___/___)

(___/___/___)

18. TCAR (___/___): _____

APÊNDICE II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – (T.C.L.E.)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

Endereço: _____ CEP:

_____ - _____ Cidade: _____ Estado: _____

Telefones: _____

DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do Projeto de Pesquisa: **Fibrose Cística : Um estudo transversal e retrospectivo de 10 anos avaliando as alterações clínicas, do humor, do sono, o número de hospitalizações e a sobrevida.**

2. Pesquisadora: Veralice Meireles Sales de Bruin - Neurologista

Maria Lilian Maia Fernandes - Enfermeira

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

EXPLICAÇÕES SOBRE A PESQUISA AO PACIENTE

CONVITE:

Você está sendo convidado pela Dra. Maria Lilian Maia Fernandes e Dra.Veralice Meireles Sales de Bruin a participar como voluntário de uma pesquisa. Um estudo relacionado com as alterações clínicas, do humor, do sono, o número de hospitalizações e a sobrevida em pacientes com fibrose cística, sendo os pacientes recrutados do Centro de Fibrose Cística do Estado do Ceará do HIAS, em Fortaleza. A FC é uma doença genética que acomete indivíduos na primeira infância e associa-se a elevada morbidade, redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade.

Os estudos relacionados a FC no Brasil ainda são escassos, particularmente quanto aos dados regionais. A epidemiologia, e aspectos sobre a morbi-mortalidade precisam ser melhor avaliados, sobretudo quanto a aplicabilidade do teste do suor, método utilizado para diagnóstico de Fibrose Cística.

Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

PROCEDIMENTOS:

Inicialmente foi realizado uma busca sistemática de informações nos prontuários da Instituição. Os dados foram colhidos com os pacientes, familiares e corroborados por médicos e anotações de prontuário quando adequado. Sendo coletados por meio de questionário construído especificamente com esta finalidade. As informações coletadas incluíram: resultados laboratoriais relativos, e demais dados como peso, altura, sexo, idade, etnia, idade de diagnóstico de FC, identificação de mutação F508del, escore clínico de S-K, IMC (índice de massa corporal) classificado em desnutrido quando índice determinante menor que 18,5; normal entre 18,5 e 24,9; sobrepeso entre 25 a 29,9 e obeso quando maior igual a 30. Também foi avaliado a presença de insuficiência pancreática exócrina, bacterioscopia do escarro, espirometria, alterações pulmonares na tomografia de alta resolução. Nos casos de indisponibilidade de informações dos pacientes nos prontuários, foi tentado contato telefônico com os parentes para obtenção dos dados. O óbito foi identificado a partir da revisão de prontuários e, se necessário, por contato telefônico com familiares. Para o estudo comparativo entre os desfechos (óbito *versus* não-óbito), serão considerados os dados obtidos na última avaliação realizada no ambulatório até 2016 para os sobreviventes e na última avaliação antes do óbito. Para o desfecho óbito, foram registradas as causas relacionadas com o evento final.

Você receberá todos os cuidados necessários durante o período do estudo, de acordo com o protocolo de tratamento do o atendimento inicial e de seguimento será realizado no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Infantil Alberto Sabin e o tratamento será feito diariamente na residência do paciente.

Após sua aceitação em participar do estudo, serão realizado a aplicação de questionários: questionário estruturado analisado por meio dos prontuários. A qualidade do sono será avaliada através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburg-IQSP. O grau de sonolência diurna será avaliado através da escala de Epworth- ESS.E sobre a manifestação de algum grau de depressão será realizado através da escala de Hamilton-para depressão.

Para a avaliação da função respiratória será utilizado os dados da espirometria que já estão registrados nos prontuários, e para a avaliação do sono será utilizado o actígrafo.

Os pacientes usarão um monitor de atividade (MicroMini-Motion-logger, Ambulatory Monitoring Inc) em seu pulso dominante durante todo o período de estudo (7 dias) sendo retirado

somente para o banho. Durante este período, eles permanecerão em sua própria residência. Diariamente, você deverá preencher um diário de sono. Depois de monitorizado o período, os dados serão baixados do relógio a um computador para ser analisado.

GARANTIAS:

1. Você terá acesso a qualquer tempo às informações sobre a pesquisa e a todos os procedimentos utilizados, assim como os benefícios que poderão ser obtidos.
2. Você terá liberdade para retirar seu consentimento e desistir de participar do estudo a qualquer momento sem que isto lhe traga qualquer prejuízo.
3. O estudo será totalmente confidencial, sua privacidade será preservada e suas informações serão mantidas em sigilo absoluto, divulgadas apenas entre estudiosos do assunto.
4. Você não receberá qualquer pagamento por participar desta pesquisa.

RISCOS E DESCONFORTOS: Os testes de função pulmonar já foram realizados anteriormente, sendo colhidas informações que já estão registradas nos prontuários. O exame com relógio (actígrafo) para avaliar o sono, não acarreta riscos, nem desconforto significativo.

