



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**DEUZILANE MUNIZ NUNES**

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES DO RITMO VIGÍLIA-SONO, DA TEMPERATURA  
CORPORAL E DA SECREÇÃO DE MELATONINA EM PACIENTES COM  
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

**FORTALEZA**

**2012**

DEUZILANE MUNIZ NUNES

ESTUDO DAS ALTERAÇÕES DO RITMO VIGÍLIA-SONO, DA TEMPERATURA  
CORPORAL E DA SECREÇÃO DE MELATONINA EM PACIENTES COM DOENÇA  
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhede Bruin.

FORTALEZA

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências da Saúde

- 
- N924e Nunes, Deuzilane Muniz.  
Estudo das alterações do ritmo vigília-sono, da temperatura corporal e da secreção de melatonina em paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica / Deuzilane Muniz Nunes. – 2012.  
123 f. : il. color., enc. ; 30 cm.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Doutorado em Ciências Médicas, Fortaleza, 2012.  
Área de concentração: Medicina.  
Orientação: Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhedo de Bruin.
1. Sono. 2. Ritmo Circadiano. 3. Temperatura Corporal. 4. Melatonina. 5. Dispneia. I. Título.

DEUZILANE MUNIZ NUNES

ESTUDO DAS ALTERAÇÕES DO RITMO VIGÍLIA-SONO, DA TEMPERATURA  
CORPORAL E DA SECREÇÃO DE MELATONINA EM PACIENTES COM DOENÇA  
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Medicina

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ .

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhede de Bruin (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Fernando Mazzilli Louzada  
Universidade Federal do Paraná (UFPR)

---

Prof. Dr. Marcelo Jorge Jacó Rocha  
Centro Universitário Christus (Unichristus)

---

Profa. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Eanes Delgado Barros Pereira  
Universidade Federal de do Ceará (UFC)

**Dedico esta tese a Deus, fonte inesgotável de  
força, esperança e determinação em todos os  
momentos de minha vida.**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, razão da minha existência, por estar sempre guiando meus caminhos, fortalecendo-me e capacitando-me a tudo aquilo a que Ele me destina.

Aos meus pais, João Muniz Nunes e Maria Dalva Muniz Nunes, pelo amor incondicional, incentivo, força e torcida.

Aos meus irmãos, que nunca mediram esforços para me ajudar, sempre com paciência, companheirismo, amizade, incentivo e amor, em especial a Deusivania e Deusirene, meus maiores exemplos, que foram essenciais em cada passo da minha vida profissional e pessoal.

Aos meus sobrinhos, que mesmo sem perceberem, foram grandes incentivadores em minha trajetória de vida.

À minha cunhada, Silvânia, pelo carinho, incentivo e pela grande contribuição na revisão final deste trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhedo de Bruin, grande responsável por esta vitória, pela dedicação e transmissão de seus conhecimentos e pela oportunidade de crescimento profissional que me proporcionou durante o mestrado e doutorado.

À Dr<sup>a</sup> Veralice Meireles Sales de Bruin, pela amizade, valiosas sugestões e contribuições dadas durante o desenvolvimento deste projeto.

Ao Dr. Antônio George Matos de Cavalcante, que foi essencial na realização deste trabalho, acompanhando desde a coleta de dados até a defesa de tese, pela dedicação e amizade. .

À Dr<sup>a</sup> Eanes Delgado Barros Pereira pelas sugestões e pela colaboração no recrutamento de pacientes participantes dos estudos.

Ao Prof. Dr. Fernando Mazzilli Louzada pela colaboração, fornecendo actímetro para realização de parte deste trabalho e pelas contribuições na análise de alguns resultados.

À Marina Medeiros Cavalcante pelo importante auxílio no recrutamento dos pacientes.

À Profa. Dr<sup>a</sup> Geanne Matos de Andrade, por sua dedicação na condução do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará e pela valiosa contribuição na dosagem dos hormônios.

Ao Alex, Técnico do Laboratório do Sono da Universidade Federal do Ceará, pela dedicação e compromisso na realização dos exames de polissonografia e coleta de sangue para dosagens dos hormônios.

Aos pacientes e seus familiares, pela adesão, disponibilidade, compreensão e compromisso demonstrado.

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

À Rita de Cássia Almeida e a Ivone Mary Fontenele de Sousa, funcionárias do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, pela atenção, paciência, dedicação e amizade.

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

Aos colegas e amigos das Faculdades INTA, pelo apoio, incentivo, compreensão e carinho.

A todos os meus amigos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação Cearense de Apoio à Pesquisa (FUNCAP) pelo apoio financeiro.

“O segredo do sucesso é fazer do seu dever o seu lazer.”

Mark Twain

## RESUMO

Previamente, alterações circadianas na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foram insuficientemente investigadas. Neste trabalho, que consiste em três estudos, foram avaliadas as alterações no ritmo vigília-sono; a variação circadiana da temperatura oral; a secreção noturna de melatonina e a concentração de cortisol matinal na DPOC estável. Inicialmente, 26 pacientes com DPOC moderada a muito grave (idade média±DP=66,9±8,5 anos) e 15 controles (idade=63,0±10,7 anos) foram avaliados por actimetria durante 5-7 dias. Dispneia, função pulmonar (espirometria), qualidade do sono (Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, IQSP) e sonolência diurna (Escala de Sonolência de Epworth, ESE) foram mensurados. Indivíduos com DPOC apresentaram maior latência para o sono ( $p=0.003$ ), atividade noturna ( $p=0.003$ ) e tempo acordado após início do sono ( $p=0.003$ ) e menor tempo total de sono (TTS;  $p=0.024$ ) e eficiência do sono ( $p=0.001$ ). Nos pacientes, a dispneia correlacionou-se com atividade no sono ( $r=0,41$ ;  $p=0.04$ ) e TTS ( $r=-0,46$ ;  $p=0.02$ ). A qualidade do sono foi pior na DPOC ( $p=0.043$ ). No segundo estudo, a temperatura oral foi medida a cada duas horas, das 4 às 22 horas, em 31 pacientes com DPOC moderada a muito grave (idade=66,3±6,5anos) e 19 controles (idade=63,6±5,4anos). Dispneia, qualidade do sono (IQSP), sonolência diurna (ESE), sintomas depressivos (Inventário Depressão de Beck, BDI-II), fadiga (Escala de Gravidade de Fadiga, EGF), cronotipo (Questionário de Matutuidade-Vespertinidade, MEQ) e risco de apneia obstrutiva do sono (Questionário de Berlim) foram avaliados. Pacientes com DPOC apresentaram pior escore do IQSP ( $p<0.001$ ), do BDI-II ( $p=0.02$ ) e do EGF ( $p<0.001$ ). Os valores de temperatura às 4 e 6 horas foram maiores nos pacientes do que nos controles ( $p=0.001$  e  $p=0.02$ , respectivamente). Na DPOC, a temperatura às 6 horas correlacionou-se com o IQSP global ( $p=0.015$ ). No terceiro estudo, 11 pacientes com DPOC moderada a grave (idade=64,4±8,8 anos) foram avaliados com polissonografia e determinação do grau de dispneia, função pulmonar, comorbidades (Índice de Comorbidades de Charlson, ICC) e dosagem de cortisol matinal (6 horas). Em sete casos, foi medida a concentração de melatonina às 18, 19, 20, 21, 22, 23, 00, 2, 4 e 6 horas. Observou-se prolongamento da latência para o sono REM (118,1±86,3 min), baixa eficiência do sono (82,9±11,6%) e elevado índice de despertares (16,3±8,5/hora). As curvas de secreção de melatonina mostraram grande variabilidade. Em média, o pico de melatonina (82,28±49,4pg/mL) ocorreu às 22 horas. A eficiência do sono correlacionou-se com a concentração de melatonina às 20 ( $p=0.05$ ) e 23 horas ( $p=0.04$ ) e o TTS com a concentração de melatonina às 22 horas ( $p=0.05$ ). A concentração de cortisol às 6 horas (22,08±5,8 mg /dl)

correlacionou-se inversamente com o índice de despertares ( $p=0.04$ ). Em conclusão, pacientes com DPOC estável apresentam alterações do sono avaliados por actimetria, associada ao grau de dispneia. O ritmo da temperatura oral na DPOC está alterado, com temperaturas mais elevadas no início da manhã, o que pode estar relacionado a alterações do sono. O padrão de secreção de melatonina na DPOC é bastante variável. Os níveis de cortisol matinal e a concentração de melatonina às 20, 22 e 23 horas associam-se a alterações do sono nestes pacientes.

**Palavras-chave:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Sono. Ritmo circadiano. Temperatura corporal. Melatonina. Dispneia.

## ABSTRACT

Previously, circadian alterations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have been insufficiently investigated. In this work, consisting of three studies, we evaluated the impairments in sleep-wake rhythm, the circadian variation of oral temperature, the nocturnal melatonin secretion and morning cortisol concentration in patients with stable COPD. Initially, 26 patients with moderate to very severe COPD (mean age  $\pm$  SD =  $66.9 \pm 8.5$  years) and 15 controls (age =  $63.0 \pm 10.7$  years) were evaluated by actigraphy for 5-7 days. Dyspnea, lung function (spirometry), sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) and daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale, ESS) were measured. Individuals with COPD showed increased sleep latency ( $p = 0.003$ ), mean nocturnal activity ( $p = 0.003$ ), and wake after sleep onset ( $p = 0.003$ ). Furthermore, they presented reduced total sleep time (TST,  $p = 0.024$ ) and lower sleep efficiency ( $p = 0.001$ ). In patients, severity of dyspnea was correlated with activity levels during sleep ( $r = 0.41$ ,  $p = 0.04$ ) and with TST ( $r = -0.46$ ,  $p = 0.02$ ). Subjective sleep quality was poorer in patients than controls ( $p = 0.043$ ). In the second study, oral temperature was measured every two hours, from 4:00 a.m to 10:00 p.m, in 31 patients with moderate to very severe COPD (age =  $66.3 \pm 6.5$  years) as well as in 19 controls (age =  $63.6 \pm 5.4$  years). Dyspnea, sleep quality (PSQI), daytime sleepiness (ESS), depressive symptoms (Beck Depression Inventory, BDI-II), fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS), chronotype (morningness-eveningness Questionnaire, MEQ) and risk of sleep apnea (Berlin Questionnaire) were evaluated. COPD patients showed worse PSQI global score ( $p < 0.001$ ), BDI-II ( $p = 0.02$ ) and FSS ( $p < 0.001$ ). Mean temperature at 4:00 a.m and 6:00 a.m were higher in patients than in controls ( $p = 0.001$  and  $p = 0.02$ , respectively). In the COPD group, the temperature at 6:00 a.m was correlated with the PSQI global score ( $p = 0.015$ ). In the third study, 11 patients with moderate or severe COPD (age =  $64.4 \pm 8.8$  years) were evaluated with polysomnography, dyspnea, pulmonary function and comorbidities (Charlson Comorbidity Index, CCI) and they had the cortisol levels measured in the morning at 6:00 a.m. The concentration of melatonin was measured at 6:00, 7:00, 8:00, 9:00, 10:00, 11:00 p.m and, 0:00, 2:00, 4:00 and 6:00 a.m in seven cases. It was observed prolongation of REM sleep latency ( $118.1 \pm 86.3$  min), lower sleep efficiency ( $82.9 \pm 11.6\%$ ) and elevated arousal index ( $16.3 \pm 8.5$  / h). The curves of melatonin secretion showed great variability. On average, the peak of melatonin ( $82.28 \pm 49.4$  pg / ml) occurred at 10:00 p.m. Sleep efficiency was correlated with the concentration of melatonin at 8:00 p.m ( $p = 0.05$ ) and 11:00 p.m ( $p = 0.04$ ) and the TST with melatonin concentration at 10:00 p.m ( $p = 0.05$ ). The cortisol concentration

at 6:00 a.m ( $22.08 \pm 5.8$  mg /dl) were correlated inversely with the arousal index ( $p = 0.04$ ). In conclusion, clinically stable COPD patients presented sleep alterations assessed by actigraphy, associated with the degree of dyspnea. The rhythm of oral temperature was altered in COPD, with higher temperatures in the early morning, and this may be related to sleep disturbances. The pattern of melatonin secretion in COPD is variable. Cortisol morning levels and melatonin concentration measured at 8:00, 10:00 and 11:00 p.m are associated with changes in the sleep pattern of these patients.

**Keywords:** Pulmonary Disease, Chronic Obstructive. Sleep. Circadian rhythm. Body temperature. Melatonin. Dyspnea.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico Hipofisário
BD	Broncodilatador
BDI-II	Inventário Depressão de Beck ( <i>Beck Depression Inventory</i> )
CAT	Teste de Avaliação da DPOC ( <i>COPD Assessment Test</i> )
CPAP	Pressão Positiva Contínua das Vias Aéreas
CVF	Capacidade Vital Forçada
CVS	Ciclo Vigília-Sono
DLMO	<i>Dim Ligth Melatonin Onset</i>
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EEG	Eletroencefalograma
EGF	Escala de Gravidade de Fadiga
EMG	Eletromiograma de Mento
EOG	Eletro-oculograma
ESE	Escala de Sonolência de Epworth
GABA	Ácido Gama Amino-Butírico
GOLD	Iniciativa Global para Doença Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica ( <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> )
IAH	Índice de Apneia e Hipopneia
ICC	Índice de Comorbidades de Charlson
IMC	Índice de Massa Corpórea
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
IQSP	Índice da Qualidade do Sono de Pittsburgh

MEQ	Questionário de Matutividade-Vespertividade
MLT	Melatonina
MMRC	Escala de dispneia Modificada do <i>Medical Research Council</i>
NA	Não Aplicável
NREM	Sono Não de Movimentos Oculares Rápidos ( <i>Non-Rapid Eye Movement</i> )
PSG	Polissonografia
PTS	Período Total de Sono
REM	Sono de Movimentos Oculares Rápidos ( <i>Rapid Eye Movement</i> )
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SNC	Sistema Nervoso Central
SpO <sub>2</sub>	Saturação periférica de oxigênio
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
TTS	Tempo Total de Sono
VEF <sub>1</sub>	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	15
1.1	Doença pulmonar obstrutiva crônica .....	15
1.1.1	<i>Definição</i> .....	15
1.1.2	<i>Epidemiologia</i> .....	15
1.1.3	<i>Características clínicas e diagnóstico</i> .....	17
1.1.4	<i>Tratamento</i> .....	19
1.2	Ritmos biológicos .....	21
1.2.1	<i>Classificação dos Ritmos Biológicos</i> .....	21
1.2.2	<i>Ritmos Circadianos</i> .....	21
1.2.2.1	<i>Ciclo Vigília-Sono</i> .....	22
1.2.2.2	<i>Ritmo da Temperatura Corporal</i> .....	24
1.2.2.3	<i>Ritmo da Secreção de Melatonina</i> .....	26
1.2.2.4	<i>Ritmo do Cortisol</i> .....	28
1.2.3	<i>Cronotipo</i> .....	29
1.3	Alterações do sono e da ritmicidade circadiana em pacientes com DPOC.....	30
2	HIPÓTESES .....	33
3	OBJETIVOS .....	34
4	ESTUDO 1.....	35
4.1	Objetivos .....	35
4.2	Sujeitos.....	35
4.3	Desenho do estudo e marcadores.....	35
4.4	Análise estatística .....	37
4.5	Resultados .....	37
4.6	Discussão.....	43
5	ESTUDO 2.....	49
5.1	Objetivos .....	49
5.2	Casuística e Método.....	49
5.2.1	<i>Instrumentos e Medidas</i> .....	50
5.2.2	<i>Análise estatística</i> .....	51
5.3	Resultados .....	52
5.4	Discussão.....	57
6	ESTUDO 3.....	61

6.1	Objetivos .....	61
6.2	Metodologia.....	61
6.2.1	<i>Delineamento e Local do Estudo</i> .....	61
6.2.2	<i>População do Estudo</i> .....	61
6.2.3	<i>Instrumentos e Medidas</i> .....	62
6.2.4	<i>Protocolo Clínico</i> .....	63
6.3	Análise estatística .....	64
6.4	Resultados .....	64
6.5	Discussão.....	70
7	CONCLUSÕES .....	75
	REFERÊNCIAS .....	76
	ANEXOS.....	106

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica

### 1.1.1 Definição

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) tem sido definida classicamente como uma redução crônica e, geralmente, progressiva do fluxo aéreo, secundária a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos oriundos primariamente do tabagismo. Esta inflamação produz alterações de intensidade variável ao nível das pequenas vias aéreas (bronquiolite obstrutiva) e destruição do parênquima pulmonar (enfisema) (BARNES, 2000; RABE *et al.*, 2007; GOLD, 2011). Além das manifestações pulmonares, a DPOC também se acompanha de manifestações sistêmicas, tais como, depleção nutricional, disfunção dos músculos esqueléticos e alterações do sono, que têm repercussão importante sobre a qualidade de vida e a sobrevivência desses pacientes (RAGUSO & LUTHY, 2011).

### 1.1.2 Epidemiologia

A DPOC é um problema de saúde global, com morbidade e mortalidade crescentes e seu impacto deve aumentar nos próximos anos (BUIST *et al.*, 2007; MANNINO & BUIST, 2007). A DPOC representa a quarta principal causa de morte no mundo (MATHERS *et al.*, 2009) e, de acordo com estimativas recentes, alcançará a terceira posição até o ano de 2030 (WHO, 2009). É uma causa importante de incapacidade e baixa qualidade de vida nos pacientes e também de seus cuidadores (PINTO *et al.*, 2007; NUNES *et al.*, 2009).

A prevalência da DPOC mostra grande variabilidade entre as regiões do mundo, o que parece ser atribuível, ao menos, parcialmente, aos critérios de diagnóstico utilizados nos inquéritos realizados (ATSOU *et al.*, 2011; BAKKE *et al.*, 2011; RYCROFT *et al.*, 2012). A DPOC costuma ser subdiagnosticada em sua fase mais precoce, sendo usualmente reconhecida apenas após o início de manifestações clínicas clássicas. Desse modo, é frequente a não inclusão do seu diagnóstico nos registros médicos (NASCIMENTO *et al.*, 2007; YOO *et al.*, 2011).

A DPOC afeta dez por cento da população com idade acima de 40 anos (BUIST *et al.*, 2007) e pode afetar seis por cento da população geral em todo o mundo (AMBROSINO & SIMONDS, 2007). No Brasil, a prevalência em grandes centros urbanos, tais como, a cidade de São Paulo, pode variar de seis a 15,8%, dependendo do critério diagnóstico adotado (MENEZES, JARDIM, *et al.*, 2005). Em outros centros da América Latina, de acordo com o estudo PLATINO, a prevalência varia de 7,8% na Cidade do México a 19,7% em Montevideu (MENEZES, PEREZ-PADILLA, *et al.*, 2005). No estudo multinacional BOLD, observou-se uma prevalência média de DPOC moderada a muito grave, em indivíduos acima de 40 anos, de 10,1%, a maior prevalência tendo sido encontrada na Cidade do Cabo, na África do Sul (19,1%) e a menor em Hannover, na Alemanha (5,9%) (BUIST *et al.*, 2007). Na Coreia, na população acima de 40 anos, a prevalência de DPOC é de 13,4% (YOO *et al.*, 2011). Estudos europeus, considerando a mesma faixa etária, identificaram prevalência de DPOC, em Maastricht, na Holanda, de 24,8% (VANFLETEREN *et al.*, 2012) e em Salzburg, na Áustria, de 26,1% (SCHIRNHOFER *et al.*, 2007). Considerando a população acima de 35 anos, uma prevalência de 17,4% foi encontrada na cidade de Copenhague, na Dinamarca (FABRICIUS *et al.*, 2011). Na Itália, cerca de 2,6 milhões de homens e mulheres são acometidas pela doença, que causa cerca de 18.000 mortes a cada ano (DAL NEGRO *et al.*, 2003). A DPOC acomete um número maior de homens (MENEZES, JARDIM, *et al.*, 2005; BUIST *et al.*, 2007; VANFLETEREN *et al.*, 2012) embora estejam em crescimento os casos em mulheres (HAN *et al.*, 2007; RYCROFT *et al.*, 2012). A mortalidade por DPOC aumentou nas últimas décadas e recentemente tem aumentado ou estabilizado nas mulheres em muitos países, enquanto tem-se reduzido nos homens (RYCROFT *et al.*, 2012).

A DPOC é uma causa importante de internação hospitalar e de incapacidade, impondo substancial sobrecarga econômica ao portador da doença e ao sistema de saúde. Por ser uma doença ainda sub-diagnosticada, seus custos são sub-mensurados. Sabe-se que os gastos aumentam com a gravidade da doença e os custos estimados são variáveis entre os países (MANNINO & BUIST, 2007). Estima-se que os custos por paciente com DPOC são três vezes maiores nos casos graves comparados aos moderados e mais que sete vezes maiores em relação aos leves (MASA *et al.*, 2004). É importante destacar que medidas preventivas e de gestão para conter a progressão da doença a estádios mais avançados, a partir de um diagnóstico mais precoce e cessação do tabagismo, constituem a estratégia de melhor custo-efetividade para obter redução do impacto econômico da doença sobre o sistema de saúde (MANNINO & BUIST, 2007; SOUSA *et al.*, 2011).

### 1.1.3 Características clínicas e diagnóstico

Embora a fumaça do cigarro seja o fator de risco preponderante na DPOC, outros irritantes pulmonares também podem ser responsáveis pela doença, tais como, fumaça de lenha, poeiras ocupacionais, irritantes químicos e poluição ambiental (BAGATIN *et al.*, 2006; RABE *et al.*, 2007). O cachimbo, o charuto e outros tipos de tabaco, populares em muitos países, também estão relacionados à DPOC. Outros fatores de risco são deficiência de alfa-1 antitripsina e hiper-reatividade das vias aéreas (BAGATIN *et al.*, 2006). Dentre os fatores associados, os mais importantes são a idade, o índice de massa corporal, o nível de escolaridade, a história familiar de DPOC (BUIST *et al.*, 2007; HOOPER *et al.*, 2011), o gênero e história de infecções respiratórias graves na infância (RABE *et al.*, 2007).

O diagnóstico inicial de DPOC deve ser considerado em qualquer paciente que apresente dispneia, tosse ou expectoração crônica e/ou história de exposição a fatores de risco, principalmente, o tabagismo. A dispneia é o sintoma característico da DPOC e é uma das principais causas da incapacidade associada à doença. A tosse crônica, que pode ser intermitente ou diária, muitas vezes é o primeiro sintoma da DPOC, antecedendo o aparecimento da dispneia. O diagnóstico de DPOC deve ser confirmado através de espirometria, que é útil não apenas para o diagnóstico, mas também para acompanhar a evolução e a resposta ao tratamento (LOPEZ VARELA *et al.*, 2008). Entretanto, evidências sugerem que a espirometria não é um método com sensibilidade satisfatória para identificar a obstrução das vias aéreas em casos precoces, ainda sem sintomas respiratórios (QASEEM *et al.*, 2011). Assim, devido à progressão lenta da doença, com frequência, o diagnóstico clínico não é estabelecido precocemente, ocorrendo, em muitos casos, danos extensos e irreparáveis até sua definição (NASCIMENTO *et al.*, 2007; YOO *et al.*, 2011).

A partir das avaliações espirométricas, a limitação do fluxo aéreo não completamente reversível é definida pela presença da relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a capacidade vital forçada (CVF) inferior a 0,70, após uso de broncodilatador (BD). A gravidade da limitação do fluxo aéreo pode ser classificada através da espirometria em: leve (pacientes com VEF1 pós-BD  $\geq$  80% do previsto medidos após uso de BD), moderada (pacientes com VEF1 pós-BD entre 50% e 80% do previsto), grave (VEF1 pós-BD entre 30% e 50% do previsto) e muito grave (VEF1 pós-BD  $<$  30% do previsto) (BARNES, 2000; RABE *et al.*, 2007; GOLD, 2011).

Recentemente, foram propostos novos critérios de classificação da DPOC em que, além do aspecto funcional são considerados a gravidade dos sintomas e o histórico de

exacerbações. A avaliação dos sintomas é realizada através da escala de dispneia modificada do Medical Research Council (MMRC) e por um teste de avaliação específico (COPD Assessment Test - CAT). (TABELA 1)

Tabela 1- Classificação da DPOC de acordo com GOLD, 2011.

Pacientes	Característica	Classificação espirométrica	Exacerbações por ano	MMRC / CAT
Grupo A	Baixo risco Menos sintomas	leve - moderada	$\leq 1$	0-1 / $<10$
Grupo B	Baixo risco Mais sintomas	leve - moderada	$\leq 1$	$\geq 2$ / $\geq 10$
Grupo C	Alto risco Menos sintomas	grave – muito grave	$>2$	0-1 / $<10$
Grupo D	Alto risco Mais sintomas	grave – muito grave	$>2$	$\geq 2$ / $\geq 10$

Fonte: Adaptação de GOLD (GOLD, 2011).

A média de idade entre os pacientes com DPOC é, geralmente, superior a 60 anos, sendo frequente a coexistência de outros problemas de saúde (SOUSA *et al.*, 2011). Entre as comorbidades mais comuns nos portadores de DPOC podemos encontrar doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus (FEARY *et al.*, 2010), ansiedade, depressão (CAFARELLA *et al.*, 2012), desnutrição (RAGUSO & LUTHY, 2011) e distúrbios do sono (NUNES *et al.*, 2009; VALIPOUR *et al.*, 2011; NUNES *et al.*, 2012).

Em pacientes com DPOC, intolerância a atividade física, associada a perda de massa muscular é muito comum, está relacionada à gravidade da doença e é um indicador de mau prognóstico (RAGUSO & LUTHY, 2011). Foram descritas concentrações elevadas de leptina, um hormônio derivado dos adipócitos com efeito anorexígeno, em pacientes com DPOC estável, o que poderia explicar a desnutrição (TAKABATAKE *et al.*, 2001). Nos pacientes com DPOC em oxigenioterapia domiciliar, a depleção nutricional relaciona-se com aumento na mortalidade e na frequência de hospitalizações (DOURADO *et al.*, 2006). Foi relatado que um a cada cinco pacientes hospitalizados por DPOC encontra-se abaixo do peso normal (índice de massa corpórea - IMC  $< 20$  kg/m<sup>2</sup>), com probabilidade de morte três vezes maior no período de dois anos, quando comparado a pacientes com DPOC de peso normal ou com sobrepeso (IMC  $> 20$  kg/m<sup>2</sup>) (HALLIN *et al.*, 2007). Tem-se associado também um IMC maior que 24Kg/m<sup>2</sup> a melhor sobrevida nestes pacientes e foi sugerido que a obesidade possa

ser um fator protetor (POULAIN *et al.*, 2006). Um equilíbrio entre a ingestão calórica e o exercício permite a estabilidade do peso corporal e a preservação da massa muscular nesses pacientes. Os programas de reabilitação pulmonar na DPOC destinam-se a auxiliar na manutenção destes parâmetros e a melhorar a qualidade de vida (RAGUSO & LUTHY, 2011).

A fadiga tem sido apontada por alguns autores como a segunda manifestação clínica mais frequente da DPOC, logo após a dispneia (BLINDERMAN *et al.*, 2009). A fadiga pode se referir a um estado físico, mental ou uma combinação de ambos (PADDISON *et al.*, 2012). Vem sendo largamente descrita a associação de fadiga a baixa qualidade de vida e depressão na DPOC (BRESLIN *et al.*, 1998; BAGHAI-RAVARY *et al.*, 2009; LEWKO *et al.*, 2009; HANANIA *et al.*, 2011). A percepção de fadiga aumentada em pacientes com DPOC é observada tanto em pacientes estáveis quanto durante a exacerbação (BAGHAI-RAVARY *et al.*, 2009). A fadiga pode ter relação com a gravidade da DPOC (LEWKO *et al.*, 2009; PADDISON *et al.*, 2012) e recente estudo sugere que ela pode ser importante preditor de risco para internação hospitalar (PADDISON *et al.*, 2012).

#### **1.1.4 Tratamento**

Os objetivos do tratamento da DPOC são reduzir o declínio da função pulmonar a longo prazo, prevenir e tratar as exacerbações, reduzir as internações e a mortalidade, aliviar a dispneia incapacitante e aumentar a tolerância ao exercício e, desse modo, melhorar a qualidade de vida (QASEEM *et al.*, 2011). A DPOC tem caráter progressivo, o que leva a função pulmonar a se deteriorar com o passar do tempo, mesmo com o melhor tratamento disponível. Nenhum dos medicamentos existentes tem-se mostrado capaz de modificar esse declínio a longo prazo (GOLD, 2011). O tratamento da DPOC, geralmente, se inicia com a cessação do tabagismo e com vacinas contra gripe e antipneumocócicas (ROCHE & HUCHON, 2011).

Os broncodilatadores são a base do tratamento sintomático da DPOC, sendo a via inalatória preferida por sua ação direta nas vias aéreas e menor incidência de efeitos colaterais. Uma associação de anticolinérgicos e agonistas beta-2 costuma ser utilizada quando uma ou outra classe, de forma isolada, não é suficientemente eficaz (ROCHE & HUCHON, 2011). A adição de teofilina ao regime terapêutico depende da disponibilidade e da resposta individual em termos de alívio de sintomas e efeitos colaterais. Os

broncodilatadores de longa duração são mais convenientes, embora sejam mais caros que os de curta ação (TRAVERS *et al.*, 2007).

O uso de corticóide inalatório no tratamento da DPOC estável ainda não está totalmente estabelecido. Uma redução da frequência das exacerbações, porém, sem alteração na taxa de mortalidade e com maior índice de efeitos colaterais associam-se ao seu emprego nesses pacientes (SINGH *et al.*, 2009; BARNES, 2010; JOO *et al.*, 2010; LOKE *et al.*, 2010; NADEEM *et al.*, 2011). Os corticóides inalatórios são recomendados para pacientes com VEF1 < 50%, que tenham tido pelo menos uma exacerbação no ano anterior e que necessitaram do uso de antibióticos ou corticóide oral (CELLI & MACNEE, 2004).

Estudos sobre o uso de corticóide inalatório associado a beta-agonista de ação prolongada, por exemplo, fluticasona e salmeterol ou budesonida e formoterol, sugerem que este tipo de associação pode reduzir as exacerbações e melhorar a qualidade de vida na DPOC. Esta associação tem sido indicada em pacientes sintomáticos com DPOC grave e muito grave e na presença de exacerbações frequentes (RODRIGO *et al.*, 2009; CAVE & HURST, 2011).

A oxigenoterapia domiciliar de baixo fluxo é o principal tratamento para pacientes hipoxêmicos com DPOC. O seu objetivo é a manutenção da saturação da oxihemoglobina arterial acima de 90%. A oxigenoterapia domiciliar deve incluir o período noturno, pois a hipoxemia se acentua durante o sono (NIEWOEHNER, 2010). O uso de broncodilatador combinado ao uso de oxigênio reduz significativamente a dispneia no final do exercício, quando comparado ao uso de oxigênio isoladamente (CUKIER *et al.*, 2007).

Programas de reabilitação pulmonar são considerados importantes ferramentas no arsenal terapêutico da DPOC. Os efeitos benéficos desta intervenção são vistos sobre a capacidade de exercício, a qualidade de vida, os sintomas, a função pulmonar, as exacerbações e a mortalidade. Pacientes de todos os estádios de DPOC podem beneficiar-se da reabilitação pulmonar. No entanto, aqueles que apresentam manifestações sistêmicas significativas são os candidatos ideais (WEHRMEISTER *et al.*, 2011).

Estudos com o objetivo de identificar novos alvos terapêuticos estão atualmente em curso, focando a inflamação, o equilíbrio de remodelação protease-antiprotease, o estresse oxidativo, a regeneração do pulmão/ reparação e a produção de muco (ROCHE & HUCHON, 2011).

## 1.2 Ritmos biológicos

### 1.2.1 Classificação dos Ritmos Biológicos

A vida é um fenômeno rítmico. As atividades e funções dos seres vivos manifestam variações periódicas e a essas variações denominamos ritmos biológicos (HALBERG, 1969). Os diferentes ritmos biológicos podem ser classificados de acordo com seu período e frequência em ultradianos, infradianos e circadianos. Os ritmos ultradianos são aqueles que possuem oscilações de alta frequência, com períodos inferiores a 20 horas, sendo o consumo de alimento, as frequências cardíaca e respiratória e o ritmo de descarga neuronal alguns exemplos. Aquelles ritmos que têm uma periodicidade maior que 28 horas são denominados infradianos, tais como, o ciclo menstrual, o ritmo de produção de plaquetas e a hibernação. Finalmente, os ritmos que possuem uma periodicidade entre 20 e 28 horas são denominados circadianos (do latim *circa diem*, ou seja, aproximadamente um dia) (REINBERG & SMOLENSKY, 1983). A maior parte das funções biológicas apresenta ritmo circadiano, incluindo o ciclo atividade/repouso, ciclo vigília/sono, pressão arterial, temperatura corporal, a concentração de hormônio no sangue (cortisol, melatonina, insulina e outros hormônios), metabolismo hepático e desintoxicação (enzimas do citocromo P450), a eliminação renal, a transcrição e tradução de genes (SCHULZ & STEIMER, 2009).

### 1.2.2 Ritmos Circadianos

Os ritmos circadianos são auto-sustentáveis, geneticamente determinados e preservados evolutivamente desde os organismos unicelulares até os mamíferos (PANDA *et al.*, 2002). Em seres humanos, o marca-passo ou temporizador circadiano coordena os múltiplos osciladores periféricos dispersos pelo organismo (DIBNER *et al.*, 2010). Nos mamíferos, o temporizador circadiano está localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, acima do cruzamento dos nervos ópticos, e exerce seu controle em diversos níveis, desde a expressão de genes até comportamentos tão complexos quanto, por exemplo, o desempenho mental e físico e o sono (REPPERT & WEAVER, 2002; DIBNER *et al.*, 2010).

Os osciladores periféricos, por sua vez, estão presentes em outras áreas cerebrais (por exemplo, no córtex) e em órgãos, tais como, rim, pâncreas, coração, músculos esqueléticos e fígado, dentre outros. Esses osciladores funcionam por meio da expressão circadiana de seus genes, modulados e sincronizados, como já foi mencionado, pelo temporizador. Em conjunto,

esses sistemas são capazes de gerar uma ordem temporal nas atividades, oscilando por um período regular e usando essas oscilações como referência de tempo interna para regular os ritmos locais de funções fisiológicas e comportamentais (DIBNER *et al.*, 2010; GOMEZ-ABELLAN *et al.*, 2012).

Os mecanismos de sincronização que coordenam tecidos e órgãos periféricos não têm necessariamente o mesmo efeito sobre o cérebro. Apenas os sinais nervosos e as substâncias de sinalização lipofílicas, tais como, os glicocorticóides, capazes de atravessar a barreira hemato-encefálica, podem afetar o cérebro. As vias de sincronização dos osciladores periféricos pelo sistema nervoso central (SNC) ainda são, em grande parte, desconhecidas (DIBNER *et al.*, 2010).

Em seres humanos, os ritmos circadianos podem ser sincronizados pela luz ou por estímulos não fóticos (GOLOMBEK & ROSENSTEIN, 2010; GOMEZ-ABELLAN *et al.*, 2012). A principal via de entrada dos estímulos luminosos é através de uma projeção direta da retina, pelo trato retino-hipotalâmico, ao núcleo supraquiasmático. O glutamato é o principal neurotransmissor desta via, que também tem a participação do aspartato e da substância P (GOLOMBEK & ROSENSTEIN, 2010). Do núcleo supraquiasmático, por vias multi-sinápticas, os impulsos seguem para o tronco cerebral, indo até a região cervical e retornando ao cérebro, onde alcançam a glândula pineal (PEVET *et al.*, 2006). A noradrenalina, o glutamato e o ácido gama amino-butírico (GABA) são os principais neurotransmissores que participam desta via de transmissão. A ausência de estímulo luminoso para o SCN associa-se com ativação noradrenérgica, que estimula, na glândula pineal, a secreção do hormônio melatonina, considerado um sincronizador do sistema circadiano (SCHULZ & STEIMER, 2009). Em relação aos estímulos não fóticos, há ampla evidência de que esses estímulos chegam ao SCN por duas vias principais: através do folheto intergeniculado talâmico, que possui o neuropeptídeo Y, o GABA e endorfinas como neurotransmissores e pela projeção serotoninérgica mediana da rafe (GOLOMBEK & ROSENSTEIN, 2010).

### **1.2.2.1 Ciclo Vigília-Sono**

A regulação do ciclo vigília-sono (CVS) é efetuada por dois processos básicos: o componente circadiano, que inclui um marca-passo interno de cerca de 24 horas e que determina os períodos de maior ou menor tendência natural ao sono, e o componente homeostático, que depende da duração do período prévio de vigília e da qualidade e duração dos períodos anteriores de sono (BORBELY & ACHERMANN, 2005; CZEISLER *et al.*,

2005). Os ritmos atividade-reposo e de vigília-sono estão intimamente relacionados. Geralmente o período de descanso em 24 horas de um dia é mais curto que o período de atividade (CALOGIURI *et al.*, 2011).

A Polissonografia (PSG), introduzida na década de 60, é considerada o padrão-ouro para a avaliação do sono. Este exame é realizado durante uma noite inteira, nas condições mais naturais possíveis e consiste na observação de várias funções e fenômenos que ocorrem durante o sono, através do registro contínuo do eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG), eletromiograma de mento (EMG), movimentos dos membros inferiores, fluxo aéreo nasal e bucal, movimentos respiratórios, saturação periférica de oxigênio (SpO2) e eletrocardiograma. A macroarquitetura do sono é identificada com os dados fornecidos pelo EEG, EOG e EMG (PINTO & DA SILVA, 2008). Dois estados biológicos distintos podem ser reconhecidos durante o sono: o sono de movimentos oculares rápidos (“Rapid Eye Movement” ou REM) e o sono não- de movimentos oculares rápidos (“Non-Rapid Eye Movement” ou NREM) (CARSKADON & DEMENT, 2005). O sono NREM costuma ainda ser sub-dividido em três estádios, do mais superficial ao mais profundo. O estágio N1 representa a transição entre a vigília e o sono e se caracteriza por ondas cerebrais de baixa frequência e amplitude (ondas teta), redução da atividade muscular em relação à vigília e movimentos oculares lentos. O estágio N2 caracteriza-se pela presença de complexo K, fusos do sono e ausência de movimentos oculares, correspondendo de 45% a 55% do tempo de sono. No estágio N3, denominado também sono NREM profundo ou sono de ondas lentas, observam-se ondas cerebrais de grande amplitude e baixa frequência (ondas delta). No adulto jovem, o sono de ondas lentas representa dez a 15 por cento do tempo total de sono (OHAYON *et al.*, 2004; TOGEIRO & SMITH, 2005; IBER *et al.*, 2007). O sono NREM, como um todo, ocupa de 75% a 80% do tempo total de sono (CARSKADON & DEMENT, 2005).

No sono REM, ocorre acentuada redução, ou mesmo ausência, do tônus muscular, além de movimentos oculares rápidos e ondas em “dente de serra”. A ocorrência de sonhos é outra característica do sono REM (TOGEIRO & SMITH, 2005). A presença de instabilidade autonômica, aliada à redução do tônus muscular, confere a este período maior vulnerabilidade cardiorrespiratória (CARSKADON & DEMENT, 2005). Em adultos, o tempo total de sono, a eficiência do sono, a porcentagem de estádios NREM e a porcentagem de sono REM diminuem com a idade. Em contraste, observa-se um aumento na latência do sono, na porcentagem dos estádios 1 e 2 NREM e na frequência dos despertares após o início do sono (OHAYON *et al.*, 2004).

A actimetria é uma técnica que permite a avaliação do ciclo vigília-sono através do registro dos períodos de atividade e repouso, utilizando um acelerômetro. A presença de movimentos é usualmente interpretada como vigília e sua ausência, como sono. Um actímetro pode coleccionar dados continuamente por períodos prolongados, desde alguns dias até várias semanas, no ambiente natural (SADEH & ACEBO, 2002; CALOGIURI *et al.*, 2011; SADEH, 2011). Os dados coletados são posteriormente transferidos para um computador, onde algoritmos automaticamente identificam os períodos de vigília e sono. Desse modo, o tempo total de sono, percentual de tempo dormindo, tempo total acordado, percentual de tempo acordado, número de despertares e latência do sono podem ser calculados (ANCOLI-ISRAEL *et al.*, 2003). Comparada à PSG, a actimetria tem razoável confiabilidade na avaliação de padrões de vigília-sono, sendo considerada um método eficaz para avaliar objetivamente o sono e distúrbios do sono (SADEH, 2011).

A actimetria tem sido utilizada para avaliar e comparar o nível de atividade física em diversas situações clínicas (LONG *et al.*, 2008; KASHIKAR-ZUCK *et al.*, 2010; WILSON & PALERMO, 2012). Em idosos, o actímetro pode ser utilizado para avaliar o desempenho motor através do nível de atividade diária (JAMES *et al.*, 2011). Em estudos sobre depressão, verificou-se que os indivíduos deprimidos apresentam menor nível de atividade motora durante o dia comparados a controles saudáveis (VOLKERS *et al.*, 2003; ARMITAGE *et al.*, 2004).

### **1.2.2.2 Ritmo da Temperatura Corporal**

A descrição original da ritmicidade da temperatura corporal deve-se a Gierse que, em 1842, observou que a sua própria temperatura oral atingia um máximo no início da noite e um mínimo na madrugada. As evidências acumuladas desde então confirmaram a presença deste ritmo e demonstraram que a temperatura corporal é de fato um marcador robusto do ritmo circadiano em seres humanos, com oscilações conhecidas e estáveis em período aproximado de 24 horas (HOFSTRA & DE WEERD, 2008).

A temperatura corporal é controlada por centros nervosos localizados no hipotálamo, através da relação entre produção e perda de calor (ANDERSEN & BIITTENCOURT, 2008). O nadir da temperatura corporal ocorre por volta das 4 horas, começa a aumentar no amanhecer e atinge sua acrofase por volta das 18 horas. Do ponto de vista da termorregulação, a temperatura no corpo humano pode ser dividida em central e periférica. A temperatura central é mais constante, variando em torno de 37°C, e é usualmente aferida em estudos por

medidas de temperatura do tímpano, retal ou oral. A temperatura periférica é mais variável e sujeita a influências ambientais (MELLO *et al.*, 2008).

A temperatura pode ser medida em diversas regiões do corpo e em toda a superfície da pele. A medida de temperatura oral e axilar são as mais comuns, embora a axilar apresente mais fatores ambientais que interferem nos resultados. A medida oral é não-invasiva e de fácil aplicação, porém só pode ser avaliada, geralmente, durante a vigília. A membrana timpânica permite mensurar a temperatura de forma não invasiva, com rapidez e facilidade, porém, pode sofrer influência da temperatura ambiente (WATERHOUSE *et al.*, 2005; AREAS *et al.*, 2006; SIMOES & DE MARTINO, 2007). A medida retal apresenta como vantagem mensurar a temperatura visceral, embora possa causar desconforto físico e emocional. Medidas de temperatura anal, torácica e no punho podem ser realizadas através de pequenos termistores, que podem ser programados para gravar temperatura em intervalos de tempo previamente definidos (WATERHOUSE *et al.*, 2005; AREAS *et al.*, 2006; SIMOES & DE MARTINO, 2007).

O ritmo circadiano da temperatura está associado com ritmos de propensão do sono, desempenho físico e desempenho mental (WEINERT, 2010). O ciclo vigília-sono tende a ocorrer de forma sincronizada com as oscilações da temperatura. A temperatura corporal está regulada no sono NREM a um nível inferior ao da vigília. Durante o sono REM ocorre uma acentuada inibição da termorregulação. De fato, no sono REM tanto o sistema hipotalâmico quanto o cortical estão inativados, fazendo com que a temperatura corporal no final da fase de sono, onde há uma maior proporção de sono REM, seja mais baixa (ANDERSEN & BIITTENCOURT, 2008).

De acordo com Krauchi (2007), não é o sono por si só que causa a redução da temperatura corporal central, mas o ato de "deitar-se e relaxar após apagar as luzes". Em consequência a estes comportamentos relacionados ao sono, haveria um aumento do fluxo de sangue periférico que levaria a um aumento da temperatura periférica, enquanto diminuiria a temperatura corporal central (KRAUCHI, 2007). As alterações na temperatura corporal ao longo de um dia modulam a ativação neuronal na excitação de estruturas cerebrais relacionadas e, portanto, proporcionam uma terceira via de sinalização para modulação circadiana do sono, além de vias sinápticas e neuro-humorais (VAN SOMEREN, 2004).

Sugere-se que tanto o desempenho físico quanto o mental diminuem no momento em que está mais baixa a temperatura corporal, ao passo que o melhor desempenho está positivamente correlacionado com temperatura mais elevada (MELLO *et al.*, 2008). Muitos fatores podem influenciar a temperatura corporal central, mascarando o verdadeiro sinal

endógeno. Esses fatores incluem comportamentos, tais como, alterações posturais, atividade física e alimentação, além das condições externas, tais como, temperatura ambiental, som, umidade e luz brilhante (KRAUCHI, KNOBLAUCH, *et al.*, 2006; HOFSTRA & DE WEERD, 2008). A melatonina pode estar envolvida na regulação da temperatura. A diminuição da temperatura à noite coincide com altos níveis de melatonina ao passo que a exposição noturna à luz atenua o declínio da temperatura (SEABRA & NETO, 2008).

### **1.2.2.3 Ritmo da Secreção de Melatonina**

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) foi identificada originalmente por Lerner e colaboradores, em 1958. É uma molécula largamente distribuída na natureza, podendo ser encontrada tanto em vegetais quanto em animais (ZAWILSKA *et al.*, 2009). Nos vertebrados, a melatonina é sintetizada predominantemente na glândula pineal. Entretanto, outros tecidos e órgãos, incluindo intestinos, retina, cérebro, epitélio do trato respiratório, timo, medula óssea e pele têm sido apontados como sítios de produção (GALANO *et al.*, 2011).

A melatonina é o principal hormônio regulador do ritmo circadiano, estando envolvida no controle da maioria, se não de todos, os ritmos circadianos. Este hormônio, como já mencionado, é produzido pela glândula pineal no período noturno (PANDI-PERUMAL *et al.*, 2007; MELLO *et al.*, 2008). A exposição à luz artificial durante a noite ou mesmo no início da manhã, antes do nascer do sol, encurta a fase de escuro e assim, reduz a quantidade total de melatonina produzida e secretada no sangue. Paralelamente a essa redução, observa-se uma diminuição no período total de sono e um aumento da sonolência diurna (REITER *et al.*, 2011). Exposição à luz na primeira metade da noite altera a secreção de melatonina, induzindo um atraso do início da sua secreção (SMITH *et al.*, 2004).

Ao contrário de outros órgãos endócrinos, a glândula pineal não armazena melatonina para liberação posterior à sua síntese, de modo que o hormônio difunde-se rapidamente do pinealócito para o leito capilar da glândula e diretamente para o líquido cérebro-espinhal. A melatonina é então liberada na circulação sanguínea e alcança vários fluidos, tecidos e compartimentos celulares. Este fato pode ser explicado por ser este hormônio altamente lipofílico. Mais de 90% da melatonina circulante é inativada no fígado, onde é inicialmente hidroxilada a 6-hidroximelatonina, sendo então conjugada principalmente com sulfato formando a 6-sulfatoximelatonina para ser excretada, em maior grau, na urina. Quantidades muito pequenas de 6-hidroximelatonina livre são excretadas inalteradas na urina. A excreção urinária de 6-sulfatoximelatonina reflete o perfil aproximado de melatonina no plasma,

enquanto que o perfil dos níveis de melatonina no plasma reflete a sua produção na glândula pineal (ZAWILSKA *et al.*, 2009).

O ritmo da secreção da melatonina é normalmente detectado por análise de suas concentrações no plasma, na saliva ou pelos níveis de seu metabólito, 6-sulfatoximelatonina, na urina (HOFSTRA & DE WEERD, 2008). A concentração na saliva é cerca de três vezes mais baixa do que no plasma (VOULTSIOS *et al.*, 1997). Em seres humanos, a síntese e a secreção de melatonina começam a aumentar antes do início do sono, atingindo um pico na primeira parte da noite. Assim, é possível acessar a fase do sistema circadiano através do início, final ou ponto médio da secreção de melatonina (LEWY, 1999).

A medida do ritmo completo de 24 horas da melatonina é considerada o marcador de fase circadiana por excelência. No entanto, sua determinação demanda tempo e tem custo elevado (VAN SOMEREN & NAGTEGAAL, 2007). Mais recentemente, o momento em que a produção de melatonina começa a subir durante a noite (“onset” ou início de secreção) tem sido usado como indicador da fase circadiana. O procedimento em que se detecta o tempo de início de secreção de melatonina endógena a partir dosagem da concentração de melatonina em amostra de material biológico (saliva ou plasma) coletado em intervalos mínimos de 30 minutos e sob rigoroso controle da iluminação é conhecido como “Dim Light Melatonin Onset” (DLMO) (LEWY, 1999; BENLOUCIF *et al.*, 2008).

A secreção de melatonina atinge níveis plasmáticos máximos entre 2 e 4 horas da madrugada. O início de secreção é geralmente em torno de 21 a 22 horas e o fim de sua secreção entre 7 e 9 horas (ZAWILSKA *et al.*, 2009). O ritmo diário da produção de melatonina no período noturno atinge concentração 10 vezes superiores aos encontrados durante o dia (TOUITOU, 2001). Foi descrita uma variação da concentração de melatonina com a idade. Em crianças, o pico de concentração noturna de melatonina ocorre entre 2 e 4 anos, diminuindo rapidamente até a puberdade, e de forma mais gradual até a velhice. Esse decréscimo da melatonina com a idade tem sido apontado como um fator predisponente a doenças neurodegenerativas. Entretanto existem grandes variações individuais nas concentrações noturnas de melatonina e este declínio ainda não está definitivamente estabelecido (BUBENIK & KONTUREK, 2011). Recentemente, foi descrito que, em mulheres idosas, a presença de má-qualidade do sono relaciona-se a atraso no ritmo da secreção de melatonina, sugerindo que o ritmo da secreção noturna deste hormônio possa ser mais importante que seu valor absoluto para a qualidade de sono neste grupo de indivíduos (OLBRICH & DITTMAR, 2011).

O metabolismo da melatonina é rápido e a sua meia-vida após a administração exógena é curta, variando entre 10 e 60 min (ZAWILSKA *et al.*, 2009). A segurança da administração de melatonina está bem demonstrada (SEABRA *et al.*, 2000; BUSCEMI *et al.*, 2006). A melatonina é considerada um “facilitador” do sono em humanos, e sua administração pode ser útil no tratamento dos distúrbios de sono e nas alterações desencadeadas por desajustes circadianos (SEABRA & NETO, 2008). Além do seu papel na regulação circadiana, vários efeitos farmacológicos da melatonina foram relatados em mamíferos, incluindo ação antioxidante, antineoplásica, sedativa, ansiolítica, antidepressiva, anticonvulsivante e analgésica (RIOS *et al.*, 2010).

Administração de melatonina durante o dia aumenta agudamente a sonolência e diminui a temperatura corporal (KRAUCHI, CAJOCHEN, *et al.*, 2006). A melatonina exógena reduz os efeitos do “jet lag” e das desordem da fase atrasada do sono (BERRA & RIZZO, 2009), melhora a qualidade do sono em diversas patologias, tais como, a doença renal terminal (KOCH *et al.*, 2009), a asma (CAMPOS *et al.*, 2004), a DPOC (NUNES *et al.*, 2008), a doença de Parkinson (MEDEIROS *et al.*, 2007) e a fibrose cística (DE CASTRO-SILVA *et al.*, 2010).

#### **1.2.2.4 Ritmo do Cortisol**

O cortisol é o principal glicocorticoide humano. Sua síntese ocorre na glândula adrenal e sua produção é regulada pelo hormônio adrenocorticotrófico hipofisário (ACTH). Este hormônio é considerado marcador estável de tempo circadiano e constitui-se numa ferramenta útil para avaliar a sincronização dos ritmos em seres humanos (SELMAOUI & TOUITOU, 2003). O cortisol apresenta um pico de concentração pela manhã, no início das atividades diurnas, e gradual declínio ao longo da tarde, noite e período noturno (HAYES *et al.*, 2010). O aumento do cortisol relacionado ao ato de acordar é considerável, cerca de 50% nos primeiros 30 minutos (WUST *et al.*, 2000). O nível de cortisol pode ser dosado no plasma, saliva ou urina (SACK *et al.*, 2007).