CONTATOS DOS RESPONSÁVEIS PELA PESQUISA:

Dra. Maria Lilia Maia. Enfermeira no Hospital Infantil Albert Sabin.

Endereço: Rua Tertuliano Sales, 544 - Fortaleza/Ce

CEP: 60.410-790 - Fone: (85) 3101.4200

Dra. Veralice Sales de Bruin: Departamento de Medicina Clínica da UFC. Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo 1000. Telefone: (85)3366-8344

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre sua participação na pesquisa entre em contato no Comitê de Ética em Pesquisa da UFC – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000. Rodolfo Teófilo. Telefone: 3366-8344 ou em contato com a Dra. Veralice Sales de Bruin.

O abaixo assinado _____

RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário da pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro ainda estar recebendo uma cópia assinada deste termo.

Nome do voluntário: _____

Data: _____ Assinatura: _____

Nome do pesquisador: _____

Data: _____ Assinatura: _____

Nome da testemunha: _____

Data: _____ Assinatura: _____

(se o voluntário não souber ler)

Nome do profissional que aplicou o TCLE: _____ Data: _____

**ANEXO I: O ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH (PSQI)
SLEEPQUALITY INDEX**

Instruções: as questões seguintes se relacionam aos seus hábitos de sono durante o mês passado somente. Por favor, responda da forma mais exata possível, considerando a maioria dos dias e noites do mês passado.	Escore
1. Durante o mês passado, a que horas você geralmente foi se deitar? HORA DE DORMIR USUAL_____	
2. Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) você levou para pegar no sono em cada noite? NÚMERO DE MINUTOS_____	
3. 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_____	
5. Durante o mês passado, qtas vezes você teve problema 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 1 Menos que uma vez por semana 2 Uma ou duas vezes por semana 3 Três ou mais vezes por semana	
i) Sentir dores? 0 Nenhuma durante o mês passado 1 Menos que uma vez por semana 2 Uma ou duas vezes por semana 3 Três ou mais vezes por semana	
j) Outra(s) razão(ões); por favor, descreva: _____ Quantas vezes, você teve problemas para dormir devido a esta(s) razão(ões)? 0 Nenhuma durante o mês passado 1 Menos que uma vez por semana 2 Uma ou duas vezes 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 1 Boa 2 Ruim 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 1 Menos que uma vez por semana 2 Uma ou duas vezes por semana 3 Três ou mais vezes por semana	
8. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problema para ficar acordado enquanto dirigia, se alimentava ou estava em alguma atividade social? 0 Nenhuma durante o mês passado 1 Menos que uma vez por semana 2 Uma ou duas vezes 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 durante o mês passado 1 Menos que uma vez por semana 2 Uma ou duas vezes por semana 3 Três ou mais vezes por semana	

Instruções para pontuação da Escala de Pittsbrug para avaliação da qualidade do sono (PSQI)

A Escala de Pittsbrug para Avaliação da Aualidade de Sono (PSQI) contém 19 questões auto avaliativas e 5 questões avaliativas pelo companheiro (a) ou “convivente” (se um destes for disponível). Apenas as questões auto avaliativas são incluídas na avaliação. Os 19 itens auto avaliativos são combinados para formas sete componentes de pontuação, cada um tendo de zero a três escores. Em todos os casos, um escore “0” indica nenhuma dificuldade, enquanto um escore

“3” indica dificuldade severa. Os setes 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 do sono

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 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

(Total # de horas de sono/ Total # de horas na cama) x 100

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

Escore do componente 4 _____

Componente 5 – Distúrbio 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 II: ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESSE)

NOME:

Data:

Qual a sua probabilidade ou chance de cochilar ou dormir nas seguintes situações, em oposição 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 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 a 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.

ANEXO III: ESCALA DE HAMILTON AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO (HAM-D 20 itens)

1 HUMOR DEPRIMIDO
0. Ausente
1. Sentimentos relatados apenas ao ser perguntado
2. Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras
3. Comunica os sentimentos com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro
4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do paciente
ESCORE
2 SENTIMENTOS DE CULPA
0. Ausentes
1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros
2. Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más Acões
3. A doença atual é um castigo. Delírio de culpa
4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras
3 SUICÍDIO
0. Ausente
1. Sente que a vida não vale a pena
2. Desejaria estar morto; pensa na possibilidade de sua morte
3. Idéias ou gestos suicidas
4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria)
4 INSÔNIA INICIAL
0. Sem dificuldade
1. Tem alguma dificuldade ocasional, isto é, mais de meia hora
2. Queixa de dificuldade para conciliar todas as noites
5 INSÔNIA INTERMEDIÁRIA
0. Sem dificuldade
1. Queixa-se de inquietude e perturbação durante a noite
2. Acorda à noite; qualquer saída da cama (exceto para urinar)
6 INSÔNIA TARDIA
0. Sem dificuldade
1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir
2. Incapaz de voltar a conciliar o sono ao deixar a cama
7 TRABALHOS E ATIVIDADES
0. Sem dificuldade
1. Pensamento/sentimento de incapacidade, fadiga, fraqueza relacionada às atividades; trabalho ou passatempos