Vários fatores que influenciam a secreção de cortisol são conhecidos. O estresse físico e psicológico ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que resulta em explosões de atividade secretora. A luz é outro fator, uma vez que eleva o pico de cortisol pela manhã e pode causar mudanças de fase (SCHEER & BUIJS, 1999; BENLOUCIF *et al.*, 2008). O ciclo vigília-sono pode influenciar o nível de cortisol de várias maneiras. O adormecer e o sono profundo inibem ou reduzem a secreção de cortisol, enquanto a perda do sono, sono leve e despertares

resultam na elevação dos seus níveis (CAUFRIEZ *et al.*, 2002; BUCKLEY & SCHATZBERG, 2005; HAUS & SMOLENSKY, 2006). Refeições ricas em proteínas podem causar episódios de secreção adicionais (HOFSTRA & DE WEERD, 2008). Horários regulares para acordar, alimentar-se, realizar atividades físicas e exposição a luz após o despertar associam-se a ritmo normal estável de cortisol (VAN SOMEREN & RIEMERSMA-VAN DER LEK, 2007). O envelhecimento também tem os seus efeitos sobre o ritmo de cortisol. Com o aumento da idade, o ritmo de cortisol avança, de modo que o mínimo e máximo da curva são alcançados mais cedo (VAN CAUTER *et al.*, 1996). Existem evidências de que concentrações altas de cortisol durante o dia estão associadas com redução da memória e velocidade de processamento de informações, mas não com queda do desempenho em testes de avaliação da função cognitiva global, em idosos acompanhados por um período de três a seis anos (COMIJS *et al.*, 2010). O cortisol apresenta-se aumentado em pacientes com insônia (VGONTZAS *et al.*, 2001). Em quadros de depressão aguda, observa-se elevação dos níveis de cortisol. Foi sugerido que alterações do cortisol possam ser um marcador de maior vulnerabilidade para a depressão (BELUCHE *et al.*, 2009).

### **1.2.3 Cronotipo**

As atividades fisiológicas, bioquímicas e psicológicas apresentam ritmicidade circadiana endógena que, como já foi mencionado, é sincronizada ao ciclo claro-escuro. Tem sido demonstrado que diferenças individuais afetam a expressão de ritmos circadianos de pessoas que vivem nas mesmas condições ambientais e com atividades diárias semelhantes. Os termos "cronotipo" ou "matutinitude-vespertinidade" são usados para descrever as diferenças individuais nos padrões de vigília-sono e no grau de desempenho individual ao longo das 24 horas. Os indivíduos que dormem cedo e acordam cedo, apresentam um melhor desempenho no horário da manhã e são classificados como tipo matutino. Estes apresentam antecipação da fase do sono quando comparados aos indivíduos vespertinos, que vão para a cama tarde, acordam tarde, e têm um melhor desempenho após o meio dia. Os vários parâmetros que seguem um ritmo circadiano covariam consistentemente com os padrões matutinitude-vespertinidade (KERKHOF, 1985).

Vários instrumentos foram desenvolvidos para ajudar a identificar a tipologia circadiana de cada indivíduo. O Questionário de Matutinitude Vespertinidade (MEQ) foi o primeiro a ser desenvolvido para diferenciação subjetiva dos cronotipos e ainda é um dos mais utilizados (HORNE & OSTBERG, 1976). Outras escalas de avaliação foram

posteriormente publicadas, incluindo o inventário de tipologia circadiana (FOLKARD, 1986), a escala composta de matutividade (SMITH *et al.*, 1989) e o questionário de Cronotipo de Munique (ROENNEBERG *et al.*, 2003).

Foi demonstrado que polimorfismos em genes “*clock*” podem influenciar a preferência individual de matutividade-vespertividade (ARCHER *et al.*, 2003; PEREIRA *et al.*, 2005; CARPEN *et al.*, 2006). Estudos moleculares da ritmicidade circadiana identificaram componentes bioquímicos e genéticos, bastante complexos, envolvidos nesse controle (PANDA *et al.*, 2002; SCHULZ & STEIMER, 2009). Além de sua base genética, o cronotipo depende de fatores ambientais, tais como, exposição à luz e idade (ROENNEBERG *et al.*, 2007). Sabe-se que idade mais avançada está relacionada ao tipo matutino (PAINE *et al.*, 2006) enquanto em escolares, há uma assimetria na direção dos vespertinos (ADAN & NATALE, 2002). A distribuição de cronotipos em trabalhadores adultos é desviada para os matutinos (TAILLARD *et al.*, 2004). Foi observada ainda correlação entre o caráter de matutividade-vespertividade e variáveis biológicas, tais como, os níveis de melatonina e cortisol e a temperatura corporal (DUFFY *et al.*, 1999; BAEHR *et al.*, 2000; BAILEY & HEITKEMPER, 2001; ROEMER *et al.*, 2003; GRIEFAHN & ROBENS, 2010).

### **1.3 Alterações do sono e da ritmicidade circadiana em pacientes com DPOC**

A má qualidade do sono é comum em indivíduos com DPOC (COLLOP, 2010). Nestes pacientes, tem sido descrito sono fragmentado, com aumento do tempo de vigília durante a fase de sono e frequência elevada de despertares, além de baixa eficiência do sono e de maior dificuldade para iniciar o sono e aprofundá-lo (WEITZENBLUM & CHAOUAT, 2004; VALIPOUR *et al.*, 2011). Costumam ser observadas ainda nestes pacientes acentuação da obstrução ao fluxo aéreo, dessaturação arterial e hipercapnia no período noturno (KRACHMAN *et al.*, 2008; COLLOP, 2010). A DPOC acomete, em geral, indivíduos com mais de 40 anos de idade (GOLD 2011). Embora problemas relacionados ao sono sejam frequentes em todas as faixas etárias, os idosos são um grupo particularmente vulnerável a essas alterações, e sua ocorrência pode estar relacionada a maior morbidade e mortalidade (NEIKRUG & ANCOLI-ISRAEL, 2010; CROWLEY, 2011).

A porcentagem de pacientes que relatam algum grau de sintomas noturnos relacionados à DPOC pode variar de 53 a 82%, dependendo da gravidade da doença. A definição de sintomas noturnos na DPOC inclui a piora dos sintomas respiratórios que ocorrem durante a noite ou que interferem com o início ou a duração do sono, uma maior

necessidade de medicação de alívio durante a noite, e distúrbios do sono, tais como, despertares noturnos frequentes e má qualidade do sono (AGUSTI *et al.*, 2011). Insônia, além da tosse produtiva, foi identificada como uma das principais responsáveis pela redução da qualidade de vida nestes pacientes (VAN MANEN *et al.*, 2001). A qualidade de sono foi descrita como principal determinante de qualidade de vida na DPOC (NUNES *et al.*, 2009). Os sintomas clássicos da DPOC diferem no período da manhã e da noite, sendo que os sintomas mais incômodos pela manhã costumam ser catarro e tosse, enquanto à noite são mais comuns chiado e aperto no peito (AGUSTI *et al.*, 2011). Recente estudo mostra dispneia, catarro e tosse como sintomas característicos no início da manhã, estando envolvidos com o comprometimento da capacidade dos pacientes em realizar atividades do dia a dia, tais como, subir/descer escadas, calçar meias/sapatos e tomar banho (KUYUCU *et al.*, 2011).

Pacientes com DPOC tornam-se mais hipoxêmicos durante o sono do que quando acordados ou mesmo durante o exercício (DOUGLAS, 2005). Foi demonstrado que episódios de hipoxemia e hipercapnia noturnas nestes pacientes estão intimamente relacionados aos períodos de maior redução do tônus muscular que acompanha o sono REM (CONNAUGHTON *et al.*, 1988; MCKEON *et al.*, 1988). Os mais baixos níveis de saturação de oxigênio à noite podem ser encontrados nos pacientes que apresentam hipoxemia diurna mais grave e períodos mais longos de sono REM (LITTLE *et al.*, 1999).

Dentre os mecanismos responsáveis pela hipoxemia durante o sono na DPOC inclui-se a hipoventilação alveolar, a diminuição da capacidade residual funcional, além da piora da relação ventilação/perfusão. A hipoventilação é o principal mecanismo de hipoxemia durante o sono REM em pacientes com DPOC (DOUGLAS, 2005). A presença de hipoventilação no sono em pacientes com DPOC está associada à pressão parcial elevada de dióxido de carbono arterial diurno, ao índice de massa corpórea e à resistência aumentada das vias aéreas superiores durante o sono REM (O'DONOGHUE *et al.*, 2003). A hipoxemia durante o sono tem repercussões cardiovasculares e neurofisiológicas importantes, podendo contribuir para o excesso de mortes no período noturno nestes pacientes (AGUSTI *et al.*, 2011).

Alguns indivíduos com DPOC apresentam, concomitantemente, a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). A coexistência da DPOC e SAOS costuma agravar ainda mais a hipoxemia noturna (DOUGLAS, 2005). Oxigenioterapia domiciliar pode ser indicada no manuseio de pacientes com DPOC que apresentam dessaturação significativa no sono. Nos casos de DPOC associada a SAOS, a oxigenioterapia pode ser combinada à administração de pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) ou a ventilação com pressão positiva intermitente (BROWN, 1998; KUTTY, 2004; AGUSTI *et al.*, 2011). Tratamento com CPAP

melhora a sobrevida e diminui as hospitalizações de pacientes com DPOC e SAOS (MARIN *et al.*, 2010). Estudo envolvendo 36 pacientes com DPOC de estágio moderado a grave demonstrou que terapia com brometo de ipratrópio melhora a saturação arterial de oxigênio no sono como também a qualidade do sono desses pacientes (MARTIN *et al.*, 1999). É importante considerar os distúrbios do sono, incluindo a SAOS e insônia, nos pacientes com DPOC, a fim de otimizar o tratamento da doença (COLLOP, 2010).

Alterações nos ritmos circadianos em idosos podem contribuir para alterações do sono. A amplitude do ritmo circadiano pode diminuir com a idade, resultando em aumento dos despertares noturnos e do grau de sonolência diurna (ROEPKE & ANCOLI-ISRAEL, 2010). Essas alterações podem ainda estar relacionadas com o efeito da idade sobre o deslocamento do ritmo de cortisol (VAN CAUTER *et al.*, 1996), o menor valor médio da temperatura central (GUBIN *et al.*, 2006) e a redução da secreção de melatonina (BUBENIK & KONTUREK, 2011). Foi descrito que a administração de melatonina é capaz de melhorar a qualidade subjetiva do sono (NUNES *et al.*, 2008) e a dispneia em pacientes com DPOC (DE MATOS CAVALCANTE *et al.*, 2012). Gumral e colaboradores (2009) relataram que a concentração de melatonina às 9 horas da manhã é maior em pacientes com DPOC estável em comparação a pacientes com exacerbação da doença (GUMRAL *et al.*, 2009). Este achado pode ser explicado por evidências de que mediadores da inflamação aguda interferem no ritmo de secreção da melatonina (FERNANDES *et al.*, 2006). Estudos ainda não foram realizados no intuito de analisar o perfil da temperatura corporal e de melatonina e cortisol endógeno, como marcadores circadianos, nestes pacientes.

## 2 HIPÓTESES

- I) Em portadores de DPOC, a actimetria pode ser utilizado para:
- identificar alterações do sono;
  - traçar o ritmo de repouso-atividade diurno e noturno.
- II) A temperatura corporal tem seu ritmo alterado na DPOC.
- III) A melatonina tem nível de secreção diminuída e seu ritmo de secreção é antecipado em pacientes com DPOC.
- IV) O nível de cortisol matinal é diminuído na DPOC.
- V) Alterações do sono e a gravidade da doença estão envolvidos no ritmo de secreção de melatonina e cortisol na DPOC.

### **3 OBJETIVOS**

- Investigar o ritmo repouso-atividade e a qualidade do sono de pacientes com DPOC em ambiente domiciliar por meio do uso do actímetro.
- Avaliar a variação circadiana da temperatura oral e os fatores associados em pacientes com DPOC clinicamente estável, em estádios moderado a muito grave.
- Descrever o ritmo noturno de secreção da melatonina e o perfil de secreção plasmática de cortisol matinal na DPOC clinicamente estável, em estádios moderado e grave.

## **4 ESTUDO 1**

### **AVALIAÇÃO ACTIMÉTRICA DO RITMO VIGÍLA-SONO NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

#### **4.1 Objetivos**

Em pacientes com DPOC em estádios GOLD II a IV:

- 1) Caracterizar as alterações do sono utilizando actimetria em ambiente domiciliar.
- 2) Investigar os principais fatores associados as alterações do sono.
- 3) Avaliar o grau de atividade e sonolência diurna.

#### **4.2 Sujeitos**

Vinte e seis pacientes com DPOC clinicamente estável foram consecutivamente recrutados do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, Brasil. Foram incluídos pacientes com DPOC estágio GOLD II a IV (RABE *et al.*, 2007), clinicamente estáveis, acima de 40 anos de idade e com história de tabagismo. Foram excluídos os pacientes com história de exacerbação da doença no período de quatro semanas antes do início do estudo ou em uso atual de corticoide oral, medicamentos hipnóticos-sedativos ou terapia noturna de oxigênio. Como controles deste estudo, dezenove indivíduos não fumantes pareados pela idade e sem evidência clínica de doença pulmonar ou outra condição médica crônica foram recrutados entre os cuidadores e familiares dos pacientes. Nenhum dos participantes do estudo trabalhava em turno rodizante ou noturno ou tinha alguma disfunção grave além da DPOC. O protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (Nº 209-08) e um termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido em todos os casos (ANEXO I).

#### **4.3 Desenho do estudo e marcadores**

O estudo apresentou caráter descritivo e transversal do ciclo vigília-sono em pacientes com DPOC moderado a muito grave e controles saudáveis, avaliados por meio de actímetro

de punho em seu próprio ambiente domiciliar. A função pulmonar foi medida pela espirometria (Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society, 1995; RABE *et al.*, 2007). A gravidade da dispneia foi quantificada pela escala de dispneia modificada do Medical Research Council (MMRC), uma escala ordinal baseada em diferentes níveis de atividade física que precipitam a dispneia (ANEXO II). Os escores variam de zero (dispneia somente aos exercícios intensos) a quatro (a dispneia impede a saída do domicílio ou apresenta dispneia ao vestir-se ou despir-se). A escala MMRC é o mais comum instrumento para mensurar dispneia durante as atividades da vida diária, por ser simples, fácil de aplicar e validado em DPOC (FERRIS, 1978; CAMARGO & PEREIRA, 2010).

Os participantes completaram um diário do sono (ANEXO III) e utilizaram um monitor de atividade (Motionlogger, Ambulatory Monitoring Inc., Ardsley, NY, USA) em seu punho não dominante durante 5-7 consecutivos períodos de 24 horas, incluindo um fim de semana, para registrar os níveis de atividade a cada 1-min de intervalo (zero crossing mode). Os dados de atividade foram usados para calcular (Action W-2 software; Ambulatory Monitoring) os seguintes parâmetros: início do período de sono (o primeiro de no mínimo 3 minutos consecutivos com uma frequência de atividade mensurada como 0); último período de sono (o final da frequência de atividade mensurada como 0 antes de acordar pela manhã); tempo total de sono (TTS; duração do sono menos a soma da duração de todos os despertares); nível de atividade; latência do sono (tempo em minutos para o início do período de sono); tempo acordado após o início do sono (tempo total acordado após o início do período de sono); percentual de sono (percentual de minutos definidos como sono) e eficiência do sono ( $TTS / \text{duração do sono} \times 100$ ). O tempo na cama e o tempo acordado descrito no diário do sono pelos sujeitos foram utilizados como guia para análise dos dados registrados pelo actímetro.

A qualidade do sono subjetiva foi avaliada pelo Índice da Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP) (ANEXO IV), uma escala composta de sete domínios, cada um dos quais avalia um aspecto relevante do sono. Os domínios possuem pesos semelhantes variando de 0-3 escores, com um escore global variando entre 0-21. O IQSP escore maior que cinco tem uma sensibilidade de 89,6% e especificidade de 86,5% quando diferencia boa de má qualidade de sono (BUYSSSE *et al.*, 1989). O grau de sonolência diurna foi avaliado pela Escala de Sonolência de Epworth (ESE) (ANEXO V), um questionário validado que contém questões sobre a chance de cochilar em oito situações hipotéticas. A classificação da chance de cochilar varia de zero (nenhuma) a três (grande chance). Um escore total maior ou igual a 10 é indicativo de sonolência diurna excessiva (JOHNS, 1991; BERTOLAZI *et al.*, 2009).

#### 4.4 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa Statistical Package for Social Science V16.0 [SPSS Inc, Chicago, IL, USA]. Os dados são apresentados como média e desvio-padrão e nível de significância foi considerado quando  $p < 0.05$ . Para as variáveis actimétricas, os valores médios de 5-7 dias foram obtidos para cada participante e então a média de cada grupo (DPOC x controle) foi calculada. Foi utilizado o Teste de Kolmogorov – Smirnov para a avaliação da normalidade. Para as variáveis com distribuição contínua, foi utilizado o teste t de Student e, para as variáveis que não cumpriram a exigência de homogeneidade de variâncias, foi empregado o teste não paramétrico de Mann-Whitney U. O qui-quadrado teste foi usado para comparar DPOC e controles com relação à presença de má qualidade de sono (IQSP  $> 5$ ), sonolência diurna excessiva (ESE  $\geq 10$ ) e baixa eficiência objetiva do sono (TTS/ duração do sono  $< 85\%$ ). Coeficiente de correlação de Pearson foi calculado para avaliar a relação entre as mensurações actimétricas, escore do IQSP, escore do ESE e variáveis clínicas. O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para expressar a relação entre MMRC e outras variáveis. Regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar qual variável prediz as seguintes mensurações actimétricas: TTS, eficiência do sono, latência para o início do sono e tempo acordado após o início do sono. As variáveis, escore do MMRC e idade foram consideradas como potenciais fatores preditores, baseado na análise de correlação simples. Foram incluídas ainda as variáveis IMC e VEF1, apontadas em estudos anteriores como potencialmente relevantes.

#### 4.5 Resultados

As características clínicas e demográficas dos 26 pacientes com DPOC e dos 15 controles estão descritas na tabela 1. DPOC foi classificada como moderada (estádio II) em 13 pacientes (50,0%), grave (estádio III) em 10 (38,5%) e muito grave (estádio IV) em três (11,5%). Vinte e cinco pacientes relataram uso regular de medicamentos para melhorar a função pulmonar, incluindo beta-2 agonista de longa ação (n=20), beta-2 agonista de curta ação (n=9), corticoide inalatório (n=6), anticolinérgico (n=4) e metilxantina (n=4). Quatro pacientes com DPOC (15,4%) eram tabagistas no período do estudo. Quinze pacientes (57,7%) e 5 controles (33,3%) eram aposentados.

A avaliação da qualidade subjetiva do sono mostrou que 15 pacientes com DPOC (57,7%) e quatro controles (26,7%) tinham má qualidade do sono ( $p= 0.055$ ). Em média, o

escore total do IQSP foi significativamente maior no grupo DPOC que em controles ( $p=0.043$ ). Sonolência diurna excessiva ( $ESS \geq 10$ ) foi identificada em dez pacientes e dois controles. Não houve diferença na média do escore do ESE entre os grupos DPOC e controles (8,27 vs. 6,07;  $p=0.12$ ) (TABELA 1).

Tabela 1- Características clínicas e demográficas, qualidade subjetiva do sono e sonolência diurna de 26 pacientes com DPOC e 15 controles.

	DPOC	Controles	P
Idade (anos)	66,9 ± 8,5	63,0 ± 10,7	0.20 <sup>ε</sup>
Masculino/ Feminino	19 / 07	08 / 07	0.20 <sup>π</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,81 ± 3,92	24,38 ± 2,55	0.70 <sup>ε</sup>
História de Tabagismo (maços-anos)	54,36 ± 32,28	---	---
VEF1 % predito	47,62 ± 16,04	---	---
DPOC estádios (II / III / IV)	13 / 10 / 3	---	---
MMRC (0/1/2/3/4)	2 / 8 / 9 / 5 / 1	---	---
IQSP escore global	6,96 ± 3,5	4,80 ± 2,4	0.043 <sup>ε</sup>
Má qualidade do sono (IQSP > 5)			
NÃO/SIM	11/15	11/4	0.055 <sup>π</sup>
ESE	8,27 ± 4,4	6,07 ± 3,9	0.12 <sup>ε</sup>
Sonolência diurna (ESE ≥ 10)			
NÃO/SIM	16/10	13/2	0.09 <sup>π</sup>

Definição das abreviações: IMC= Índice de Massa Corpórea; VEF1= Volume Expiratório Forçado ao 1º segundo; MMRC= MMRC = escala de dispneia modificada do *Medical Research Council*; DPOC estágio= II - moderado; III – grave; IV – muito grave; IQSP= Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh; Esse= Escala de Sonolência de Epworth.

<sup>ε</sup> teste t Student não-pareado

<sup>π</sup> Teste qui-quadrado

Os dados actimétricos encontram-se resumidos na tabela 2. Durante o período da noite, o grupo DPOC mostrou aumento significativo da latência do sono (39,49 vs 11,19;  $p=0.003$ ), da média de atividade (42,1 vs 21,2;  $p=0.003$ ) e do tempo acordado após o início do sono (96,09 vs 49,26;  $p=0.003$ ) e redução do TTS (280,84 vs 360,15;  $p=0.024$ ) e da eficiência do sono (73,1 vs 87,7;  $p=0.001$ ) quando comparados aos controles. Durante o dia, não foi possível demonstrar diferença significativa nas variáveis actimétricas entre os dois grupos. A figura 1 ilustra actogramas de paciente com DPOC e de indivíduo do grupo controle.

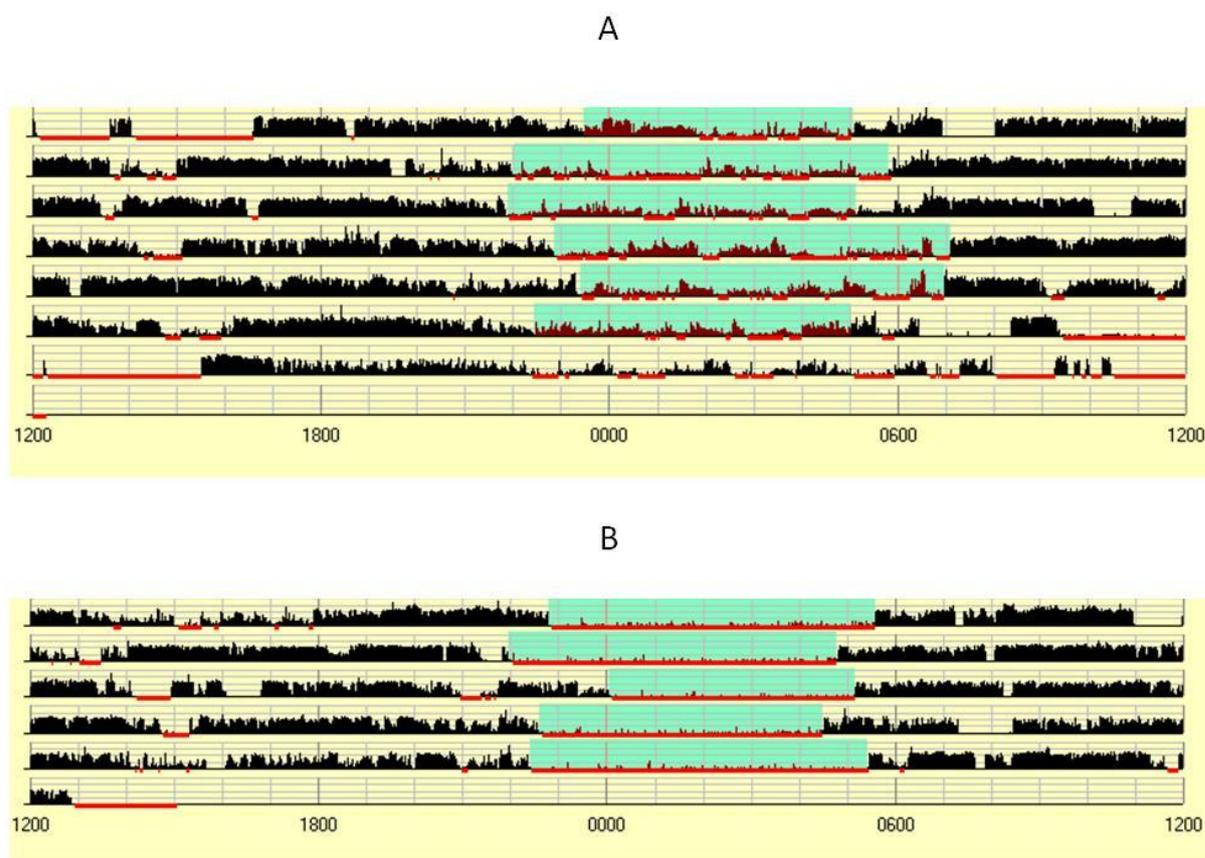
Tabela 2- Variáveis actimétricas em 26 pacientes com moderada a muito grave DPOC e 15 controles.

	DPOC	Controles	P
<b>Variáveis actimétricas – Período noturno</b>			
início período de sono (h:min)	22:37 ( $\pm$ 1:06)	23:03 ( $\pm$ 0:43)	0.178 <sup>€</sup>
último período de sono (h:min)	05:39 ( $\pm$ 0:57)	05:59 ( $\pm$ 1:04)	0.295 <sup>€</sup>
tempo total de sono (min)	280,84 ( $\pm$ 110,6)	360,15 ( $\pm$ 67,7)	0.024 <sup>£</sup>
atividade média (acel/min)	42,1( $\pm$ 24,1)	21,2( $\pm$ 13,7)	0.003 <sup>£</sup>
latência do sono (min)	39,49 ( $\pm$ 43,5)	11,19 ( $\pm$ 14,6)	0.003 <sup>£</sup>
tempo acordado após início do sono (min)	96,09 ( $\pm$ 43,5)	49,26 ( $\pm$ 44,6)	0.003 <sup>£</sup>
eficiência do sono (%)	73,1( $\pm$ 13,7)	87,7 ( $\pm$ 10,9)	0.001 <sup>£</sup>
<b>Variáveis actimétricas – Período diurno</b>			
tempo total do sono (min)	54,01 ( $\pm$ 44,2)	49,88 ( $\pm$ 42,1)	0.771 <sup>€</sup>
% sono	5,3 ( $\pm$ 4,4)	4,9 ( $\pm$ 4,1)	0.745 <sup>€</sup>
atividade média (acel/min)	183,96 ( $\pm$ 42,8)	200,54 ( $\pm$ 31,1)	0.197 <sup>€</sup>

<sup>€</sup> teste t Student não pareado

<sup>£</sup> teste Mann-Whitney U

Figura 1- Actogramas de participantes do estudo. O actograma “A” refere-se a um dos pacientes com DPOC e o “B” a um indivíduo do grupo controle.