2. Perda de interesse por atividades (passatempos, trabalho) – quer diretamente relatada pelo paciente, ou indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou atividades).
3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda da produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente passa menos de 3h em atividades externas (passatempos ou trabalho hospitalar)
4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem auxílio
8 RETARDO
0. Pensamento e fala normais
1. Leve retardo durante a entrevista
2. Retardo óbvio à entrevista
3. Estupor completo
9 AGITAÇÃO
0. Nenhuma
1. Brinca com as mãos ou com os cabelos, etc
2. Troce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios
10 ANSIEDADE PSÍQUICA
0. Sem ansiedade
1. Tensão e irritabilidade subjetivas
2. Preocupação com trivialidades
3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou fala
4. Medos expressos sem serem inquiridos
11 ANSIEDADE SOMÁTICA (sintomas fisiológicos de ansiedade: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações; palpitações, cefaléia, hiperventilação, suspiros, sudorese, frequência urinária)
0. Ausente
1. Leve
2. Moderada
3. Grave
4. Incapacitante
12 SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL
0. Nenhum
1. Peso nos membros, costas ou cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgia. Perda de energia e cansaço
2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2
13 SINTOMAS GENITAIS (perda da libido, sintomas menstruais)
0. Ausentes
1. Leves distúrbios menstruais
2. Intensos

14 HIPOCONDRIA
0. Ausente
1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
2. Preocupação com a saúde
3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc
4. Idéias delirantes hipocondríacas
15 PERDA DE PESO (Marcar A ou B; A – pela história; B – pela avaliação semanal do psiquiatra responsável) A.
0. Sem perda de peso
1. Provável perda de peso da doença atual
2. Perda de peso definida B. 0. Menos de 0,5kg de perda por semana 1. Mais de 0,5kg de perda por semana 2. Mais de 1kg de perda por semana
16 CONSCIÊNCIA DA DOENÇA
0. Reconhece que está deprimido e doente
1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, necessidade de repouso
2. Nega estar doente
17 VARIAÇÃO DIURNA (se há variação dos sintomas pela manhã ou à noite; caso não haja variação, marcar 0)
0. Ausentes
1. Leve
2. Grave
18 DESPERSONALIZAÇÃO E DESREALIZAÇÃO (Idéias niilistas, sensações de irreabilidade)
0. Ausentes
1. Leves
2. Moderadas
3. Graves
4. Incapacitantes
19 SINTOMAS PARANOIDES
0. Nenhum
1. Desconfiança
2. Idéias de referência
3. Delírio de referência e perseguição
20 SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS
0. Nenhum

1. Leves
2. Graves
ESCORE TOTAL = _____ PONTOS

ANEXO IV: ESCORE DE SHWACHMAN - KULCZYKI

Gradação	Pontos	Atividade geral	Exame físico	Nutrição	Achados radiológicos
Excelente (86-100)	25	Atividade íntegra. Brincar, jogar bola. Vai a escola regularmente.	Normal. Não tosse. FC e FR normais. Pulmões livres e boa postura.	Mantém peso e altura acima do percentil 25. Fezes bem formadas. Boa postura e tônus.	Campos pulmonares limpos.
Bom (71-85)	20	Irritabilidade e cansaço no final do dia. Boa frequência na escola.	FC e FR normais em repouso. Tosse rara. Pulmões livres. Pouco enfisema.	Peso e altura entre percentis 15 – 20. Fezes discretamente alteradas.	Pequena acentuação da trama vasobrônquica. Enfisema discreto.
Médio (56-70)	15	Necessita repousar durante o dia. Cansaço fácil após exercícios. Diminui a frequência a escola.	Tosse ocasional, as vezes de manhã. FR levemente aumentada. Médio enfisema. Pouco baqueteamento digital.	Peso e altura acima do 3º percentil. Fezes anormais, pouco formadas. Distensão abdominal. Hipotrofia muscular.	Enfisema de média intensidade. Aumento da trama vasobrônquica.
Moderado (41-55)	10	Dispnéia as pequenas caminhadas. Repouso em grande parte.	Tosse frequente e produtiva, retração torácica. Enfisema moderado, pode ter deformidades do tórax. Baqueteamento 2 a 3+	Peso e altura abaixo do 3º percentil. Fezes anormais. Volumosa redução da massa muscular.	Moderado enfisema. Áreas de atelectasia. Áreas de infecção discreta. Bronquiectasias.
Grave (<40)	5	Ortopnéia. Confinado ao	Tosse intensa. Períodos de	Desnutrição intensa.	Extensas alterações.

		leito.	taquipnéia e taquicardia e extensas alterações pulmonares. Sinais de falência cardíaca direita. Baqueteamento 3 a 4+.	Distensão abdominal. Prolapso retal.	Fenômenos obstrutivos. Infecção, atelectasia, bronquiectasia.
--	--	--------	---	---	---

FC: frequência cardíaca. FR: frequência respiratória.