Os resultados das análises de correlações entre as variáveis actimétricas, qualidade subjetiva do sono, sonolência diurna e características clínicas e demográficas são apresentados na tabela 3. O grupo DPOC mostrou uma correlação negativa entre a idade e o início do período de sono noturno ( $r = -0,43$ ;  $p = 0.03$ ) e uma tendência para uma correlação positiva entre a idade e o percentual de sono diurno ( $r = 0,36$ ;  $p = 0.07$ ). Durante o período da noite, os escores da dispneia do MMRC foram correlacionados diretamente com a média de atividade ( $r = 0,41$ ;  $p = 0.04$ ) e correlacionada negativamente com o TTS ( $r = -0,46$ ;  $p = 0.02$ ). Nenhuma correlação significativa foi encontrada entre o grau de obstrução aérea, como avaliado pelo VEF1 % predito após uso de broncodilatador, e as variáveis actimétricas. Nos controles, houve uma correlação negativa entre idade e ambos, o início do período de sono ( $r = -0,68$ ;  $p = 0.005$ ) e a eficiência do sono ( $r = -0,57$ ;  $p = 0.03$ ) durante a noite. Observou-se

ainda uma correlação positiva entre a idade e a média de atividades ( $r= 0,62$ ;  $p= 0.01$ ) e o tempo acordado após o início do sono ( $r= 0,61$ ;  $p= 0.02$ ), durante a noite. Nenhuma correlação existiu entre o escore IQSP e variáveis actimétricas em pacientes com DPOC e controles. Correlações não foram encontradas entre o escore do IQSP e escore de dispneia do MMRC ou VEF1 % predito. No grupo DPOC, não houve correlações entre os escore do ESE e os parâmetros derivados da actimetria, enquanto uma correlação positiva foi encontrada entre o ESE e a idade ( $r= 0,67$ ;  $p< 0.001$ ). Nenhuma correlação foi demonstrada entre os escore do ESE e do IQSP ou VEF1 % predito em pacientes com DPOC. Em indivíduos controles, o ESE foi correlacionado negativamente com ambos; o último período de sono ( $r= -0,62$ ;  $p= 0.01$ ) e o TTS ( $r= -0,62$ ;  $p= 0.01$ ) e correlacionado positivamente com a latência do sono ( $r= 0,66$ ;  $p= 0.01$ ), durante a noite.

A análise de regressão múltipla foi utilizada para identificar variáveis consideradas como indicadores do efeito mensurado pelos parâmetros actimétricos em pacientes com DPOC. Os modelos foram construídos levando em consideração os problemas de fatores de confusão e colinearidade e as seguintes variáveis foram finalmente retidas: escores do MMRC, idade, IMC e VEF1. O escore de dispneia do MMRC explicou 17,4% ( $R^2$  ajustado) da variância total do TTS e 11,0% da eficiência do sono (TABELA 4).

Tabela 3- Coeficiente de correlação para variáveis de vigília-sono derivadas da actimetria e clínicas e demográficas características de 26 pacientes com DPOC e 15 controles normais.

	Idade		IMC		IQSP score global		ESE		VEF1 % predito	MMRC
	DPOC	Controle	DPOC	Controle	DPOC	Controle	DPOC	Controle	DPOC	DPOC
<b>Período Noturno</b>										
Início período de sono	<b>-0,43*</b>	<b>-0,68*</b>	-0,11	-0,29	-0,04	0,09	-0,04	-0,36	-0,02	0,26
Último período de sono	-0,28	-0,15	-0,19	-0,27	0,11	0,08	0,12	<b>-0,62*</b>	-0,17	-0,25
Tempo total de sono	0,17	-0,16	-0,02	-0,24	0,12	0,13	0,25	<b>-0,62*</b>	0,07	<b>-0,46<sup>&amp;</sup></b>
Atividade média	-0,11	<b>0,62*</b>	-0,06	0,25	-0,07	-0,14	-0,24	0,34	-0,21	<b>0,41<sup>&amp;</sup></b>
Latência do sono	-0,30	0,29	0,09	0,17	-0,17	-0,25	-0,16	<b>0,66*</b>	-0,10	0,32
Tempo acordado após início sono	0,31	<b>0,61*</b>	-0,18	0,19	0,18	-0,08	-0,005	0,22	0,02	0,29
Eficiência sono	-0,13	<b>-0,57*</b>	0,15	-0,22	-0,05	0,13	0,11	-0,41	0,01	-0,38
<b>Período Diurno</b>										
Tempo total de sono	0,34	0,007	-0,11	-0,17	0,24	-0,10	0,22	-0,26	-0,07	-0,16
% sono	0,36	0,06	-0,10	-0,16	0,24	-0,09	0,21	-0,28	-0,07	-0,18
Atividade média	-0,17	0,22	0,05	0,16	-0,32	-0,09	-0,03	<b>0,52*</b>	-0,06	0,26

Definição das abreviações: IMC= Índice de Massa Corpórea; VEF1= Volume Expiratório Forçado ao 1º segundo; MMRC= escala de dispneia modificada do *Medical Research Council*; IQSP= Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh; ESE= Escala de Sonolência de Epworth.

\* p < 0.05 Correlação de Pearson

<sup>&</sup> p < 0.05 Correlação de Spearman

Tabela 4- Resultado da análise de regressão múltipla de 26 pacientes com DPOC com parâmetros actimétricos como variável dependente.

<b>Resultado/Preditores</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>SE</b>	<b>P value</b>	<b>R Parcial</b>	<b>R2 Ajustado</b>
<b>Tempo Total Sono</b>					
(Constante)	380,09	44,67	0		
MMRC escore	-55,50	22,56	0.02	0,208	0,174
<b>Eficiência do Sono</b>					
(Constante)	69,36	17,59	0.001		
MMRC escore	-7,57	3,35	0.03	0,22	0,11
<b>Latência Sono</b>					
(Constante)	1551,38	99,4	0		
MMRC escore	16,4	13,6	0.24	0,22	0,15
<b>Tempo acordado após início sono</b>					
(Constante)	127,67	58,34	0.04		
MMRC escore	13,20	10,14	0.20	0,10	0,01

Definição das abreviações: MMRC = escala de dispneia modificada do *Medical Research Council*.

#### 4.6 Discussão

Estes resultados mostram que o sono no período noturno é notavelmente alterado em pacientes clinicamente estáveis com DPOC moderado a muito grave estudado através de actimetria em seu ambiente domiciliar natural. Durante a noite, a latência para o início do sono encontrada foi mais do que três vezes maior e a média de atividade e tempo acordado após o início do sono aproximadamente duas vezes mais elevada em pacientes com DPOC que em controles pareados por idade. Não temos conhecimento de relatos anteriores sobre o uso de actimetria na avaliação do ciclo vigília-sono em pacientes ambulatoriais com DPOC. Em um estudo piloto realizado por Shilo e colaboradores, oito pacientes, sob cuidado intensivo com insuficiência respiratória devido à exacerbação da bronquite crônica ou

pneumonia, foram avaliados por actimetria por três períodos consecutivos de 24 horas para mensurar o efeito benéfico da administração de melatonina na qualidade do sono (SHILO *et al.*, 2000).

Este é o primeiro estudo a confirmar objetivamente, utilizando actimetria, achados anteriores, baseados em registros polissonográficos laboratoriais, de que pacientes com DPOC apresentam alterações do sono, incluindo latência para o sono prolongada, diminuição do tempo total de sono e aumento dos despertares (WYNNE *et al.*, 1979; CALVERLEY *et al.*, 1982; FLEETHAM *et al.*, 1982; CORMICK *et al.*, 1986; KRACHMAN *et al.*, 2005; SAARES RANTA *et al.*, 2005). As causas de distúrbios do sono em pacientes com DPOC não são totalmente compreendidas. Hipóxia noturna pode ser uma causa, devido a uma combinação de baixa saturação de oxigênio e alterações na função muscular respiratória e ventilatória, particularmente durante o sono REM (BRAGHIROLI, 2002; KRACHMAN *et al.*, 2008). No entanto, tem sido estimado que menos de 5% dos pacientes com DPOC exibem dessaturação noturna significativa (LEWIS *et al.*, 2009). Além disso, estudos sobre os efeitos da suplementação de oxigênio sobre a qualidade do sono têm apresentado resultados controversos (STEGE *et al.*, 2008). Queixas relacionadas ao sono em pacientes com DPOC são mais provavelmente relacionadas a uma combinação de fatores. DPOC é comumente encontrada em indivíduos de meia-idade ou idosos que tenham sido fumantes por longa data e podem sofrer de uma variedade de condições associadas ao tabagismo ou ao envelhecimento. É reconhecido que, para a população em geral, a frequência e a gravidade das queixas de sono aumentam com a idade e o mesmo é provavelmente verdadeiro para os pacientes com DPOC (BELLIA *et al.*, 2003). No presente estudo, a idade avançada estava relacionada com o início do sono tarde e dormir mais durante o dia entre os pacientes com DPOC. Sexo é outro fator que merece consideração. Mulheres saudáveis, apesar de melhores medidas objetivas de qualidade do sono, apresentam mais queixas relacionadas ao sono que os homens (SILVA *et al.*, 2008). Surpreendentemente, a literatura a respeito da influência do gênero sobre o sono em pacientes com DPOC é escassa, apesar do reconhecimento de que as doenças psiquiátricas, importantes causadoras de alterações do sono, são duas vezes mais comuns em pacientes do sexo feminino com DPOC (LAURIN *et al.*, 2007). No presente estudo, não foram encontradas diferenças significativas relacionadas ao sexo na qualidade do sono. Esta é uma questão complexa e merece uma investigação mais aprofundada.

Alguns medicamentos para tratar as alterações pulmonares também podem afetar o sono. Melhorias na qualidade do sono na DPOC foram relatadas após a utilização do anticolinérgico ipratrópio, mas não do tiotrópio. Metilxantinas podem afetar adversamente o

sono em indivíduos saudáveis, embora estudos em pacientes com DPOC não confirmem este efeito negativo (STEGE *et al.*, 2008). O consumo de nicotina também tem sido associado com alterações do sono. Latência para o sono aumentada, fragmentação do sono, eficiência do sono reduzida, diminuição da saturação de oxigênio noturna e aumento da sonolência diurna têm sido descritos anteriormente em fumantes (CASASOLA *et al.*, 2002; JAEHNE *et al.*, 2009). Neste estudo, o número relativamente pequeno de fumantes atuais impediu uma análise mais pormenorizada deste efeito potencial.

Nossos resultados mostram que a dispneia é um importante preditor da qualidade do sono, avaliada por actimetria, em pacientes com DPOC moderada a muito grave. A dispneia é o principal fator limitante para as atividades da vida diária na DPOC e a gravidade da dispneia, avaliada pela escala MMRC, correlaciona-se bem com os escores do estado de saúde e prediz a probabilidade de sobrevivência (HAJIRO *et al.*, 1999; NISHIMURA *et al.*, 2002). Em estudo prévio, a dispneia noturna tem sido associada a distúrbios do sono em pacientes com DPOC (WEITZENBLUM & CHAOUAT, 2004). Dispneia também tem sido descrita como principal determinante da qualidade do sono em outras condições médicas, tais como insuficiência cardíaca (GAU *et al.*, 2011). Uma implicação potencialmente relevante de nosso achado é de que um melhor controle da dispneia pode levar a uma melhora do sono na DPOC. Tem sido reconhecido que o melhor controle da dispneia é um aspecto frequentemente negligenciado no cuidado de pacientes com DPOC avançada (LANKEN *et al.*, 2008). O manejo convencional da DPOC tem focado no tratamento da broncoconstrição e redução da hiperinflação e da inflamação das vias aéreas, geralmente com um agente anticolinérgico de longa duração e uma combinação de um beta agonista inalado de ação prolongada e um corticoide inalatório. Embora essas terapias sejam, sem dúvida, úteis, como a doença progride a estádios avançados, a dispneia se torna refratária na maioria dos casos (ELKINGTON *et al.*, 2005). Programas de reabilitação pulmonar podem promover o controle dos sintomas e, em algum grau, melhorar a dispneia em DPOC (NICI *et al.*, 2006). Terapia em longo prazo com oxigênio é frequentemente prescrita em estádios avançados da doença para os pacientes que são significativamente hipoxêmicos. No entanto, sua eficácia em amenizar a dispneia ainda deve ser comprovada (BOOTH *et al.*, 2004). A combinação de ventilação não invasiva com pressão positiva intermitente a oxigenioterapia prolongada pode supostamente melhorar a dispneia e retenção de dióxido de carbono pelo menos, em alguns pacientes com DPOC (CLINI *et al.*, 2002), embora existam relatos que possa piorar a qualidade de vida (MCEVOY *et al.*, 2009). Tem sido cada vez mais recomendado que os opioides podem ter um papel no tratamento de pacientes com DPOC e dispneia refratária ao tratamento convencional, apesar

de alguns efeitos adversos graves (ROCKER *et al.*, 2009). O impacto dessas e outras modalidades de tratamento sobre a qualidade do sono e dispneia em DPOC deve ser uma questão para estudos futuros.

Má qualidade subjetiva do sono foi observada na maioria dos nossos pacientes, em acordo com os achados actimétricos. No entanto, para o grupo DPOC como um todo, nós não identificamos correlações entre as variáveis actimétricas e os escores de qualidade subjetiva do sono. Cormick e colaboradores relataram uma associação entre as medidas objetivas de polissonografia, incluindo redução do tempo total de sono e maior índice de despertares, e queixas subjetivas de dificuldade para iniciar e manter o sono em 16 pacientes com DPOC grave (CORMICK *et al.*, 1986). Por outro lado, vários investigadores têm reportado discrepâncias entre dados subjetivos e marcadores do sono e distúrbios do sono (ARGYROPOULOS *et al.*, 2003). Na verdade, tem sido sugerido que as avaliações objetivas e subjetivas refletem diferentes aspectos do sono e, por conseguinte, não podem ser necessariamente correlacionadas (VGONTZAS *et al.*, 1994). Enquanto não está claro como as medidas objetivas e subjetivas do sono se relacionam entre si, ambas devem provavelmente ser incorporadas em estudos clínicos (ZHANG & ZHAO, 2007).

Nossas análises de dados actimétricos não mostraram diferenças significantes nos níveis de atividade durante o dia entre os pacientes com DPOC e os controles. Recentemente, uma revisão sistemática da literatura encontrou significativa redução da intensidade, duração e nível de atividade física diária em pacientes com DPOC, em comparação com controles normais, embora as correlações entre os níveis de atividade física e gravidade da doença tenham sido fracas e/ou não significantes (VORRINK *et al.*, 2011).

Este estudo tem limitações que requerem discussão. Primeiro, nossos sujeitos não foram examinados para a SAOS. DPOC e SAOS são duas condições crônicas comuns, e podem conseqüentemente ocorrer associadas, especialmente em indivíduos de meia-idade e idosos do sexo masculino. No entanto, tem sido demonstrado que a prevalência de SAOS em pacientes com DPOC é semelhante ao encontrado na população geral (SANDERS *et al.*, 2003; BEDNAREK *et al.*, 2005). Portanto, é improvável que a não exclusão de casos com SAOS tenha afetado significativamente nossas comparações entre DPOC e o grupo de controle. Por outro lado, este pode ter contribuído, pelo menos em parte, com os escores relativamente elevados de sonolência diurna encontrados nos nossos pacientes, em comparação com alguns relatos anteriores (MCNICHOLAS *et al.*, 2004; LEWIS *et al.*, 2009). A mesma observação pode-se aplicar a média da pontuação do IQSP em nosso grupo controle, que é semelhante ao escore médio para saudáveis com 80 anos de idade em uma

grande coorte anterior (BUYASSE *et al.*, 1991). Também deve ser notado que, embora os nossos controles tenham sido adequadamente pareados por idade, sexo e IMC, não foram especificamente pareados por comorbidades e medicações. Finalmente, a possibilidade da má qualidade do sono ser fator de causa para a dispneia observada em nossos pacientes, e não o inverso deve ser considerado. Previamente, foi demonstrado que a privação de uma noite de sono pode levar a uma redução pequena, mas estatisticamente significativa no VEF1 e na capacidade vital forçada em um grupo de pacientes com DPOC (PHILLIPS *et al.*, 1987). Embora este declínio espirométrico relatado não seja clinicamente relevante, pode-se especular que as alterações crônicas do sono poderiam resultar em efeitos aditivos negativos sobre a função respiratória, o que poderia tornar-se relevante ao longo do curso prolongado das desordens do sono. Outros estudos de longo prazo sobre os efeitos das alterações do sono sobre a função respiratória e a gravidade da dispneia em pacientes com DPOC são necessários para investigar esta questão.

Actimetria não é um substituto para a polissonografia. Deve ser considerado como uma outra opção para avaliar o sono em DPOC, particularmente quando a arquitetura do sono e o controle fisiológico extensivo não são considerados como necessários. Além disso, actimetria pode fornecer informação sobre os padrões de repouso-atividade, variáveis noite a noite e desordens do ritmo circadiano que não podem ser obtidos a partir de polissonografia. Atualmente, a polissonografia não é rotineiramente indicada na DPOC e recomendações atuais incluem suspeita de apneia do sono ou complicações de hipoxemia, que não são explicadas pelos níveis de oxigênio arterial quando acordado, e hipertensão pulmonar fora de proporção da gravidade da função pulmonar (CELLI & MACNEE, 2004). Está óbvio, a partir de uma análise cuidadosa da literatura disponível e da prática clínica, que um número significativo de pacientes com DPOC que não atendam aos critérios acima para polissonografia, e que apresentem problemas de sono, requerem cuidadosa investigação e intervenção terapêutica. Com base nos resultados do presente estudo, sugerimos que a avaliação actimétrica deve ser considerada pelo menos para alguns destes casos.

Em resumo, os pacientes clinicamente estáveis com DPOC moderada a muito grave avaliados por actimetria em seu ambiente natural mostram notável comprometimento do sono noturno. A dispneia é um dos principais fatores associados com a alteração do sono nestes pacientes. Informações objetivas derivadas da actimetria podem ser relevantes para a avaliação e tratamento de pacientes com DPOC. Quando o sono é prejudicado, o tratamento da doença respiratória subjacente deve ser otimizado e se os problemas de sono persistirem, avaliações com as opções não farmacológicas e farmacológicas disponíveis, particularmente

com o objetivo de melhorar a dispneia, deve ser considerada. Há uma necessidade para uma compreensão mais clara dos efeitos das alterações do sono em vários aspectos da função diurna na DPOC. A actimetria pode-se tornar uma importante ferramenta para a avaliação direta desses pacientes em estudos futuros.

## **5 ESTUDO 2**

### **VARIAÇÃO CIRCADIANA DA TEMPERATURA ORAL EM PACIENTES COM DPOC**

#### **5.1 Objetivos**

Em pacientes com DPOC moderada a muito grave:

- 1) Avaliar a variação circadiana da temperatura oral
- 2) Investigar os principais fatores associados a alterações do ritmo da temperatura corporal, incluindo cronotipo, grau de dispneia, fadiga, sintomas depressivos, qualidade de sono e sonolência diurna

#### **5.2 Casuística e Método**

O estudo foi de caráter transversal, observacional, de pacientes com DPOC comparados a controles. Trinta e nove pacientes consecutivos, de ambos os sexos, com diagnóstico prévio de DPOC de grau moderado a muito grave, clinicamente estáveis há pelo menos quatro semanas, em acompanhamento regular no ambulatório de referência do Hospital de Messejana, na cidade de Fortaleza, tomaram parte no estudo. Vinte e quatro indivíduos, pareados por idade e sexo, não tabagistas ou ex-tabagistas que abandonaram o hábito há no mínimo 20 anos e com carga tabagística inferior a 10 anos/ maço, sem sintomas respiratórios, sem comorbidades graves e sem história de hospitalização recente por qualquer causa, foram recrutados como controles.

Os instrumentos utilizados, descritos abaixo, foram aplicados na forma de entrevista pelos pesquisadores e a coleta da temperatura oral verificada através de termômetro pelo próprio participante, em seu ambiente domiciliar. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (Nº 209-08) e um termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido em todos os casos (ANEXO I).

### 5.2.1 *Instrumentos e Medidas*

Os dados demográficos, hábitos e comorbidades foram coletados usando um questionário especificamente elaborado para o estudo (ANEXO VI). Todos os participantes foram interrogados quanto à presença atual ou anterior de tabagismo, definido como consumo de pelo menos cinco maços de cigarro durante toda a vida, e à carga tabagística em anos-maço foi registrada. Foi considerado uso diário de café, a ingestão diária de pelo menos uma xícara nas 24 horas.

O grau de dispneia foi avaliado pela escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (MMRC), uma escala ordinal baseada em diferentes níveis de atividade física que precipitam a dispneia (ANEXO II). Nessa escala, os escores podem variar de zero (dispneia somente aos exercícios intensos) a quatro (a dispneia impede a saída do domicílio ou apresenta dispneia ao vestir-se ou despir-se) (FERRIS, 1978).

A qualidade subjetiva do sono foi avaliada pelo Índice da Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP) (ANEXO IV) (BUYASSE *et al.*, 1989; BERTOLAZI *et al.*, 2011). Este índice é composto de sete domínios, cada um dos quais avalia um aspecto relevante do sono: qualidade subjetiva, latência, duração, eficiência, presença de distúrbios, uso de medicamentos e disfunção diurna. O sono foi considerado de má qualidade quando o escore global é maior que cinco (BUYASSE *et al.*, 1989). O grau de sonolência diurna foi avaliado pela Escala de Sonolência de Epworth (ESE), um questionário validado que contém questões sobre a chance de cochilar ou adormecer em oito situações hipotéticas (ANEXO V). Um escore maior ou igual a 10 indica sonolência diurna excessiva (JOHNS, 1991; BERTOLAZI *et al.*, 2009).

Os sintomas de depressão foram avaliados pelo Inventário de Depressão de Beck na sua forma reduzida (*Beck Depression Inventory* - BDI-II) (ANEXO VII), em que um escore superior a 10 foi considerado indicativo da presença de sintomas depressivos (BECK & STEER, 1984; GORENSTEIN *et al.*, 1999). A fadiga foi avaliada pela Escala de Gravidade da Fadiga (EGF), composta de nove itens com graduação de 1 a 7, em que 1 indica discordância total e 7 indica concordância total (ANEXO VIII). O escore final é representado pelo somatório dos nove itens. A fadiga é definida por escore superior a 27 pontos (KRUPP *et al.*, 1989).

O Questionário de Berlim foi utilizado para avaliar risco de SAOS (ANEXO IX). Trata-se de uma ferramenta largamente usada com essa finalidade. Este instrumento consiste de três partes e nove itens que avaliam a presença de ronco, pausas respiratórias durante o

sono, sonolência diurna, cochilos enquanto dirige veículo automotor e hipertensão arterial sistêmica, acrescidos do cálculo do IMC (NETZER *et al.*, 1999; GUS *et al.*, 2008).

O cronotipo foi investigado através do Questionário de Matutividade - Vespertinidade (MEQ), desenvolvido por Horne & Ostberg (HORNE & OSTBERG, 1976), em versão traduzida e adaptada para uso no Brasil (BENEDITO-SILVA *et al.*, 1990) (ANEXO X). Trata-se de um questionário composto por 19 perguntas acerca dos horários em que os indivíduos se levantam e vão para a cama; horários preferidos para a atividade física e mental e percepções subjetivas de estado de alerta. De acordo com o somatório de pontos atribuídos às várias questões, os cronotipos podem ser classificados, seguindo os valores sugeridos para a população brasileira por Benedito-Silva e colaboradores, como definitivamente matutino (77-86), moderadamente matutino (66-76), indiferente (45-65), moderadamente vespertino (34-44) e definitivamente vespertino (16-33). (HORNE & OSTBERG, 1976; BENEDITO-SILVA *et al.*, 1990; TAILLARD *et al.*, 2004).

As medidas de temperatura oral foram realizadas por cada participante, a intervalos de duas horas, com início às 4 horas e final às 22 horas, utilizando um termômetro clínico de coluna de mercúrio, fornecido pelo pesquisador, aprovado pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO) e os valores foram registrados em ficha padronizada (ANEXO XI). Todos os indivíduos foram treinados quanto aos procedimentos para a verificação da temperatura oral, sendo orientados a manter-se em repouso, em decúbito dorsal, no momento da mensuração e a realizar higienização dos termômetros antes e após cada procedimento com o uso de algodão embebido em álcool a 70%.

### 5.2.2 *Análise estatística*

A análise estatística foi realizada utilizando o programa *Statistical Package for Social Science V17.0* [SPSS Inc, Chicago, IL, USA]. Os dados estão apresentados como números absolutos, distribuição de frequência (valores percentuais) ou média e desvio-padrão, quando apropriado. Foi utilizado o teste de Kolmogorov – Smirnov para a verificação da normalidade. Para as variáveis contínuas, foi utilizado o teste t de Student e para as variáveis que não cumpriram a exigência de homogeneidade de variâncias, foi empregado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. A análise comparativa entre os dados categóricos foi feita com o teste do qui-quadrado. O coeficiente de correlação de Pearson foi calculado para avaliar as relações entre as medidas de temperatura, as variáveis clínicas e os escores das

diversas escalas: IQSP global e domínios específicos, ESE, BDI-R, EGF e MEQ. Análise multivariada foi utilizada para avaliar o efeito da idade com as medidas de temperatura. As diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0.05$ . O método cosinor foi realizado para avaliação da ritmicidade circadiana da temperatura a partir da estimativa da presença de uma significativa curva de ritmicidade, com determinação do mesor, amplitude e acrofase. Um valor de  $p < 0.05$  foi aceito como significativo para a detecção da curva de periodicidade.

### 5.3 Resultados

Após inspeção inicial dos dados, oito dos trinta e nove pacientes com DPOC e cinco dos vinte e quatro indivíduos do grupo controle (respectivamente, 20,5% e 20,8%) foram excluídos da análise por inconsistência grave no registro das medidas de temperatura (preenchimento incompleto e/ou valores considerados incompatíveis, ou seja, temperatura  $< 35^{\circ}\text{C}$ . ou  $> 39^{\circ}\text{C}$ , sem relato de febre). Desse modo, a amostra final ficou constituída por 31 pacientes com DPOC e 19 controles. Não houve diferença entre os grupos em relação ao sexo, à idade e ao IMC. História de tabagismo foi constatada em todos os pacientes com DPOC. Quatro indivíduos do grupo controle tinham história de tabagismo, tendo abandonado o hábito em média há 39 anos, com carga tabagística entre 0,20 e 7,5 anos/maço. Hipertensão arterial foi relatada por 19 (61,3%) pacientes e 14 (73,7%) controles, sem diferença entre os grupos. Diabetes tipo II foi relatado por um paciente com DPOC e por dois controles. Três pacientes com DPOC relataram o uso de antidepressivos. Não houve diferença quanto ao uso diário de café entre os pacientes e os controles (TABELA 1).

Os pacientes com DPOC apresentaram escores mais elevados da qualidade do sono medida pelo IQSP ( $p < 0.001$ ), dos sintomas depressivos avaliados pelo BDI-II ( $p = 0.02$ ) e do grau de fadiga, investigada pela EGF ( $p < 0.001$ ). Não houve diferença entre os grupos quanto ao grau de sonolência avaliado pelo ESE, distribuição dos cronotipos investigados pelo MEQ e o risco de SAOS avaliado pelo questionário Berlim (TABELA 1). Má qualidade de sono (IQSP $>5$ ) foi mais comum nos pacientes com DPOC (N= 19; 61,3%) que nos controles (N= 3; 15,8%) ( $p = 0.002$ ). Não houve diferença quanto à presença de sonolência diurna excessiva (ESE $> 10$ ), identificada em cinco indivíduos do grupo DPOC (16,1%) e em dois controles (10,5%) ( $p = 0.58$ ). Fadiga (EGF $> 27$ ) foi mais frequente no grupo com DPOC (N= 14; 45,2%) que nos controles (N= 3; 15,8%) ( $p = 0.03$ ). Entre os pacientes com DPOC, seis (19,4%) foram classificados como definitivamente matutinos, 22 (71,0%) como moderadamente matutinos, dois (6,5%) foram classificados como indiferentes e um (3,2%)

como moderadamente vespertino (Figura 1). Os pacientes com DPOC apresentaram pior qualidade do sono em todos os domínios do IQSP, exceto na latência para o sono e no uso de medicamentos (Figura 2).

Tabela 1- Características demográficas e clínicas e escores das escalas de dispneia, qualidade de sono, sonolência diurna, sintomas depressivos, fadiga, matutividade/vespertividade e questionário de Berlim em 31 pacientes com DPOC e 19 controles.

	DPOC (N=31)	CONTROLE (N=19)	Valor de p
<b>Variáveis clínicas e demográficas</b>			
Sexo masculino, N (%)	17 (54,8)	12(63,2)	0.56 <sup>a</sup>
Idade em anos, média ±DP	66,3 ±6,5	63,6 ±5,4	0.09 <sup>b</sup>
IMC em kg/m <sup>2</sup> , média ±DP	25,1 ±4,6	26,5 ±3,8	0.27 <sup>c</sup>
Tabagismo em anos/maço, média ±DP	53,9 ±39,4	0,8 ±2,3	<0.001 <sup>b</sup>
Hipertensão, N (%)	19 (61,3)	14 (73,7)	0.37 <sup>a</sup>
Diabetes, N (%)	1(3,2)	2(10,5)	0.29 <sup>a</sup>
Uso antidepressivo, N (%)	3 (9,7)	0 (0)	0.16 <sup>a</sup>
Uso café, N (%)	25 (80,6)	18 (94,7)	0.16 <sup>a</sup>
<b>Escalas</b>			
MMRC, 0/1/2/3/4	2/10/8/8/3	NA	NA
Escore IQSP, média ±DP	7,4 ±4,3	3,3 ±2,8	<0.001 <sup>b</sup>
Escore ESE, média ±DP	6,3 ±4,6	5,4 ±3,3	0.46 <sup>c</sup>
Escore BDI-II, média ± DP	4,1 ±4,5	1,6 ±1,6	0.02 <sup>c</sup>
Escore EGF, média ±DP	30,3 ±13,3	14,9 ±8,1	<0.001 <sup>b</sup>
Escore MEQ, média ±DP	70,7 ±8,6	72,6 ±6,6	0.41 <sup>c</sup>
Berlim /Risco de SAOS, N (%)	8 (25,8)	7 (36,8)	0.41 <sup>a</sup>

Abreviaturas: DP= Desvio padrão; IMC= índice de massa corporal; MMRC = escala de dispneia modificada do *Medical Research Council*; IQSP = índice de qualidade do sono de Pittsburgh; ESE = escala de sonolência de Epworth; BDI-II= inventário de depressão de Beck; EGF = escala de gravidade de fadiga; MEQ= Questionário de matutividade vespertividade; SAOS= Síndrome da apneia obstrutiva do sono: NA= Não Aplicável

<sup>a</sup> Teste Qui quadrado; <sup>b</sup> Mann Whitney; <sup>c</sup> Teste t de Student

Figura 1- Distribuição de cronotipos entre 31 pacientes com DPOC e 19 controles.

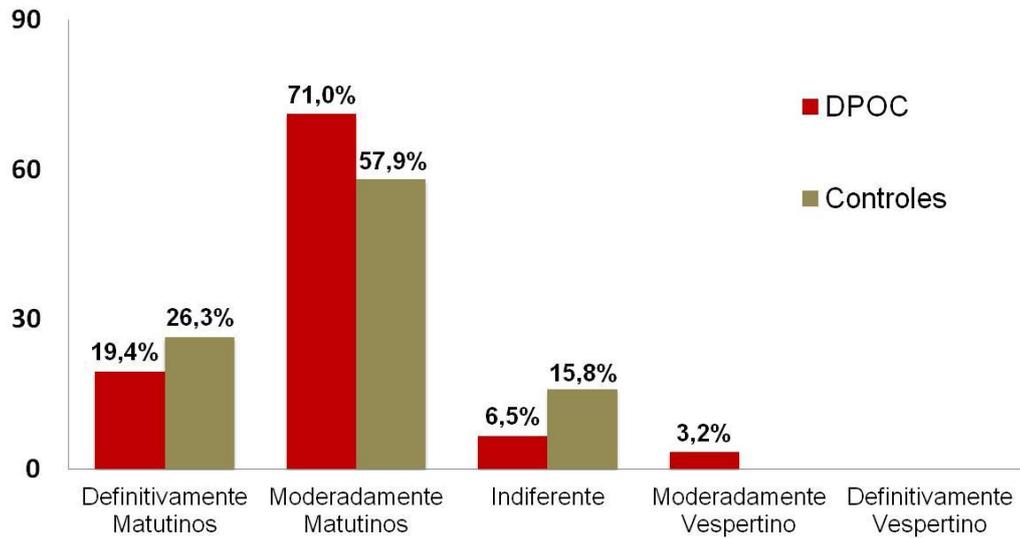
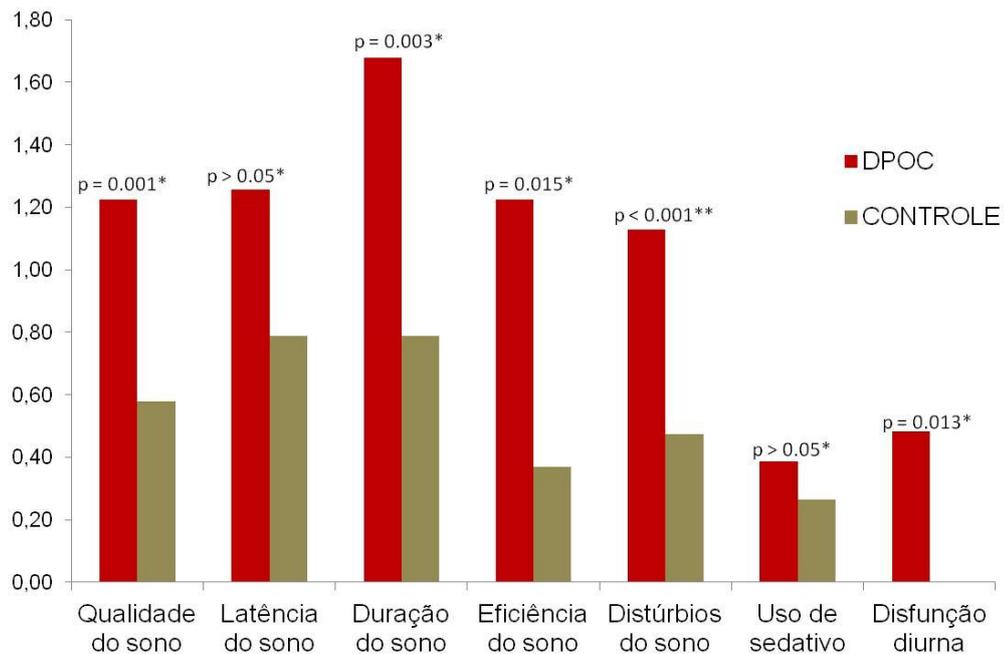


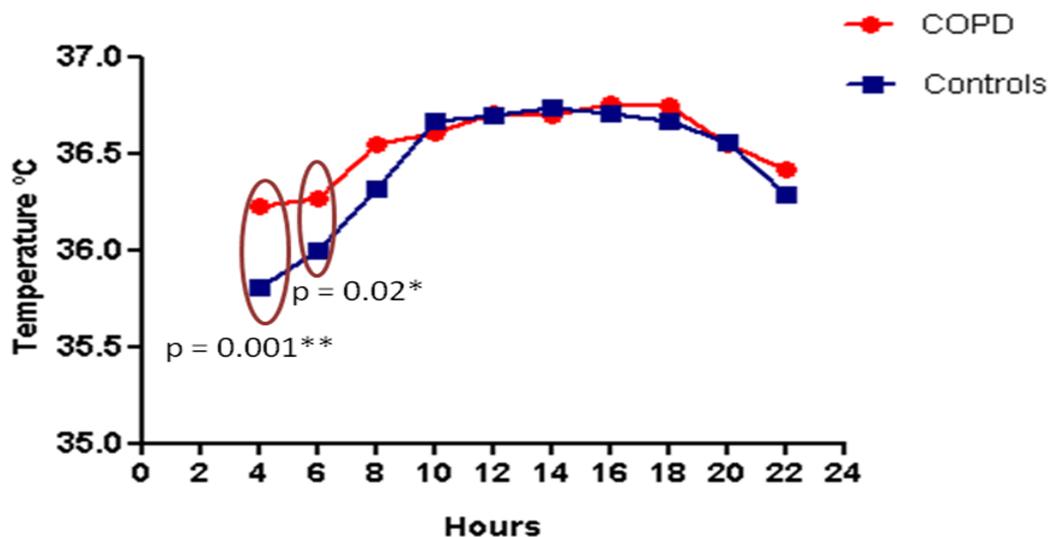
Figura 2- Escores médios de pontuação nos domínios do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh no grupo de pacientes com DPOC moderada a grave (N=31) comparados ao grupo controle (N=19). Observa-se pior desempenho dos pacientes em todos os domínios, exceto latência do sono e uso de sedativos.



\* Teste T Student \*\* Mann-Whitney

Na Figura 3, são apresentadas as curvas de variabilidade circadiana da temperatura oral média nos grupos DPOC e controle. Os dados dos pacientes com DPOC são referentes à média de dois dias de medida e os referentes aos indivíduos do grupo controle são de um único dia. No grupo com DPOC, a primeira leitura da temperatura (quatro horas) foi em média de 36,23°C, aumentando progressivamente até o horário de dez horas e mantendo-se estável, a partir de então, até as 18 horas, quando se observou um declínio progressivo até um valor médio de 36,42°C, às 22 horas. O valor médio numericamente mais elevado (36,76°C) ocorreu às 16 horas. No grupo controle, os valores médios de temperatura às quatro horas (35,81°C) e às seis horas (36,00°C) apresentaram-se menores que no grupo com DPOC ( $p=0.001$  e  $p=0.02$ , respectivamente), e essa diferença se manteve após ser controlada para o fator idade em ambos os horários ( $p=0.003$  e  $p=0.03$ , respectivamente). Observou-se diferença significativa na média da temperatura às 4 horas, entre o grupo com DPOC e o grupo controle no primeiro e segundo dia de medida (respectivamente,  $p=0.001$  e  $p=0.005$ ), assim como na média de temperatura às 6 horas entre os dois grupos no primeiro e segundo dia (respectivamente,  $p=0.049$  e  $p=0.03$ ). A partir das oito horas, as médias de temperatura permaneceram sem diferença significativa entre os grupos. O grupo controle atingiu o pico de temperatura às 14 horas. Os valores médios de temperatura no grupo de pacientes com DPOC apresentaram uma variação de 35,10 a 37,55°C, e no grupo controle de 35,00 a 37,60°C (TABELA 2).

Figura 3- A análise das curvas de médias de temperatura oral verificada a cada 2 horas, entre quatro e 22 horas (Teste de Mann-Whitney) no grupo de 31 pacientes com DPOC clinicamente estável (círculos) e no grupo com 19 controles (quadrados) mostra temperaturas mais elevadas às quatro e seis horas nos pacientes com DPOC.



\*\* $p<0.01$ , \* $p<0.05$ .

Tabela 2- Distribuição da temperatura oral medida a cada duas horas de quatro às 22 horas para 31 pacientes com DPOC (valores médios de dois dias de medida) e em 19 controles (valores obtidos em um único dia de medida).

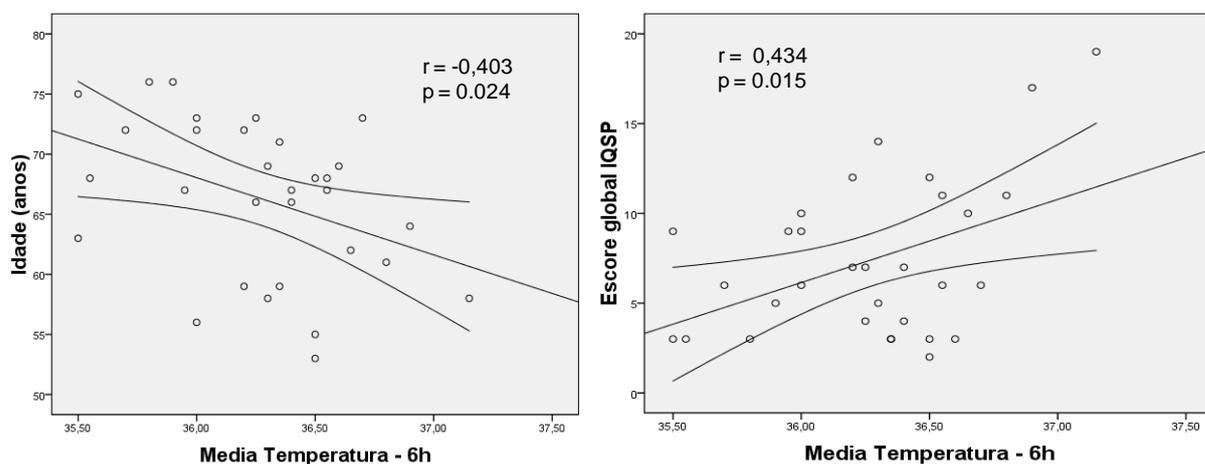
Temperatura	DPOC (N=31)			CONTROLE (N=19)		
	Média ±DP	Mínimo	Máximo	Média ±DP	Mínimo	Máximo
<b>4 horas</b>	36,23 ±0,37	<b>35,10</b>	36,80	35,81 ±0,44	<b>35,00</b>	36,60
<b>6 horas</b>	36,27 ±0,41	35,50	37,15	36,00 ±0,33	<b>35,00</b>	36,50
<b>8 horas</b>	36,55 ±0,45	35,40	37,40	36,32 ±0,49	35,10	37,10
<b>10 horas</b>	36,61 ±0,37	35,65	37,15	36,67 ±0,27	36,00	37,20
<b>12 horas</b>	36,71 ±0,38	35,65	37,25	36,70 ±0,29	36,00	37,40
<b>14 horas</b>	36,70 ±0,49	35,50	<b>37,55</b>	36,74 ±0,46	35,60	<b>37,60</b>
<b>16 horas</b>	36,76 ±0,47	35,50	37,45	36,71 ±0,34	36,10	37,30
<b>18 horas</b>	36,75 ±0,38	35,65	37,30	36,67 ±0,38	36,00	37,30
<b>20 horas</b>	36,55 ±0,46	35,25	37,25	36,56 ±0,28	36,00	36,90
<b>22 horas</b>	36,42 ±0,46	35,20	37,25	36,29 ±0,42	35,10	36,90

Valores expressos na forma de média ±desvio-padrão (DP) e valores mínimo e máximo.

Utilizando o método cosinor, foi ajustada curva de temperatura para 20 pacientes com DPOC (64,5%). Nestes indivíduos, observou-se amplitude média de 0,42°C e mesor médio de 36,50°C. A acrofase média ocorreu às 14 horas e 35 minutos. No grupo controle, a curva de temperatura foi ajustada em 12 indivíduos (63,2%), com amplitude média igual a 0,59°C e mesor médio de 36,98°C. O horário médio em que foi atingida a acrofase foi 15 horas e 10 minutos.

No grupo DPOC, a temperatura registrada às seis horas correlacionou-se negativamente com a idade ( $p=0.02$ ) e, positivamente, com os escores do IQSP global ( $p=0.015$ ). No grupo controle, estas correlações não foram evidenciadas (Figura 4).

Figura 4- Análise das correlações entre as temperaturas e as variáveis clínicas e de questionários no grupo DPOC mostrando correlação inversa entre a idade e a média da temperatura oral às 6 horas (direita) e correlação direta entre o escore global do índice de qualidade do sono de Pittsburgh (IQSP) e a média da temperatura oral às 6 horas (esquerda). Teste de Correlação de Pearson



#### 5.4 Discussão

Com base nos resultados apresentados sugerimos que é provável a existência de alterações no ritmo de temperatura corporal em pacientes com DPOC moderada a muito grave, clinicamente estável. Até onde temos conhecimento, não existem estudos prévios do ritmo de temperatura corporal neste grupo de indivíduos. A temperatura corporal central é considerada um bom marcador do componente endógeno do ritmo circadiano e pode ser usualmente aferida por medidas de temperatura do tímpano, retal ou oral (HOFSTRA & DE WEERD, 2008; MELLO *et al.*, 2008). A medida de temperatura oral é mais simples, não invasiva e de baixo custo, embora de difícil execução durante o sono (BARTLETT, 1996; WATERHOUSE *et al.*, 2005; AREAS *et al.*, 2006).

A análise pelo método cosinor permitiu ajuste de curva em 64,5% dos pacientes com DPOC, utilizando medidas de temperatura obtidas em dois dias consecutivos, o que poderia sugerir alteração acentuada da ritmicidade em cerca de um terço dos casos. Este valor, porém, foi numericamente semelhante ao percentual de ajuste nos controles, que realizaram apenas um dia de medida. A acrofase foi identificada mais cedo no grupo com DPOC, o que poderia indicar um avanço de fase dos pacientes em relação aos controles.

A partir da inspeção da curva sugerimos uma maior amplitude de variação de temperatura nos controles comparados aos pacientes com DPOC. Adicionalmente, no grupo

com DPOC a temperatura às quatro e seis horas em média foi mais elevada. Estes dados sugerem que, na DPOC, a temperatura durante a fase de sono não atinge valores mínimos tão baixos quanto em indivíduos sem a doença. Esta hipótese é corroborada pelo achado de uma amplitude de variação de temperatura numericamente menor nos pacientes com DPOC, de acordo com análise pelo método do cosinor. Acredita-se, de forma geral, que a amplitude de variação seja um indicador da robustez de um ritmo biológico (REFINETTI, 2010). É possível especular que este achado possa estar relacionado a uma provável alteração da secreção de melatonina na DPOC. Sabe-se que a melatonina está envolvida na regulação da temperatura. O principal centro de controle da temperatura encontra-se no hipotálamo, onde também há receptores para a melatonina (SEABRA & NETO, 2008). Estudo em idosos mostrou que uma dose única diária noturna de melatonina é capaz de estabilizar o ritmo da temperatura corporal. Estes dados corroboram efeito indireto da melatonina como agente hipotérmico (GUBIN *et al.*, 2006). A administração oral noturna de melatonina também melhora a qualidade do sono na DPOC, sugerindo que estes pacientes possuem alteração na secreção noturna deste hormônio (NUNES *et al.*, 2008). A melhora da qualidade do sono associada ao uso de melatonina poderia causar um efeito sobre o ritmo da temperatura produzindo uma queda mais marcada e prolongada (WEINERT, 2010). Baseados nesses dados, podemos especular que uma eventual redução da secreção noturna de melatonina na DPOC poderia levar a atenuação do declínio noturno da temperatura nestes indivíduos.

Os dados apresentados confirmam que a baixa qualidade do sono é um importante problema na DPOC (STEGE *et al.*, 2008; NUNES *et al.*, 2009; AGUSTI *et al.*, 2011). No presente estudo, foram identificadas alterações subjetivas na qualidade, duração, eficiência e distúrbios do sono, além das disfunções diurnas. Estudos baseados em avaliações subjetivas e objetivas do sono têm demonstrado alterações no sono nestes pacientes, embora as causas destes problemas não estejam adequadamente esclarecidas (SHILO *et al.*, 2000; SAARESRANTA *et al.*, 2005; NUNES *et al.*, 2009; SCHARF *et al.*, 2011). Sabe-se que alterações da ritmicidade circadiana podem afetar a qualidade do sono (ROEPKE & ANCOLI-ISRAEL, 2010). Nos nossos pacientes com DPOC, a qualidade do sono subjetiva avaliada pelo IQSP mostrou uma relação direta com a temperatura às seis horas. Sabe-se que os centros nervosos no hipotálamo envolvidos com o controle termorregulatório também participam dos mecanismos regulatórios do sono (ANDERSEN & BIITTENCOURT, 2008). Poderíamos imaginar que a pior qualidade do sono ocorre por influência da alta temperatura corporal e por uma menor variabilidade no ritmo de temperatura nestes pacientes.

Alternativamente, esta alteração no ritmo de temperatura corporal poderia ocorrer em consequência das alterações do sono.

De acordo com o presente estudo, a idade dos pacientes com DPOC está inversamente relacionada com a temperatura oral às 6 horas. Isto poderia sugerir que a fase de variação da temperatura nas 24 horas nos pacientes idosos seria maior que nos pacientes mais jovens. Em outras palavras, quanto maior a idade mais a curva de temperatura dos pacientes tenderia a se aproximar da curva dos controles. Uma explicação satisfatória para este achado deverá aguardar a realização de novos estudos. Foi descrito que, para a população geral, o ritmo da temperatura corporal central de 24 horas apresenta maior amplitude e menor valor médio nos idosos quando comparados aos jovens (GUBIN *et al.*, 2006). Paralelamente, a frequência e a gravidade das queixas de sono aumentam com a idade (BELLIA *et al.*, 2003). Foi proposto que a queda de temperatura nas extremidades, mais acentuada com a idade avançada, poderia levar os idosos a despertar mais cedo pela manhã (WEINERT, 2010). Problemas de sono em pessoas idosas poderiam ser secundários, pelo menos em parte, a uma termossensibilidade diminuída, que reduziria a capacidade de responder a ligeiros aumentos na temperatura no ambiente (RAYMANN & VAN SOMEREN, 2008). Recente estudo mostrou que na DPOC a idade relaciona-se também com uma menor duração do sono REM (MCSHARRY *et al.*, 2012).

A avaliação de matutuidade-vespertinidade mostrou predominância do cronotipo matutino tanto em pacientes com DPOC quanto nos controles. É bem definido que idade mais avançada está relacionada com o tipo matutino (PAINÉ *et al.*, 2006), o que poderia explicar este achado. Nenhuma correlação entre o cronotipo e medidas de temperatura foram evidenciados em nosso estudo, apesar de relatos na literatura de correlação entre o caráter matutuidade-vespertinidade e a temperatura corporal (DUFFY *et al.*, 1999; BAEHR *et al.*, 2000; BAILEY & HEITKEMPER, 2001; ROEMER *et al.*, 2003; GRIEFAHN & ROBENS, 2010).

A gravidade da fadiga e os sintomas depressivos foram mais comuns nos pacientes com DPOC comparados a controles, no presente estudo. O aumento da frequência de depressão (CAFARELLA *et al.*, 2012) e de fadiga é bem estabelecido na DPOC (BLINDERMAN *et al.*, 2009). A fadiga foi descrita por alguns autores como o mais prevalente sintoma após a dispneia (BLINDERMAN *et al.*, 2009) e a associação entre fadiga e a depressão tem sido repetidamente descrita na DPOC (BAGHAI-RAVARY *et al.*, 2009; LEWKO *et al.*, 2009; HANANIA *et al.*, 2011).

Este estudo apresenta limitações que merecem consideração. Em primeiro lugar, a comparabilidade das medidas de temperatura entre os pacientes e controles acha-se prejudicada, em parte, pelo fato de que a temperatura foi verificada nos controles em apenas um dia, ao contrário dos pacientes. Em segundo lugar, a medida de temperatura oral não pode ser realizada durante o sono, o que dificulta a análise da curva de ritmo circadiano da temperatura, embora sua execução seja simples e de baixo custo. Finalmente, é necessário considerar que a realização das medidas de temperatura pelos próprios participantes poderia estar associada a menor confiabilidade dos dados. Neste sentido, treinamento acerca da correta técnica de mensuração da temperatura foi realizado com todos os participantes do estudo. Além disso, foi realizada uma análise preliminar dos resultados e excluídos os casos em que as medidas foram consideradas discrepantes.

Em conclusão, pacientes com DPOC apresentam alterações do ritmo da temperatura corporal central que podem estar relacionadas às alterações do sono, comuns nesta doença. Investigações adicionais são necessárias a fim de caracterizar melhor as alterações da ritmicidade circadiana e suas repercussões clínicas na DPOC.

## **6 ESTUDO 3**

### **ESTUDO DESCRITIVO DO RITMO DE SECREÇÃO DE MELATONINA E DA SECREÇÃO MATINAL DE CORTISOL NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

#### **6.1 Objetivos**

Em pacientes com DPOC moderada e grave:

- 1) Descrever o ritmo de secreção de melatonina.
- 2) Investigar a concentração de cortisol plasmático matinal.
- 3) Investigar os fatores clínicos e as alterações do sono relacionadas ao padrão de secreção de melatonina.
- 4) Investigar os fatores clínicos e as alterações do sono relacionadas a concentração de cortisol matinal.

#### **6.2 Metodologia**

##### ***6.2.1 Delineamento e Local do Estudo***

O estudo teve caráter transversal e observacional envolvendo pacientes com DPOC clinicamente estável de grau moderado e grave, em acompanhamento regular do ambulatório de referência em DPOC do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, Brasil.

##### ***6.2.2 População do Estudo***

Pacientes com diagnóstico de DPOC moderada ou grave, que compareceram consecutivamente para consulta previamente agendada no ambulatório de referência, no período de janeiro a dezembro de 2009, foram convidados a tomar parte no estudo. Foram excluídos os portadores de comorbidades graves; aqueles com exacerbação da DPOC ou história de infecção do trato respiratório nas últimas quatro semanas; que tenham

hospitalizações recentes; submetidos à corticoterapia sistêmica nas últimas quatro semanas; em uso crônico de ansiolíticos, hipnóticos, betabloqueadores ou anticonvulsivantes; com diagnóstico prévio de distúrbio autoimune, *diabetes mellitus* ou doença hepática; grávidas ou lactantes; que trabalhem em turno noturno ou rodizante. A amostra final foi constituída de 11 pacientes.

### 6.2.3 Instrumentos e Medidas

Os dados demográficos, hábitos e comorbidades foram coletados usando um formulário especificamente elaborado para o estudo (ANEXO VI). A função pulmonar foi determinada por espirometria (Jaeger v4.31; Jaeger, Würzburg, Germany). Em todos os casos, as avaliações espirométricas foram realizadas entre 08 e 10 horas, de acordo com recomendação padronizada (PEREIRA & NEDER, 2002). O grau de dispneia foi avaliado pela escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (MMRC), uma escala ordinal baseada em diferentes níveis de atividade física que precipitam a dispneia (ANEXO II). Os escores variam de zero (dispneia somente aos exercícios intensos) a quatro (a dispneia impede a saída do domicílio ou apresenta dispneia ao vestir-se ou despir-se) (FERRIS, 1978). As comorbidades foram investigadas por meio do Índice de Comorbidades de Charlson (ICC) (ANEXO XII) (CHARLSON *et al.*, 1987).

As concentrações de melatonina no plasma foram determinadas usando *kit* de imunoenensaio específico disponível comercialmente (Melatonin ELISA GenWay, Califórnia-USA), de acordo com as instruções do fabricante. De forma resumida, este ensaio é baseado na competição entre a melatonina e um conjugado melatonina-biotinilado para um limitado número de sítios ligantes ao anticorpo específico para melatonina. A quantidade de antígeno biotinilado ligada ao anticorpo é inversamente proporcional à concentração da melatonina da amostra e o produto desta reação enzimática absorve intensamente a 405 nm. Os resultados foram expressos em pg/mL.

As concentrações matinais de cortisol foram determinadas através de *kit* comercial para dosagem de cortisol (Accu Bind Monobind INC, Califórnia-USA) no plasma de seres humanos, conforme as instruções do fabricante. De forma sucinta, este teste é baseado na reação competitiva entre o cortisol e um conjugado enzima-cortisol padrão com o anticorpo biotinilado monoclonal específico para o cortisol. A quantidade de enzima-antígeno ligada ao anticorpo é inversamente proporcional à concentração do cortisol da amostra. O produto desta reação enzimática absorve intensamente a 450 nm. Os resultados foram expressos em µg/dl.

O registro polissonográfico foi realizado sempre pelo mesmo técnico devidamente treinado. Foram registrados simultaneamente os seguintes parâmetros: eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma direito e esquerdo, eletromiograma mentoniano, eletromiograma tibial anterior direito, eletrocardiograma, fluxo aéreo buconasal (cânula e termístor), movimentos toracoabdominais, saturação da oxihemoglobina, ronco e posição no leito. Para o EEG, foi utilizado o sistema internacional 10-20 na colocação de eletrodos, com registro C3-A2, C4-A1 e O2-A1. Análise dos registros polissonográficos foi realizada pelo mesmo indivíduo de acordo com normas padronizadas (KUSHIDA *et al.*, 2005). Dessaturação noturna significativa foi considerada presente quando o tempo com SpO<sub>2</sub> menor que 90% for pelo menos 30% do tempo total de sono e/ou o valor mínimo de SpO<sub>2</sub> for menor que 85% durante o sono.

#### **6.2.4 Protocolo Clínico**

Inicialmente, cada participante foi submetido à espirometria pré e pós-BD. Em seguida, todos foram solicitados a comparecer dentro de um prazo de 7 a 14 dias ao Laboratório do Sono da Universidade Federal do Ceará para realização de polissonografia, aplicação de questionários e coleta de material para dosagens hormonais. Cada participante permaneceu no laboratório do sono desde as 17 horas até as 6 horas da manhã seguinte. Das 18 às 22 horas, os pacientes permaneceram em condições de baixa luminosidade (< 10 lux), mensuradas através de luxímetro (mod. LD 200 - Instrutherm) tendo sido permitida a realização de atividades consideradas tranquilas, tais como, assistir TV, ler ou telefonar. A partir de 21 horas e 30 minutos, foi realizada a montagem da polissonografia, sempre pelo mesmo técnico, devidamente treinado. O registro polissonográfico foi iniciado às 22 horas e, a partir de então, os pacientes permaneceram no leito, com luzes apagadas. Amostras de sangue foram coletadas através de um cateter previamente inserido na veia do antebraço, sendo esta via mantida com solução de 9,0 g de NaCl/L heparinizada. As coletas das amostras foram realizadas nos seguintes horários: 18, 19, 20, 21, 22, 23, 00, 2, 4 e 6 horas. Durante as coletas de sangue, a iluminação ambiente foi mantida em níveis mínimos (< 5 lux) (BENLOUCIF *et al.*, 2005). Após cada coleta, o material foi centrifugado e o plasma conservado a -70°C até a realização dos ensaios. A melatonina foi dosada nas amostras coletadas em todos os horários e o cortisol na amostra de 06 horas. Durante o período do estudo, os pacientes foram solicitados a permanecer deitados, com exceção de idas ao

banheiro ou períodos de alimentação. Os registros polissonográficos foram finalizados às 6 horas da manhã.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (N° 209-08) e consentimento livre e esclarecido foi obtido em todos os casos (ANEXO I).

### **6.3 Análise estatística**

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa *Statistical Package for Social Science VI7.0* [SPSS Inc, Chicago, IL, USA]. Os dados foram descritos na forma de média  $\pm$  desvio padrão, amplitude ou frequência (valores percentuais). Para as variáveis de concentrações de melatonina foi ainda descrito a mediana, percentil 25% e 75%. Teste de correlação de Pearson foi usado para avaliar a relação entre variáveis. As diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0.05$ .

### **6.4 Resultados**

Onze pacientes com DPOC moderada a grave compareceram para realização de polissonografia e coleta de material para dosagens hormonais. As características clínicas e demográficas para os 11 indivíduos estão descritas na Tabela 1. Através do índice de comorbidade de Charlson foi verificada presença de pelo menos uma outra patologia além da DPOC em seis (54,5%) pacientes. Todos os indivíduos faziam uso regular de beta-2 agonistas de longa ação (n=11). Outras medicações utilizadas incluíam anticolinérgico de longa ação (n=3), beta-2 agonista de curta ação (n=1), corticoide inalatório (n=3) e metilxantina (n=1). Todos os pacientes possuíam história de tabagismo e apenas um era fumante atual.

Tabela 1- Características demográficas e clínicas de 11 pacientes com DPOC.

	DPOC (N=11)	Valor Mínimo	Valor Máximo
<b>Variáveis clínicas e demográficas</b>			
Sexo masculino/feminino	7/4		
Idade em anos, média $\pm$ DP	64,4 $\pm$ 8,8	51	74
IMC kg/m <sup>2</sup> , média $\pm$ DP	25,78 $\pm$ 3,47	22,22	33,50
Tabagismo (anos/maço), média $\pm$ DP	42,27 $\pm$ 15,28	16,50	66,00
MMRC, 0/1/2/3/4	1/3/4/3/0		
Estádios DPOC, moderado/grave	6/5		
VEF1 % pós-Bd, média $\pm$ DP	52,24 $\pm$ 15,63	31,20	71,30
Escore ICC, média $\pm$ DP	1,9 $\pm$ 1,0	1	4

Abreviaturas: DP= Desvio padrão; IMC = índice de massa corporal; MMRC = escala de dispneia modificada do *Medical Research Council*; ICC= índice de comorbidade de Charlson.

Em apenas sete casos, foram realizadas as dosagens de melatonina. As análises das curvas de secreção obtidas nestes pacientes mostram grande variabilidade interindividual. Em média, o pico de secreção de melatonina (82,28  $\pm$ 49,4 pg/mL) ocorreu às 22 horas. Entretanto, dada a variabilidade mencionada, pode-se verificar que três casos apresentaram concentrações mais elevadas às 23 horas, e os demais alcançaram este maior valor em horários distintos, às 22 horas, à meia-noite, às duas horas e às quatro horas (Figura 1). Os valores da mediana, percentil 25% e 75% das concentrações de melatonina estão descritos na tabela 2.

Tabela 2- Descrição da mediana e valores de percentil 25% e 75% de secreção de Melatonina no plasma de 18 horas até 0 horas em intervalos de 1 hora e então a cada 2 horas até as 6 horas (N=7).

MLT plasmática (pg/mL)	Mediana	Percentil	
		25%	75%
18 horas	8,34	5,22	43,69
19 horas	11,65	7,95	46,82
20 horas	56,46	21,61	69,84
21 horas	68,63	26,49	102,85
22 horas	71,16	34,92	112,64
23 horas	70,83	38,90	103,74
00 horas	56,95	42,59	111,51
02 horas	63,91	50,44	102,35
04 horas	61,02	41,30	66,40
06 horas	36,12	21,09	47,25

Abreviatura: MLT= melatonina

A concentração plasmática média de cortisol no final do período de sono (6 horas) para o grupo de 11 pacientes foi de  $22,08 \pm 5,8$   $\mu\text{g/dl}$ , com valor mínimo de  $11,45$   $\mu\text{g/dl}$  e máximo de  $32,30$   $\mu\text{g/dl}$ .

Os resultados da avaliação objetiva do sono através de polissonografia estão descritos na tabela 3. Cinco (45,45%) pacientes apresentaram índice de apneia e hipopneia (IAH) maior ou igual a 15, compatível com o diagnóstico de SAOS. O IAH variou de 2,50 a 34,3 ( $12,0 \pm 10,4/h$ ). Seis pacientes (54,54%) apresentaram redução significativa da  $\text{SpO}_2$  durante o sono, conforme critérios descritos anteriormente.

Figura 1- Curvas individuais de secreção noturna de melatonina (MLT) em sete pacientes clinicamente estáveis com DPOC moderada a grave (A - G) e curva dos valores médios para os sete pacientes (H). As barras verticais representam o desvio padrão. Observa-se grande variabilidade na secreção de melatonina. Os pacientes A, B e C apresentaram IAH  $\geq 15$  (apneia moderada) e o paciente D exibiu IAH  $> 30$  (apneia grave).

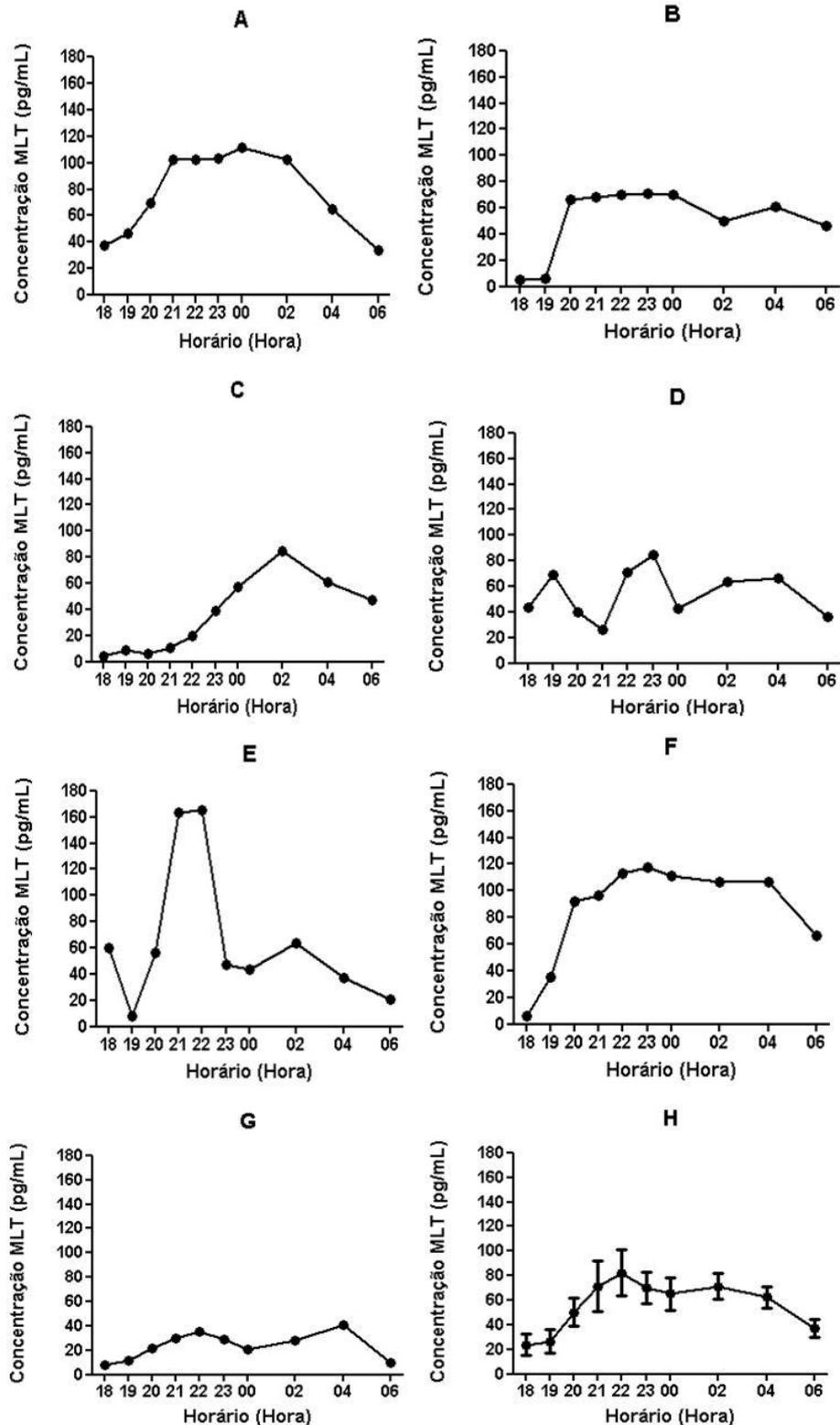


Tabela 3- Variáveis polissonográficas de 11 pacientes com DPOC moderada a grave.

Variáveis polissonográficas	DPOC (N=11)
Latência para o sono (min), média $\pm$ DP	14,3 $\pm$ 11,9
Latência para o sono REM (min), média $\pm$ DP	118,1 $\pm$ 86,3
TTS (min), média $\pm$ DP	364,1 $\pm$ 70,3
Eficiência do sono (TTS/PTS %), média $\pm$ DP	82,9 $\pm$ 11,6
Índice de despertares /h, média $\pm$ DP	16,3 $\pm$ 8,5
Sono NREM fase 3 e 4 (% TTS), , média $\pm$ DP	10,5 $\pm$ 5,7
Sono REM (% TTS), média $\pm$ DP	18,5 $\pm$ 5,8
IAH (valor/h), média $\pm$ DP	12,0 $\pm$ 10,4
SAOS, Sim/Não	5/6
SpO <sub>2</sub> basal (%), média $\pm$ DP	94,82 $\pm$ 2,27
SpO <sub>2</sub> mínima (%), média $\pm$ DP	81,45 $\pm$ 6,95
SpO <sub>2</sub> média (%), média $\pm$ DP	91,91 $\pm$ 2,21
Tempo SpO <sub>2</sub> < 90% (min), média $\pm$ DP	87,64 $\pm$ 130,00

Abreviaturas: DP= Desvio padrão; TTS = tempo total de sono; PTS=período total de sono; IAH= índice de apneia e hipopneia; SpO<sub>2</sub>= saturação periférica de oxigênio

As concentrações de melatonina às 21 horas e às 22 horas correlacionaram-se negativamente com a carga tabagística (respectivamente,  $p= 0.02$  e  $p= 0.02$ ). Foi identificada uma correlação direta entre a concentração de melatonina às 22 horas com o TTS ( $p= 0.05$ ) e da concentração de melatonina às 20 horas e às 23 horas com a eficiência do sono (respectivamente,  $p= 0.05$  e  $p= 0.04$ ). O cortisol secretado às 6 horas foi correlacionado negativamente com o índice de despertares ( $p= 0.04$ ) e positivamente com a carga tabagística ( $p= 0.008$ ). (TABELA 4)

Tabela 4- Correlações entre concentração de melatonina e cortisol e variáveis clínicas e arquitetura do sono.

	[MLT] 18h	[MLT] 19h	[MLT] 20h	[MLT] 21h	[MLT] 22h	[MLT] 23h	[MLT] 0h	[MLT] 2h	[MLT] 4h	[MLT] 6h	[Cortisol] 6h
Idade	r = -0,512 p = 0,24	r = 0,008 p = 0,99	r = -0,150 p = 0,75	r = -0,334 p = 0,46	r = -0,451 p = 0,31	r = 0,170 p = 0,72	r = 0,509 p = 0,24	r = 0,578 p = 0,17	r = 0,378 p = 0,40	r = 0,357 p = 0,43	r = 0,559 p = 0,07
IMC	r = 0,118 p = 0,80	r = 0,563 p = 0,19	r = 0,199 p = 0,67	r = -0,130 p = 0,78	r = -0,122 p = 0,79	r = 0,404 p = 0,37	r = 0,274 p = 0,55	r = 0,014 p = 0,98	r = 0,016 p = 0,97	r = -0,202 p = 0,66	r = -0,204 p = 0,55
Tabagismo anos/maço	r = -0,498 p = 0,25	r = 0,296 p = 0,52	r = -0,527 p = 0,22	<b>r = -0,846</b> <b>p = 0,02</b>	<b>r = -0,830</b> <b>p = 0,02</b>	r = -0,009 p = 0,98	r = -0,044 p = 0,92	r = 0,181 p = 0,70	r = 0,253 p = 0,58	r = 0,187 p = 0,69	<b>r = 0,746</b> <b>p = 0,008</b>
VEF1%	r = 0,730 p = 0,06	r = 0,454 p = 0,31	r = 0,092 p = 0,84	r = 0,347 p = 0,44	r = 0,456 p = 0,30	r = 0,042 p = 0,93	r = -0,255 p = 0,58	r = -0,174 p = 0,71	r = -0,310 p = 0,50	r = -0,636 p = 0,12	r = 0,025 p = 0,94
Latência p/ o sono	r = -0,652 p = 0,11	r = -0,449 p = 0,31	r = -0,508 p = 0,24	r = -0,561 p = 0,19	r = -0,705 p = 0,08	r = -0,563 p = 0,19	r = -0,443 p = 0,32	r = -0,615 p = 0,14	r = -0,292 p = 0,53	r = -0,396 p = 0,38	r = 0,080 p = 0,82
Latência p/ REM	r = -0,116 p = 0,80	r = -0,452 p = 0,31	r = -0,727 p = 0,06	r = -0,278 p = 0,55	r = -0,361 p = 0,43	r = -0,618 p = 0,14	r = -0,307 p = 0,50	r = 0,063 p = 0,89	r = -0,313 p = 0,49	r = -0,054 p = 0,91	r = 0,583 p = 0,06
TTS	r = 0,676 p = 0,10	r = 0,645 p = 0,12	r = 0,670 p = 0,10	r = 0,593 p = 0,16	<b>r = 0,761</b> <b>p = 0,05</b>	r = 0,737 p = 0,06	r = 0,519 p = 0,23	r = 0,606 p = 0,15	r = 0,388 p = 0,39	r = 0,329 p = 0,47	r = -0,405 p = 0,22
Eficiência Sono	r = 0,598 p = 0,16	r = 0,718 p = 0,07	<b>r = 0,749</b> <b>p = 0,05</b>	r = 0,579 p = 0,17	r = 0,735 p = 0,06	<b>r = 0,788</b> <b>p = 0,04</b>	r = 0,512 p = 0,24	r = 0,496 p = 0,26	r = 0,417 p = 0,35	r = 0,169 p = 0,72	r = -0,339 p = 0,31
Índice de despertares	r = -0,180 p = 0,70	r = -0,138 p = 0,77	r = 0,127 p = 0,79	r = -0,127 p = 0,79	r = -0,181 p = 0,70	r = 0,001 p = 0,99	r = -0,035 p = 0,94	r = -0,420 p = 0,35	r = -0,181 p = 0,70	r = -0,008 p = 0,99	<b>r = -0,612</b> <b>p = 0,04</b>
IAH	r = 0,104 p = 0,82	r = 0,575 p = 0,18	r = -0,187 p = 0,69	r = -0,513 p = 0,24	r = -0,368 p = 0,42	r = 0,204 p = 0,66	r = -0,034 p = 0,94	r = -0,017 p = 0,97	r = 0,060 p = 0,90	r = 0,150 p = 0,75	r = 0,061 p = 0,86

Abreviaturas: MLT= melatonina; IMC = índice de massa corporal; VEF1= volume expiratório forçado ao primeiro minuto; REM= Rapid Eye Movement; TTS= tempo total do sono; IAH= índice de apneia e hipopneia.

## 6.5 Discussão

No presente estudo, foi avaliado, em caráter original, o padrão de secreção de melatonina em pacientes com DPOC moderada e grave clinicamente estáveis. Os resultados apresentados mostram uma antecipação da concentração mais elevada de melatonina (entre 22 e 0 horas) na maioria dos casos estudados. Anteriormente, foi descrito que a melatonina, em indivíduos saudáveis, atinge concentração plasmática máxima entre duas e quatro horas da madrugada (ZAWILSKA *et al.*, 2009). Alguns pacientes apresentaram dois picos de secreção na curva noturna.

Em média, a concentração máxima de melatonina foi de 82,28 pg/mL, valor numericamente superior ao relatado para adultos de faixa etária semelhante, que se situa entre 60 e 70 pg/mL (ZAWILSKA *et al.*, 2009). Como esperado, a concentração mínima média de melatonina foi identificada às 18 horas (23,55 pg/mL), primeiro horário de coleta neste estudo. Sabe-se que o perfil de melatonina normal tem um nível de base fixa durante o dia, e à noite tem aumentos de sua secreção com variável amplitude, podendo ter um ou até mesmo dois picos durante a noite (VAN SOMEREN & NAGTEGAAL, 2007), sendo que o início de secreção costuma ser em torno de 21 a 22 horas (ZAWILSKA *et al.*, 2009).

As condições de iluminação que o paciente fica exposto durante coleta de material para dosagem de melatonina podem afetar a concentração endógena deste hormônio. Em nosso estudo, os pacientes permaneceram durante todo o período de coleta sob condições de luminosidade controlada (<10 lux), inferior, portanto, aos níveis recomendados de 50 lux (LEWY *et al.*, 1999). Os valores de concentração de melatonina podem ser modificados por diversas condições, tanto fisiológicas como patológicas, dentre as quais: idade, amaurose, insônia, depressão, doenças cardiovasculares, cirrose hepática, estágio final de doença renal crônica, tensão pré-menstrual, a postura, exercício, sono e privação de sono, uso de cafeína, uso de betabloqueadores, inibidores de prostaglandinas e antidepressivos (ZAWILSKA *et al.*, 2009). A maioria destes fatores foi controlada no presente estudo através dos critérios de seleção dos pacientes ou mesmo pelas condições de realização do estudo. Não foi possível limitar, no entanto, a idade avançada dos participantes, visto que pacientes com DPOC em geral apresentam idade superior a 40 anos (GOLD, 2011).

Neste estudo, a concentração média de cortisol plasmático medida pela manhã foi numericamente inferior ao valor médio encontrado em pacientes com DPOC por

Mkacher e colaboradores (2012). Aqueles investigadores descreveram valores significativamente maiores nos pacientes comparados a controles saudáveis (MKACHER *et al.*, 2012). Em contraste, Scalvini e colaboradores (1996) observaram concentração matinal de cortisol plasmático reduzida em pacientes com DPOC comparados a controles (SCALVINI *et al.*, 1996). O ritmo de cortisol normal é caracterizado por um pico pela manhã e o aumento do cortisol está relacionado ao despertar (WUST *et al.*, 2000). A idade pode interferir no ritmo de cortisol promovendo a antecipação da concentração diária mínima e máxima (VAN CAUTER *et al.*, 1996).

Os estudos polissonográficos analisados confirmam a presença de má qualidade do sono em pacientes com DPOC de grau moderado a grave clinicamente estáveis. As principais alterações observadas neste estudo foram frequência elevada de microdespertares e baixa eficiência do sono, além de prolongamento da latência para o sono REM, quando comparados a controles históricos (LANDOLT *et al.*, 1996; PARRINO *et al.*, 1998; NICOLAS *et al.*, 2001). Estes resultados estão de acordo com relatos prévios de sono fragmentado, com aumento da vigília durante a fase de sono e frequência elevada de despertares. Outros achados descritos anteriormente foram maior dificuldade de iniciar o sono, redução do tempo total de sono e redução do sono de ondas lentas (WYNNE *et al.*, 1979; CALVERLEY *et al.*, 1982; FLEETHAM *et al.*, 1982; CORMICK *et al.*, 1986; WEITZENBLUM & CHAOUAT, 2004; KRACHMAN *et al.*, 2005; SAARES RANTA *et al.*, 2005; VALIPOUR *et al.*, 2011).

As alterações do sono na DPOC são mais comumente secundárias a múltiplos fatores, incluindo hipóxia, dispneia, tosse noturna, uso de medicação, comorbidades e efeitos da idade. A hipoxemia noturna, secundária a uma combinação de baixa saturação basal de oxigênio, agravada por alterações da função muscular e do controle ventilatório, particularmente, durante o sono REM, tem sido apontada como fator central (BRAGHIROLI, 2002; WEITZENBLUM & CHAOUAT, 2004; KRACHMAN *et al.*, 2008). Baixa saturação noturna de oxigênio foi observada nos nossos pacientes. Por outro lado, alguns autores têm chamado a atenção para o fato de que uma proporção relativamente pequena dos pacientes com DPOC exibe dessaturação noturna significativa (LEWIS *et al.*, 2009). Nosso estudo de pacientes com DPOC utilizando actimetria, anteriormente descrito, sugere que a dispneia é um dos fatores mais importantes relacionados às alterações do sono nesse grupo.

Em nossos pacientes, a presença de SAOS (IAH  $\geq$  15/hora) foi identificada em 45,45%, frequência superior à relatada em indivíduos de faixa etária semelhante na

população geral. Um estudo multicêntrico encontrou IAH superior a 15 em 19 % dos indivíduos com idade entre 60 e 69 anos e em 21% com idade de 70 a 79 anos (YOUNG *et al.*, 2002). DPOC e SAOS são duas condições crônicas comuns e podem ocorrer conjuntamente, especialmente, em indivíduos de meia-idade e idosos do sexo masculino (WEITZENBLUM *et al.*, 2010). Esta associação tem sido comumente denominada "Síndrome Mista". Embora existam relatos anteriores de prevalências mais elevadas de SAOS em pacientes com DPOC quando comparados ao restante da população (LARSSON *et al.*, 2001), atualmente parece estabelecido que a frequência de SAOS em pacientes com DPOC é semelhante à da população geral (BEDNAREK *et al.*, 2005; WEITZENBLUM *et al.*, 2010). Estudo com quase seis mil participantes em que foi investigada a relação entre doença pulmonar obstrutiva de grau leve com a presença de apneia-hipopneia do sono identificou que 18,63% dos indivíduos sem doença pulmonar e 13,97% dos que apresentavam doença pulmonar obstrutiva leve apresentaram IAH superior a 15 (SANDERS *et al.*, 2003). Sabe-se que pacientes que apresentam SAOS e DPOC concomitante têm um risco aumentado de desenvolvimento de insuficiência respiratória e hipertensão pulmonar, quando comparados com pacientes com SAOS ou DPOC sozinho. Estes pacientes podem apresentar hipoxemia, hipercapnia, e hipertensão pulmonar mesmo na presença de obstrução leve a moderada (WEITZENBLUM *et al.*, 2010).

Entre os sete pacientes nos quais foi estudada a secreção de melatonina, quatro apresentavam apneia obstrutiva do sono. Essa associação poderia, pelo menos em parte, explicar a variabilidade observada no padrão de secreção deste hormônio. Estudo anterior avaliando a concentração de melatonina em indivíduos com apneia obstrutiva do sono sugere que estes pacientes têm um padrão de secreção anormal deste hormônio, que poderia estar parcialmente relacionado a alterações do padrão vigília-sono (HERNANDEZ *et al.*, 2007). Em contraste, recente estudo, avaliando a concentração de melatonina salivar, não observou diferença no horário de início de secreção de melatonina (DLMO) entre pacientes com apneia obstrutiva do sono e indivíduos saudáveis (PAPAIOANNOU *et al.*, 2012). Entzian e colaboradores (1996) investigaram o perfil de secreção plasmática de melatonina em pacientes com apneia obstrutiva do sono não evidenciando diferença na secreção deste hormônio em comparação aos controles saudáveis (ENTZIAN *et al.*, 1996). No presente estudo, não foi evidenciada correlação entre o índice de apneia e hipopneia e a concentração de melatonina em nenhum dos horários investigados.

A concentração de melatonina às 22 horas correlacionou-se diretamente com o TTS e a concentração às 20 horas e 23 horas, com a eficiência do sono. Estes resultados estão de acordo com o conceito atual de que a melatonina desempenha um papel importante na regulação do ritmo vigília-sono e pode ter atividade indutora do sono (SCHEER & CZEISLER, 2005).

A concentração de melatonina às 21 horas e 22 horas correlacionou-se negativamente com a carga tabagística. Foi relatado previamente que o cigarro induz o metabolismo hepático da melatonina exógena, via enzima CYP1A2, reduzindo sua concentração, embora este efeito não tenha sido observado sobre o metabolismo da melatonina endógena (URSING *et al.*, 2005). Deve ser ressaltado, entretanto, que a presente amostra foi composta majoritariamente por ex-fumantes e que o efeito indutor mencionado parece cessar após a interrupção do tabagismo (FABER & FUHR, 2004).

O índice de despertares correlacionou-se negativamente com a concentração de cortisol às 6 horas da manhã, em nossos pacientes. O cortisol é considerado um marcador estável de tempo circadiano (SELMAOUI & TOUITOU, 2003). Este hormônio apresenta uma ritmicidade com maior concentração pela manhã, no início das atividades diurnas, e gradual declínio à tarde e no período noturno (HAYES *et al.*, 2010). Privação de sono, sono superficial e despertares resultam na antecipação da elevação (“onset”) do pico de cortisol (CAUFRIEZ *et al.*, 2002; BUCKLEY & SCHATZBERG, 2005; HAUS & SMOLENSKY, 2006). No presente estudo, não foi demonstrada uma relação entre a gravidade da apneia, avaliada pelo índice de apneia e hipopneia, e a concentração de cortisol matinal. A literatura atualmente disponível é controversa e não existem evidências claras de uma associação entre a apneia obstrutiva do sono e alterações nas concentrações de cortisol (TOMFOHR *et al.*, 2012).

Nossos resultados mostram que a concentração de cortisol matinal correlaciona-se positivamente com a carga tabagística. Anteriormente, foi descrito que tabagistas apresentam concentrações matinais de cortisol plasmático elevadas em comparação a não fumantes, incluindo ex-tabagistas e indivíduos que nunca fumaram (BADRICK *et al.*, 2007). Entretanto, foi observado que a concentração de cortisol diário cai e se mantém baixa, voltando a níveis normais após a cessação do tabagismo (STEPTOE & USSHER, 2006). Como foi mencionado anteriormente no presente estudo, apenas um paciente era fumante atual. Nossos resultados não evidenciaram relação entre a função pulmonar e o cortisol. Estudo prévio refere presença de relação entre a concentração de cortisol matinal

com o declínio do VEF1 (SPARROW *et al.*, 1993). Investigações futuras são necessárias para elucidar melhor estes achados.

Em resumo, nossos dados confirmam a má qualidade do sono em pacientes com DPOC de grau moderado a grave, clinicamente estáveis, estudados por polissonografia. A associação com SAOS foi identificada em quase metade dos pacientes com DPOC. A curva de secreção noturna de melatonina nestes indivíduos é bastante variável, sendo difícil estabelecer um perfil de secreção típico. Níveis mais baixos de melatonina às 20, 22 e 23 horas correlacionam-se com piora dos parâmetros objetivos de qualidade de sono. Parece haver uma relação entre a concentração de cortisol e as alterações do sono na DPOC. Novos estudos são recomendados para avaliar mais adequadamente estas questões.

## 7 CONCLUSÕES

Em pacientes com DPOC clinicamente estável:

- A qualidade do sono avaliada objetivamente por actimetria no ambiente domiciliar revela aumento da latência do sono, da atividade durante a fase de sono e do tempo acordado após o início do sono, além de redução do tempo total de sono e da eficiência do sono.

- A dispneia é o principal fator associado às alterações do sono identificadas por actimetria.

- O ritmo de temperatura oral apresenta-se alterado, com temperaturas mais elevadas no início da manhã.

- A elevação da temperatura matinal (6 horas) associa-se à pior qualidade subjetiva do sono.

- A curva de secreção noturna de melatonina apresenta grande variabilidade individual.

- Concentrações mais baixas de melatonina às 20 e 23 horas associam-se a pior eficiência do sono e, concentrações baixas de melatonina às 22 horas estão associadas com redução do tempo total de sono.

- O aumento da frequência de microdespertares associa-se à queda da concentração de cortisol matinal, que pode estar associada a uma antecipação do pico de secreção.

## REFERÊNCIAS

ADAN, A.; NATALE, V. Gender differences in morningness-eveningness preference. **Chronobiol Int**, v. 19, n. 4, p. 709-20, Jul 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12182498> >.

AGUSTI, A. *et al.* Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. **Eur Respir Rev**, v. 20, n. 121, p. 183-94, Sep 1 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21881146> >.

AMBROSINO, N.; SIMONDS, A. The clinical management in extremely severe COPD. **Respir Med**, v. 101, n. 8, p. 1613-24, Aug 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383170> >.

ANCOLI-ISRAEL, S. *et al.* The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. **Sleep**, v. 26, n. 3, p. 342-92, May 1 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12749557> >.

ANDERSEN, M.; BIITTENCOURT, L. Fisiologia do Sono. In: TUFIK, S. (Ed.). **Medicina e biologia do sono**. Barueri, SP: Manole, 2008. cap. 5, p.48-58.

ARCHER, S. N. *et al.* A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. **Sleep**, v. 26, n. 4, p. 413-5, Jun 15 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12841365> >.

AREAS, R.; DUARTE, L.; MENNA-BARRETO, L. Comparative analysis of rhythmic parameters of the body temperature in humans measured with thermistors and digital thermometers. **Biological Rhythm Research**, v. 37, n. 5, p. 419 – 424, 2006.

ARGYROPOULOS, S. V. *et al.* Correlation of subjective and objective sleep measurements at different stages of the treatment of depression. **Psychiatry Res**, v. 120, n. 2, p. 179-90, Sep 30 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14527649> >.

ARMITAGE, R. *et al.* Rest-activity cycles in childhood and adolescent depression. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 43, n. 6, p. 761-9, Jun 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167093> >.

ATSOU, K.; CHOUAID, C.; HEJBLUM, G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. **BMC Med**, v. 9, p. 7, 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21244657> >.

BADRICK, E.; KIRSCHBAUM, C.; KUMARI, M. The relationship between smoking status and cortisol secretion. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, n. 3, p. 819-24, Mar 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179195> >.

BAEHR, E. K.; REVELLE, W.; EASTMAN, C. I. Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. **J Sleep Res**, v. 9, n. 2, p. 117-27, Jun 2000. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10849238> >.

BAGATIN, E.; JARDIM, J. R.; STIRBULOV, R. [Occupational chronic obstructive pulmonary disease]. **J Bras Pneumol**, v. 32 Suppl 2, p. S35-40, 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17273596> >.

BAGHAI-RAVARY, R. *et al.* Determinants and impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Med**, v. 103, n. 2, p. 216-23, Feb 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19027278> >.

BAILEY, S. L.; HEITKEMPER, M. M. Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: morningness-eveningness effects. **Chronobiol Int**, v. 18, n. 2, p. 249-61, Mar 2001. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11379665> >.

BAKKE, P. S. *et al.* Recommendations for epidemiological studies on COPD. **Eur Respir J**, v. 38, n. 6, p. 1261-77, Dec 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130763> >.

BARNES, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease. **N Engl J Med**, v. 343, n. 4, p. 269-80, Jul 27 2000. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10911010> >.

BARNES, P. J. Inhaled corticosteroids in COPD: a controversy. **Respiration**, v. 80, n. 2, p. 89-95, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20501985> >.

BARTLETT, E. M. Temperature measurement: why and how in intensive care. **Intensive Crit Care Nurs**, v. 12, n. 1, p. 50-4, Feb 1996. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8696025> >.

BECK, A. T.; STEER, R. A. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. **J Clin Psychol**, v. 40, n. 6, p. 1365-7, Nov 1984. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6511949> >.

BEDNAREK, M. *et al.* There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. **Respiration**, v. 72, n. 2, p. 142-9, Mar-Apr 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824523> >.

BELLIA, V. *et al.* Sleep disorders in the elderly with and without chronic airflow obstruction: the SARA study. **Sleep**, v. 26, n. 3, p. 318-23, May 1 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12749552> >.

BELUCHE, I. *et al.* Persistence of abnormal cortisol levels in elderly persons after recovery from major depression. **J Psychiatr Res**, v. 43, n. 8, p. 777-83, May 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054531> >.

BENEDITO-SILVA, A. A. *et al.* A self-assessment questionnaire for the determination of morningness-eveningness types in Brazil. **Prog Clin Biol Res**, v. 341B, p. 89-98, 1990. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2217379> >.

BENLOUCIF, S. *et al.* Measuring melatonin in humans. **J Clin Sleep Med**, v. 4, n. 1, p. 66-9, Feb 15 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18350967> >.

BENLOUCIF, S. *et al.* Stability of melatonin and temperature as circadian phase markers and their relation to sleep times in humans. **J Biol Rhythms**, v. 20, n. 2, p. 178-88, Apr 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15834114> >.

BERRA, B.; RIZZO, A. M. Melatonin: circadian rhythm regulator, chronobiotic, antioxidant and beyond. **Clin Dermatol**, v. 27, n. 2, p. 202-9, Mar-Apr 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19168001> >.

BERTOLAZI, A. N. *et al.* Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Med**, v. 12, n. 1, p. 70-5, Jan 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145786> >.

BERTOLAZI, A. N. *et al.* Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 9, p. 877-83, Sep 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820814> >.

BLINDERMAN, C. D. *et al.* Symptom distress and quality of life in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. **J Pain Symptom Manage**, v. 38, n. 1, p. 115-23, Jul 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232893> >.

BOOTH, S. *et al.* The use of oxygen in the palliation of breathlessness. A report of the expert working group of the Scientific Committee of the Association of Palliative Medicine. **Respir Med**, v. 98, n. 1, p. 66-77, Jan 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14959816> >.

BORBELY, A. A.; ACHERMANN, P. **Sleep homeostasis and models of sleep regulation.** In: KRYGER, M. H.; ROTH, T., *et al* (Ed.). **Principles and practice of sleep medicine.** . 4. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p.405-417.

BRAGHIROLI, A. Nocturnal desaturations in COPD: still an open question? **Sleep Breath**, v. 6, n. 1, p. 25-6, Mar 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11917261> >.

BRESLIN, E. *et al.* Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. **Chest**, v. 114, n. 4, p. 958-64, Oct 1998. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9792561> >.

BROWN, L. K. Sleep-related disorders and chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Care Clin N Am**, v. 4, n. 3, p. 493-512, Sep 1998. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9770263> >.

BUBENIK, G. A.; KONTUREK, S. J. Melatonin and aging: prospects for human treatment. **J Physiol Pharmacol**, v. 62, n. 1, p. 13-9, Feb 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21451205> >.

BUCKLEY, T. M.; SCHATZBERG, A. F. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 5, p. 3106-14, May 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728214> >.

BUIST, A. S. *et al.* International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. **Lancet**, v. 370, n. 9589, p. 741-50, Sep 1 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765523> >.

BUSCEMI, N. *et al.* Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. **BMJ**, v. 332, n. 7538, p. 385-93, Feb 18 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16473858> >.

BUYSSE, D. J. *et al.* The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Res**, v. 28, n. 2, p. 193-213, May 1989. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748771> >.

BUYSSE, D. J. *et al.* Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). **Sleep**, v. 14, n. 4, p. 331-8, Aug 1991. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1947597> >.

CAFARELLA, P. A. *et al.* Treatments for anxiety and depression in patients with COPD: a literature review. **Respirology**, Feb 6 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22309179> >.

CALOGIURI, G.; WEYDAHL, A.; CARANDENTE, F. Methodological Issues for Studying the Rest-Activity Cycle and Sleep Disturbances: A Chronobiological Approach Using Actigraphy Data. **Biol Res Nurs**, Aug 5 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821640> >.

CALVERLEY, P. M. *et al.* The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. **Am Rev Respir Dis**, v. 126, n. 2, p. 206-10, Aug 1982. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7103244> >.

CAMARGO, L. A.; PEREIRA, C. A. Dyspnea in COPD: beyond the modified Medical Research Council scale. **J Bras Pneumol**, v. 36, n. 5, p. 571-8, Oct 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21085822> >.

CAMPOS, F. L. *et al.* Melatonin improves sleep in asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 170, n. 9, p. 947-51, Nov 1 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306531> >.

CARPEN, J. D. *et al.* A silent polymorphism in the PER1 gene associates with extreme diurnal preference in humans. **J Hum Genet**, v. 51, n. 12, p. 1122-5, 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17051316> >.

CARSKADON, M. A.; DEMENT, W. C. Normal Human Sleep: An Overview. In: KRYGER, M. H.; ROTH, T., *et al* (Ed.). **Principles and practice of sleep medicine**. 4. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. cap. 2, p.13-23.

CASASOLA, G. G. *et al.* Cigarette smoking behavior and respiratory alterations during sleep in a healthy population. **Sleep Breath**, v. 6, n. 1, p. 19-24, Mar 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11917260> >.

CAUFRIEZ, A. *et al.* Immediate effects of an 8-h advance shift of the rest-activity cycle on 24-h profiles of cortisol. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 282, n. 5, p. E1147-53, May 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934681> >.

CAVE, A. C.; HURST, M. M. The use of long acting beta-agonists, alone or in combination with inhaled corticosteroids, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a risk-benefit analysis. **Pharmacol Ther**, v. 130, n. 2, p. 114-43, May 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21276815> >.

CELLI, B. R.; MACNEE, W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. **Eur Respir J**, v. 23, n. 6, p. 932-46, Jun 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15219010> >.

CHARLSON, M. E. *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronic Dis**, v. 40, n. 5, p. 373-83, 1987. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716> >.

CLINI, E. *et al.* The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. **Eur Respir J**, v. 20, n. 3, p. 529-38, Sep 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12358325> >.

COLLOP, N. Sleep and sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease. **Respiration**, v. 80, n. 1, p. 78-86, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19907140> >.

COMIJS, H. C. *et al.* The association between serum cortisol and cognitive decline in older persons. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 18, n. 1, p. 42-50, Jan 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20094017> >.

CONNAUGHTON, J. J. *et al.* Do sleep studies contribute to the management of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease? **Am Rev Respir Dis**, v. 138, n. 2, p. 341-4, Aug 1988. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3195833> >.

CORMICK, W. *et al.* Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. **Thorax**, v. 41, n. 11, p. 846-54, Nov 1986. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3824271> >.

CROWLEY, K. Sleep and sleep disorders in older adults. **Neuropsychol Rev**, v. 21, n. 1, p. 41-53, Mar 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21225347> >.

CUKIER, A. *et al.* The effect of bronchodilators and oxygen alone and in combination on self-paced exercise performance in stable COPD. **Respir Med**, v. 101, n. 4, p. 746-53, Apr 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17000096> >.

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

DAL NEGRO, R.; ROSSI, A.; CERVERI, I. The burden of COPD in Italy: results from the Confronting COPD survey. **Respir Med**, v. 97 Suppl C, p. S43-50, Mar 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12647942> >.

DE CASTRO-SILVA, C. *et al.* Melatonin improves sleep and reduces nitrite in the exhaled breath condensate in cystic fibrosis--a randomized, double-blind placebo-controlled study. **J Pineal Res**, v. 48, n. 1, p. 65-71, Jan 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025642> >.

DE MATOS CAVALCANTE, A. G. *et al.* Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **J Pineal Res**, Mar 19 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22507631> >.

DIBNER, C.; SCHIBLER, U.; ALBRECHT, U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. **Annu Rev Physiol**, v. 72, p. 517-49, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20148687> >.

DOUGLAS, N. J. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: KRYGER, M. H.;ROTH, T., *et al* (Ed.). **Principles and practice of sleep medicine**. 4. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. cap. 93, p.1122-1135.

DOURADO, V. Z. *et al*. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. **J Bras Pneumol**, v. 32, n. 2, p. 161-71, Mar-Apr 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17273586> >.

DUFFY, J. F. *et al*. Relationship of endogenous circadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people. **J Investig Med**, v. 47, n. 3, p. 141-50, Mar 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10198570> >.

ELKINGTON, H. *et al*. The healthcare needs of chronic obstructive pulmonary disease patients in the last year of life. **Palliat Med**, v. 19, n. 6, p. 485-91, Sep 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16218161> >.

ENTZIAN, P. *et al*. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 153, n. 3, p. 1080-6, Mar 1996. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8630548> >.

FABER, M. S.; FUHR, U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. **Clin Pharmacol Ther**, v. 76, n. 2, p. 178-84, Aug 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289794> >.

FABRICIUS, P. *et al*. Prevalence of COPD in Copenhagen. **Respir Med**, v. 105, n. 3, p. 410-7, Mar 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952174> >.

FEARY, J. R. *et al*. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. **Thorax**, v. 65, n. 11, p. 956-62, Nov 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20871122> >.

FERNANDES, P. A. *et al.* Effect of TNF-alpha on the melatonin synthetic pathway in the rat pineal gland: basis for a 'feedback' of the immune response on circadian timing. **J Pineal Res**, v. 41, n. 4, p. 344-50, Nov 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17014691> >.

FERRIS, B. G. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). **Am Rev Respir Dis**, v. 118, n. 6 Pt 2, p. 1-120, Dec 1978. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/742764> >.

FLEETHAM, J. *et al.* Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. **Am Rev Respir Dis**, v. 126, n. 3, p. 429-33, Sep 1982. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7125332> >.

FOLKARD, S. Our diurnal nature. **Br Med J (Clin Res Ed)**, v. 293, n. 6557, p. 1257-8, Nov 15 1986. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3096457> >.

GAU, F. Y. *et al.* Sleep-related predictors of quality of life in the elderly versus younger heart failure patients: a questionnaire survey. **Int J Nurs Stud**, v. 48, n. 4, p. 419-28, Apr 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696428> >.

GOLD. **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease**: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011.

GOLOMBEK, D. A.; ROSENSTEIN, R. E. Physiology of circadian entrainment. **Physiol Rev**, v. 90, n. 3, p. 1063-102, Jul 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664079> >.

GOMEZ-ABELLAN, P. *et al.* [Chronobiological aspects of obesity and metabolic syndrome]. **Endocrinol Nutr**, v. 59, n. 1, p. 50-61, Jan 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100640> >.

GORENSTEIN, C. *et al.* Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. **J Clin Psychol**, v. 55, n. 5, p. 553-62, May 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10392786> >.

GRIEFAHN, B.; ROBENS, S. Alterations of the cortisol quiescent period after experimental night work with enforced adaptation by bright light and its relation to morningness. **Eur J Appl Physiol**, v. 108, n. 4, p. 719-26, Mar 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19911191> >.

GUBIN, D. G. *et al.* The circadian body temperature rhythm in the elderly: effect of single daily melatonin dosing. **Chronobiol Int**, v. 23, n. 3, p. 639-58, 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753947> >.

GUMRAL, N. *et al.* Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods. **Cell Biochem Funct**, v. 27, n. 5, p. 276-83, Jul 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19475625> >.

GUS, M. *et al.* Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. **Am J Hypertens**, v. 21, n. 7, p. 832-5, Jul 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451807> >.

HAFFEN, E. [Measuring circadian rhythm]. **Encephale**, v. 35 Suppl 2, p. S63-7, Jan 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19268173> >.

HAIJRO, T. *et al.* A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. **Chest**, v. 116, n. 6, p. 1632-7, Dec 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10593787> >.

HALBERG, F. Chronobiology. **Annu Rev Physiol**, v. 31, p. 675-725, 1969. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4885778> >.

HALLIN, R. *et al.* Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Respir Med**, v. 101, n. 9, p. 1954-60, Sep 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532198> >.

HAN, M. K. *et al.* Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 176, n. 12, p. 1179-84, Dec 15 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17673696> >.

HANANIA, N. A. *et al.* Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 183, n. 5, p. 604-11, Mar 1 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20889909> >.

HAUS, E.; SMOLENSKY, M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. **Cancer Causes Control**, v. 17, n. 4, p. 489-500, May 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16596302> >.

HAYES, L. D.; BICKERSTAFF, G. F.; BAKER, J. S. Interactions of cortisol, testosterone, and resistance training: influence of circadian rhythms. **Chronobiol Int**, v. 27, n. 4, p. 675-705, Jun 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20560706> >.

HERNANDEZ, C. *et al.* Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP. **Eur Respir J**, v. 30, n. 3, p. 496-500, Sep 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17537771> >.

HOFSTRA, W. A.; DE WEERD, A. W. How to assess circadian rhythm in humans: a review of literature. **Epilepsy Behav**, v. 13, n. 3, p. 438-44, Oct 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18588999> >.

HOOPEER, R. *et al.* Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project. **Eur Respir J**, Dec 19 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22183479> >.

HORNE, J. A.; OSTBERG, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. **Int J Chronobiol**, v. 4, n. 2, p. 97-110, 1976. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1027738> >.

IBER, C. *et al.* **The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications**. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2007.

JAEHNE, A. *et al.* Effects of nicotine on sleep during consumption, withdrawal and replacement therapy. **Sleep Med Rev**, v. 13, n. 5, p. 363-77, Oct 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345124> >.

JAMES, B. D. *et al.* Total Daily Activity Measured With Actigraphy and Motor Function in Community-dwelling Older Persons With and Without Dementia. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, Sep 22 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946015> >.

JOHNS, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v. 14, n. 6, p. 540-5, Dec 1991. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1798888> >.

JOO, M. J. *et al.* Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in newly diagnosed COPD. **Respir Med**, v. 104, n. 2, p. 246-52, Feb 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879745> >.

KASHIKAR-ZUCK, S. *et al.* Actigraphy-based physical activity monitoring in adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. **J Pain**, v. 11, n. 9, p. 885-93, Sep 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20418183> >.

KERKHOF, G. A. Inter-individual differences in the human circadian system: a review. **Biol Psychol**, v. 20, n. 2, p. 83-112, Mar 1985. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3888298> >.

KOCH, B. C. *et al.* The effects of melatonin on sleep-wake rhythm of daytime haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, cross-over study (EMSCAP study). **Br J Clin Pharmacol**, v. 67, n. 1, p. 68-75, Jan 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076157> >.

KRACHMAN, S.; MINAI, O. A.; SCHARF, S. M. Sleep abnormalities and treatment in emphysema. **Proc Am Thorac Soc**, v. 5, n. 4, p. 536-42, May 1 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18453368> >.

KRACHMAN, S. L. *et al.* Effects of lung volume reduction surgery on sleep quality and nocturnal gas exchange in patients with severe emphysema. **Chest**, v. 128, n. 5, p. 3221-8, Nov 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304265> >.

KRAUCHI, K. The human sleep-wake cycle reconsidered from a thermoregulatory point of view. **Physiol Behav**, v. 90, n. 2-3, p. 236-45, Feb 28 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17049364> >.

KRAUCHI, K. *et al.* Thermoregulatory effects of melatonin in relation to sleepiness. **Chronobiol Int**, v. 23, n. 1-2, p. 475-84, 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687320> >.

KRAUCHI, K. *et al.* Challenging the sleep homeostat does not influence the thermoregulatory system in men: evidence from a nap vs. sleep-deprivation study. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 290, n. 4, p. R1052-61, Apr 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306164> >.

KRUPP, L. B. *et al.* The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. **Arch Neurol**, v. 46, n. 10, p. 1121-3, Oct 1989. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2803071> >.

KUSHIDA, C. A. *et al.* Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. **Sleep**, v. 28, n. 4, p. 499-521, Apr 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16171294> >.

KUTTY, K. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. **Curr Opin Pulm Med**, v. 10, n. 2, p. 104-12, Mar 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15021179> >.

KUYUCU, T. *et al.* A cross-sectional observational study to investigate daily symptom variability, effects of symptom on morning activities and therapeutic expectations of patients and physicians in COPD-SUNRISE study. **Tuberk Toraks**, v. 59, n. 4, p. 328-39, 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22233302> >.

LANKEN, P. N. *et al.* An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 177, n. 8, p. 912-27, Apr 15 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390964> >.

LARSSON, L. G. *et al.* Obstructive sleep apnoea syndrome is common in subjects with chronic bronchitis. Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden studies. **Respiration**, v. 68, n. 3, p. 250-5, 2001. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11416244> >.

LAURIN, C. *et al.* Sex differences in the prevalence of psychiatric disorders and psychological distress in patients with COPD. **Chest**, v. 132, n. 1, p. 148-55, Jul 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505033> >.

LEWIS, C. A. *et al.* Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. **Thorax**, v. 64, n. 2, p. 133-8, Feb 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390630> >.

LEWKO, A.; BIDGOOD, P. L.; GARROD, R. Evaluation of psychological and physiological predictors of fatigue in patients with COPD. **BMC Pulm Med**, v. 9, p. 47, 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845947> >.

LEWY, A. J. The dim light melatonin onset, melatonin assays and biological rhythm research in humans. **Biol Signals Recept**, v. 8, n. 1-2, p. 79-83, Jan-Apr 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10085467> >.

LEWY, A. J.; CUTLER, N. L.; SACK, R. L. The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. **J Biol Rhythms**, v. 14, n. 3, p. 227-36, Jun 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10452335> >.

LITTLE, S. A. *et al.* Predictors of nocturnal oxygen desaturation in patients with COPD. **Respir Med**, v. 93, n. 3, p. 202-7, Mar 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10464879> >.

LOKE, Y. K.; KWOK, C. S.; SINGH, S. Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD. **Eur Respir J**, v. 35, n. 5, p. 1003-21, May 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926743> >.

LONG, A. C.; PALERMO, T. M.; MANEES, A. M. Brief report: using actigraphy to compare physical activity levels in adolescents with chronic pain and healthy adolescents. **J Pediatr Psychol**, v. 33, n. 6, p. 660-5, Jul 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180253> >.

LOPEZ VARELA, M. V. *et al.* [Treatment of chronic obstructive pulmonary disease in 5 Latin American cities: the PLATINO study]. **Arch Bronconeumol**, v. 44, n. 2, p. 58-64, Feb 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18361870> >.

MANNINO, D. M.; BUIST, A. S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. **Lancet**, v. 370, n. 9589, p. 765-73, Sep 1 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765526> >.

MARIN, J. M. *et al.* Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 182, n. 3, p. 325-31, Aug 1 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378728> >.

MARTIN, R. J. *et al.* Effect of ipratropium bromide treatment on oxygen saturation and sleep quality in COPD. **Chest**, v. 115, n. 5, p. 1338-45, May 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334150> >.

MASA, J. F. *et al.* [Costs of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. Estimation from a population-based study]. **Arch Bronconeumol**, v. 40, n. 2, p. 72-9, Feb 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14746730> >.

MATHERS, C. D.; BOERMA, T.; MA FAT, D. Global and regional causes of death. **Br Med Bull**, v. 92, p. 7-32, 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19776034> >.

MCEVOY, R. D. *et al.* Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. **Thorax**, v. 64, n. 7, p. 561-6, Jul 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213769> >.

MCKEON, J. L.; MURREE-ALLEN, K.; SAUNDERS, N. A. Prediction of oxygenation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease. **Thorax**, v. 43, n. 4, p. 312-7, Apr 1988. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3406918> >.

MCNICHOLAS, W. T. *et al.* Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. **Eur Respir J**, v. 23, n. 6, p. 825-31, Jun 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15218993> >.

MCSHARRY, D. G. *et al.* Sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. **Respirology**, Jul 4 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22758620> >.

MEDEIROS, C. A. *et al.* Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. **J Neurol**, v. 254, n. 4, p. 459-64, Apr 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404779> >.

MELLO, M.; MINATI, A.; SANTANA, M. Influência dos Ritmos Biológicos no Desempenho Físico. In: TUFIK, S. (Ed.). **Medicina e biologia do sono**. Barueri, SP: Manole, 2008. cap. 11, p.117-129.

MENEZES, A. M. *et al.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in Sao Paulo, Brazil. **Cad Saude Publica**, v. 21, n. 5, p. 1565-73, Sep-Oct 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16158163> >.

MENEZES, A. M. *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. **Lancet**, v. 366, n. 9500, p. 1875-81, Nov 26 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310554> >.

MKACHER, W. *et al.* Effect of rehabilitation program on GH/IGF-1/IGF-BP3 axis and Testosterone/Cortisol ratio in patients with COPD and in healthy subjects. **International Journal of Therapies and Rehabilitation Research**, v. 1, n. 2, p. 19-28, 2012.

NADEEM, N. J.; TAYLOR, S. J.; ELDRIDGE, S. M. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD--a systematic review and comment on trial methodology. **Respir Res**, v. 12, p. 107, 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21838890> >.

NASCIMENTO, O. A. *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease is underdiagnosed and undertreated in Sao Paulo (Brazil): results of the PLATINO study. **Braz J Med Biol Res**, v. 40, n. 7, p. 887-95, Jul 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17653440> >.

NEIKRUG, A. B.; ANCOLI-ISRAEL, S. Sleep disorders in the older adult - a mini-review. **Gerontology**, v. 56, n. 2, p. 181-9, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738366> >.

NETZER, N. C. *et al.* Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. **Ann Intern Med**, v. 131, n. 7, p. 485-91, Oct 5 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10507956> >.

NICI, L. *et al.* American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 173, n. 12, p. 1390-413, Jun 15 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760357> >.

NIEWOEHNER, D. E. Clinical practice. Outpatient management of severe COPD. **N Engl J Med**, v. 362, n. 15, p. 1407-16, Apr 15 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393177> >.

NISHIMURA, K. *et al.* Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. **Chest**, v. 121, n. 5, p. 1434-40, May 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12006425> >.

NUNES, D. M. *et al.* Actigraphic assessment of sleep in chronic obstructive pulmonary disease. **Sleep Breath**, Feb 16 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22351160> >.

NUNES, D. M. *et al.* Impaired sleep reduces quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. **Lung**, v. 187, n. 3, p. 159-63, May-Jun 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19399553> >.

NUNES, D. M. *et al.* Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. **Braz J Med Biol Res**, v. 41, n. 10, p. 926-31, Oct 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19030713> >.

O'DONOGHUE, F. J. *et al.* Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. **Eur Respir J**, v. 21, n. 6, p. 977-84, Jun 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12797491> >.

OHAYON, M. M. *et al.* Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. **Sleep**, v. 27, n. 7, p. 1255-73, Nov 1 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15586779> >.

OLBRICH, D.; DITTMAR, M. Older poor-sleeping women display a smaller evening increase in melatonin secretion and lower values of melatonin and core body temperature than good sleepers. **Chronobiol Int**, v. 28, n. 8, p. 681-9, Oct 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929299> >.

PADDISON, J. S. *et al.* Fatigue in COPD: association with Functional Status and Hospitalisations. **Eur Respir J**, Jun 14 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22700837> >.

PAINÉ, S. J.; GANDER, P. H.; TRAVIER, N. The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30-49 years). **J Biol Rhythms**, v. 21, n. 1, p. 68-76, Feb 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461986> >.

PANDA, S.; HOGENESCH, J. B.; KAY, S. A. Circadian rhythms from flies to human. **Nature**, v. 417, n. 6886, p. 329-35, May 16 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12015613> >.

PANDI-PERUMAL, S. R. *et al.* Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications. **CNS Drugs**, v. 21, n. 12, p. 995-1018, 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18020480> >.

PAPAIIOANNOU, I. *et al.* Melatonin concentration as a marker of the circadian phase in patients with obstructive sleep apnoea. **Sleep Med**, v. 13, n. 2, p. 167-71, Feb 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22206710> >.

PEREIRA, C. A.; NEDER, J. A. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. **J Bras Pneumol**, v. 28, n. Supl. 3, 2002.

PEREIRA, D. S. *et al.* Association of the length polymorphism in the human Per3 gene with the delayed sleep-phase syndrome: does latitude have an influence upon it? **Sleep**, v. 28, n. 1, p. 29-32, Jan 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15700718> >.

PEVET, P. *et al.* Melatonin in the multi-oscillatory mammalian circadian world. **Chronobiol Int**, v. 23, n. 1-2, p. 39-51, 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687278> >.

PHILLIPS, B. A.; COOPER, K. R.; BURKE, T. V. The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease. **Chest**, v. 91, n. 1, p. 29-32, Jan 1987. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3792081> >.

PINTO, L. R., JR.; DA SILVA, R. S. Polissonografia normal e nos principais distúrbios de sono. In: TUFIK, S. (Ed.). **Medicina e biologia do sono**. Barueri, SP: Manole, 2008. cap. 15, p.161-180.

PINTO, R. A. *et al.* Assessment of the burden of caregiving for patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Med**, v. 101, n. 11, p. 2402-8, Nov 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17624751> >.

POULAIN, M. *et al.* The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. **CMAJ**, v. 174, n. 9, p. 1293-9, Apr 25 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636330> >.

QASEEM, A. *et al.* Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. **Ann Intern Med**, v. 155, n. 3, p. 179-91, Aug 2 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810710> >.

RABE, K. F. *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 176, n. 6, p. 532-55, Sep 15 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507545> >.

RAGUSO, C. A.; LUTHY, C. Nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease: role of hypoxia. **Nutrition**, v. 27, n. 2, p. 138-43, Feb 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145207> >.

REFINETTI, R. The circadian rhythm of body temperature. **Front Biosci**, v. 15, p. 564-94, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20036834> >.

REINBERG, A.; SMOLENSKY, M. Chronobiology and thermoregulation. **Pharmacol Ther**, v. 22, n. 3, p. 425-64, 1983. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6318236> >.

REITER, R. J. *et al.* The photoperiod, circadian regulation and chronodisruption: the requisite interplay between the suprachiasmatic nuclei and the pineal and gut melatonin. **J Physiol Pharmacol**, v. 62, n. 3, p. 269-74, Jun 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893686> >.

REPPERT, S. M.; WEAVER, D. R. Coordination of circadian timing in mammals. **Nature**, v. 418, n. 6901, p. 935-41, Aug 29 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12198538> >.

RIOS, E. R. *et al.* Melatonin: pharmacological aspects and clinical trends. **Int J Neurosci**, v. 120, n. 9, p. 583-90, Sep 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707632> >.

ROCHE, N.; HUCHON, G. [Treatment of COPD]. **Rev Prat**, v. 61, n. 6, p. 775-80, Jun 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21826920> >.

ROCKER, G. *et al.* Palliation of dyspnoea in advanced COPD: revisiting a role for opioids. **Thorax**, v. 64, n. 10, p. 910-5, Oct 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786716> >.

RODRIGO, G. J.; CASTRO-RODRIGUEZ, J. A.; PLAZA, V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. **Chest**, v. 136, n. 4, p. 1029-38, Oct 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19633090> >.

ROEMER, H. C. *et al.* The reliability of melatonin synthesis as an indicator of the individual circadian phase position. **Mil Med**, v. 168, n. 8, p. 674-8, Aug 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12943046> >.

ROENNEBERG, T. *et al.* Epidemiology of the human circadian clock. **Sleep Med Rev**, v. 11, n. 6, p. 429-38, Dec 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936039> >.

ROENNEBERG, T.; WIRZ-JUSTICE, A.; MERROW, M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. **J Biol Rhythms**, v. 18, n. 1, p. 80-90, Feb 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12568247> >.

ROEPKE, S. K.; ANCOLI-ISRAEL, S. Sleep disorders in the elderly. **Indian J Med Res**, v. 131, p. 302-10, Feb 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308755> >.

RYCROFT, C. E. *et al.* Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**, v. 7, p. 457-94, 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22927753> >.

SAARESANTA, T. *et al.* Sleep quality, daytime sleepiness and fasting insulin levels in women with chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Med**, v. 99, n. 7, p. 856-63, Jul 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939247> >.

SACK, R. L. *et al.* Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. An American Academy of Sleep Medicine review. **Sleep**, v. 30, n. 11, p. 1460-83, Nov 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18041480> >.

SADEH, A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. **Sleep Med Rev**, v. 15, n. 4, p. 259-67, Aug 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21237680> >.

SADEH, A.; ACEBO, C. The role of actigraphy in sleep medicine. **Sleep Med Rev**, v. 6, n. 2, p. 113-24, Apr 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531147> >.

SANDERS, M. H. *et al.* Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 167, n. 1, p. 7-14, Jan 1 2003. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12502472>.

SCALVINI, S. *et al.* Plasma hormone levels and haemodynamics in patients with chronic obstructive lung disease. **Monaldi Arch Chest Dis**, v. 51, n. 5, p. 380-6, Oct 1996. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9009625> >.

SCHARF, S. M. *et al.* Sleep quality predicts quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**, v. 6, p. 1-12, 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21311688> >.

SCHEER, F. A.; BUIJS, R. M. Light affects morning salivary cortisol in humans. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, n. 9, p. 3395-8, Sep 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10487717> >.

SCHEER, F. A.; CZEISLER, C. A. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. **Sleep Med Rev**, v. 9, n. 1, p. 5-9, Feb 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15649734> >.

SCHIRNHOFER, L. *et al.* COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. **Chest**, v. 131, n. 1, p. 29-36, Jan 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218553> >.

SCHULZ, P.; STEIMER, T. Neurobiology of circadian systems. **CNS Drugs**, v. 23 Suppl 2, p. 3-13, 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19708721> >.

SEABRA, M. L. *et al.* Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. **J Pineal Res**, v. 29, n. 4, p. 193-200, Nov 2000. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11068941> >.

SEABRA, M. L. V.; NETO, J. C. Melatonina e sono. In: TUFIK, S. (Ed.). **Medicina e biologia do sono**. Barueri, SP: Manole, 2008. cap. 12, p.130-138.

SELMAOUI, B.; TOUITOU, Y. Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects: a study of three different 24-h cycles over six weeks. **Life Sci**, v. 73, n. 26, p. 3339-49, Nov 14 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14572876> >.

SHILO, L. *et al.* Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. **Chronobiol Int**, v. 17, n. 1, p. 71-6, Jan 2000. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10672435> >.

SILVA, A. *et al.* Gender and age differences in polysomnography findings and sleep complaints of patients referred to a sleep laboratory. **Braz J Med Biol Res**, v. 41, n. 12, p. 1067-75, Dec 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148368> >.

SIMÕES, A. L.; DE MARTINO, M. M. [Circadian variability at oral, tympanic and axillary temperature in hospitalized adults]. **Rev Esc Enferm USP**, v. 41, n. 3, p. 485-91, Sep 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17977387> >.

SINGH, S.; AMIN, A. V.; LOKE, Y. K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. **Arch Intern Med**, v. 169, n. 3, p. 219-29, Feb 9 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204211> >.

SMITH, C. S.; REILLY, C.; MIDKIFF, K. Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. **J Appl Psychol**, v. 74, n. 5, p. 728-38, Oct 1989. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2793773> >.

SMITH, K. A.; SCHOEN, M. W.; CZEISLER, C. A. Adaptation of human pineal melatonin suppression by recent photic history. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 7, p. 3610-4, Jul 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15240654> >.

SOUSA, C. A. *et al.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and risk factors in Sao Paulo, Brazil, 2008-2009. **Rev Saude Publica**, v. 45, n. 5, p. 887-96, Oct 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21808830> >.

SPARROW, D. *et al.* A longitudinal study of plasma cortisol concentration and pulmonary function decline in men. The Normative Aging Study. **Am Rev Respir Dis**, v. 147, n. 6 Pt 1, p. 1345-8, Jun 1993. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8503543> >.

Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 152, n. 3, p. 1107-36, Sep 1995. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7663792> >.

STEGE, G. *et al.* Sleep, hypnotics and chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Med**, v. 102, n. 6, p. 801-14, Jun 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314322> >.

STEPTOE, A.; USSHER, M. Smoking, cortisol and nicotine. **Int J Psychophysiol**, v. 59, n. 3, p. 228-35, Mar 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337291> >.

TAILLARD, J. *et al.* Validation of Horne and Ostberg morningness-eveningness questionnaire in a middle-aged population of French workers. **J Biol Rhythms**, v. 19, n. 1, p. 76-86, Feb 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14964706> >.

TAKABATAKE, N. *et al.* A novel pathophysiologic phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate

variability. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 163, n. 6, p. 1314-9, May 2001. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371394> >.

TOGEIRO, S. M.; SMITH, A. K. [Diagnostics methods for sleep disorders]. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 27 Suppl 1, p. 8-15, May 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16082449> >.

TOMFOHR, L. M.; EDWARDS, K. M.; DIMSDALE, J. E. Is obstructive sleep apnea associated with cortisol levels? A systematic review of the research evidence. **Sleep Med Rev**, v. 16, n. 3, p. 243-9, Jun 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803621> >.

TOUITOU, Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance. **Exp Gerontol**, v. 36, n. 7, p. 1083-100, Jul 2001. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11404053> >.

URSING, C. *et al.* Influence of cigarette smoking on melatonin levels in man. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 61, n. 3, p. 197-201, May 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824912> >.

VALIPOUR, A. *et al.* Sleep profile and symptoms of sleep disorders in patients with stable mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. **Sleep Med**, v. 12, n. 4, p. 367-72, Apr 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388878> >.

VAN CAUTER, E.; LEPROULT, R.; KUPFER, D. J. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 81, n. 7, p. 2468-73, Jul 1996. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8675562> >.

VAN MANEN, J. G. *et al.* Added value of co-morbidity in predicting health-related quality of life in COPD patients. **Respir Med**, v. 95, n. 6, p. 496-504, Jun 2001. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11421508> >.

VAN SOMEREN, E. J. Thermoregulation as a sleep signaling system. **Sleep Med Rev**, v. 8, n. 4, p. 327; author reply 327-8, Aug 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15233959> >.

VAN SOMEREN, E. J.; NAGTEGAAL, E. Improving melatonin circadian phase estimates. **Sleep Med**, v. 8, n. 6, p. 590-601, Sep 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493871> >.

VAN SOMEREN, E. J.; RIEMERSMA-VAN DER LEK, R. F. Live to the rhythm, slave to the rhythm. **Sleep Med Rev**, v. 11, n. 6, p. 465-84, Dec 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18021942> >.

VANFLETEREN, L. E. *et al.* The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Maastricht, the Netherlands. **Respir Med**, Feb 18 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22349067> >.

VGONTZAS, A. N. *et al.* Validity and clinical utility of sleep laboratory criteria for insomnia. **Int J Neurosci**, v. 77, n. 1-2, p. 11-21, Jul 1994. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7989156> >.

VGONTZAS, A. N. *et al.* Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, n. 8, p. 3787-94, Aug 2001. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502812> >.

VOLKERS, A. C. *et al.* Motor activity and autonomic cardiac functioning in major depressive disorder. **J Affect Disord**, v. 76, n. 1-3, p. 23-30, Sep 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12943930> >.

VORRINK, S. N. *et al.* Level of daily physical activity in individuals with COPD compared with healthy controls. **Respir Res**, v. 12, p. 33, 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21426563> >.

VOULTSIOS, A.; KENNAWAY, D. J.; DAWSON, D. Salivary melatonin as a circadian phase marker: validation and comparison to plasma melatonin. **J Biol Rhythms**, v. 12, n. 5, p. 457-66, Oct 1997. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9376644> >.

WATERHOUSE, J. *et al.* The circadian rhythm of core temperature: origin and some implications for exercise performance. **Chronobiol Int**, v. 22, n. 2, p. 207-25, 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16021839> >.

WEHRMEISTER, F. C. *et al.* Pulmonary rehabilitation programs for patients with COPD. **J Bras Pneumol**, v. 37, n. 4, p. 544-55, Jul-Aug 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21881745> >.

WEINERT, D. Circadian temperature variation and ageing. **Ageing Res Rev**, v. 9, n. 1, p. 51-60, Jan 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619672> >.

WEITZENBLUM, E.; CHAOUAT, A. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. **Sleep Med Rev**, v. 8, n. 4, p. 281-94, Aug 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15233956> >.

WEITZENBLUM, E. *et al.* [The Overlap Syndrome: association of COPD and Obstructive Sleep Apnoea]. **Rev Mal Respir**, v. 27, n. 4, p. 329-40, Apr 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20403543> >.

WHO. **World Health Organization [homepage on the Internet]**. Geneva: World Health Organization; World Health Report 2008. Available from: <http://www.who.int/whr/2008/en/index.html> 2009.

WILSON, A. C.; PALERMO, T. M. Physical activity and function in adolescents with chronic pain: a controlled study using actigraphy. **J Pain**, v. 13, n. 2, p. 121-30, Feb 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099608> >.

WUST, S. *et al.* The cortisol awakening response - normal values and confounds. **Noise Health**, v. 2, n. 7, p. 79-88, 2000. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12689474> >.

WYNNE, J. W. *et al.* Disordered breathing and oxygen desaturation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease (COLD). **Am J Med**, v. 66, n. 4, p. 573-9, Apr 1979. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/433964> >.

YOO, K. H. *et al.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. **Respirology**, v. 16, n. 4, p. 659-65, May 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21342331> >.

YOUNG, T. *et al.* Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. **Arch Intern Med**, v. 162, n. 8, p. 893-900, Apr 22 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966340> >.

ZAWILSKA, J. B.; SKENE, D. J.; ARENDT, J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. **Pharmacol Rep**, v. 61, n. 3, p. 383-410, May-Jun 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605939> >.

ZHANG, L.; ZHAO, Z. X. Objective and subjective measures for sleep disorders. **Neurosci Bull**, v. 23, n. 4, p. 236-40, Jul 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687399> >.

## ANEXOS

### ANEXO I

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.)

##### TÍTULO DA PESQUISA: QUALIDADE DO SONO E PERFIL DE SECREÇÃO DE MELATONINA EM PACIENTES COM ASMA E DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

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

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA:** O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo sobre o sono na asma e na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos. A asma e a DPOC são causa importante de perturbação do sono, falta ao trabalho e à escola e diminuição da qualidade de vida. A melatonina é uma substância produzida naturalmente pelo organismo humano, estando envolvida na regulação do sono e pode ser utilizada na avaliação de mudanças de fase de sono em pacientes com alterações no sono. O presente estudo tem o objetivo de avaliar se a quantidade de melatonina produzida em pacientes com asma é semelhante ao produzido por pacientes com DPOC e por pessoas saudáveis.

**PROCEDIMENTOS:** Inicialmente sua função pulmonar será avaliada, solicitando que você sopre com força, várias vezes, através de um tubo. Deverão ser realizados 03 sopros fortes e 03 sopros lentos. Depois, será solicitado a fazer uso de aerossol contendo salbutamol e 10 minutos depois, sendo repetido então apenas o sopro forte. Logo em seguida você receberá um aparelho chamado actígrafo, parecido com um relógio, que será colocado no seu punho para registrar os seus períodos de repouso e atividade. Você deverá utilizar este aparelho durante 7 dias, devendo ser retirado para o banho. Diariamente, você deverá preencher um diário de sono. Ainda neste dia, você irá receber um termômetro clínico para verificar a temperatura na boca, colocando o termômetro em baixo da língua por 1 minuto, durante dois dias não seguidos nos seguintes horários: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 e 22 horas. Os valores de temperatura verificados devem ser anotados no diário de medida de temperatura. Após os 7 dias, você deverá comparecer ao Laboratório para determinação da melatonina no sangue e realização do exame de polissonografia para avaliar o sono, a oxigenação noturna, a respiração e os batimentos cardíacos durante o sono. Sua permanência no laboratório será de 14 horas, entre 16 horas e 6 horas do dia seguinte, assim sendo necessário pernoitar no Laboratório. Neste período, você terá disponível no ambiente do laboratório um quarto com cama, TV e banheiro. O cateter, para coletas de sangue, será inserido às 17 horas, podendo ser substituído a qualquer momento se houver perda do acesso da veia. A partir das 17 horas, você deverá permanecer deitado na cama, podendo assistir TV, ler, conversar ao telefone,

alimentar-se e ir ao banheiro quando necessário. A dosagem de melatonina e de cortisol no sangue será realizada a partir da coleta de 4 ml de sangue nos seguintes horários: 18, 19, 20, 21, 22, 23, 00, 02, 04 e 06hs. A partir das 22 horas, será iniciado o exame de polissonografia e, durante sua realização, você permanecerá dormindo normalmente e também serão realizadas as coletas de sangue nos horários determinados. Durante o exame de polissonografia, você poderá despertar e levantar-se para ir ao banheiro normalmente. Para a realização das coletas de sangue, será inserido um cateter em sua veia superficial, que será mantido durante todo o período de coleta. O cateter é um instrumento para coleta de sangue, em que o paciente poderá permanecer com ele por longos períodos, podendo movimentar-se normalmente, sendo ideal para coletas de sangue subseqüentes sem a necessidade de haver mais que um acesso da veia. O sangue coletado será em quantidade muito pequena, com desconforto reduzido, e durante a coleta você poderá estar acordado ou permanecer dormindo. Estará disponível para seu acompanhante um sofá-cama para que ele possa descansar em todo o período que estiver no Laboratório e também será oferecidos jantar e café da manhã a você e a ele. Durante a noite, entre 18 horas e 21 horas, você será solicitado a responder questionários sobre a qualidade de seu sono, sonolência diurna e qualidade de vida. Você receberá dinheiro para pagamento de transporte de ida e volta de sua residência ao Laboratório do Sono todas as vezes que forem necessárias para você e seu acompanhante.

**RISCOS:** Os testes de função pulmonar duram pouco mais de 20 minutos, são isentos de riscos e acarretam desconforto mínimo. A coleta de sangue é um procedimento seguro e pode causar um leve desconforto, além de uma mancha roxa pequena no local da picada que frequentemente resolve sem maiores problemas. O exame de polissonografia não acarreta riscos nem desconforto significativo.

**BENEFÍCIOS:** Espera-se avaliar a quantidade de melatonina presente no sangue de pacientes com asma e com DPOC, comparado a pessoas saudáveis. Com estes resultados, este estudo poderá contribuir para o acompanhamento clínico destes pacientes e assim obter um controle mais adequado do sono na asma e na DPOC.

A qualquer momento, o(a) senhor(a) poderá recusar a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo.

**CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA:** Os resultados da pesquisa serão divulgados sem a identidade dos participantes, e serão cumpridas as exigências da Resolução N<sup>o</sup> 196 do Conselho Nacional de Saúde, que trata sobre bioética.

## **DADOS DO PESQUISADOR**

### **Pesquisador: Deuzilane Muniz Nunes**

Cargo/Função: Farmacêutica/ Pós-Graduada em Ciências Médicas

Endereço: Rua Carlos Câmara, 1300, Apt<sup>o</sup>.105; Bairro: Damas; Cidade: Fortaleza

Telefone: (85) 88074380

### **Médico responsável no Laboratório do Sono: Prof. Dr. Pedro Felipe C. de Bruin**

Endereço: Rua Barbosa de Freitas N<sup>o</sup>555 Apt. 1200; Bairro: Meireles; Cidade: Fortaleza

Telefone:(085) 3242-1681

Tendo compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.



Assinatura do paciente: \_\_\_\_\_ Polegar direito

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Assinatura de testemunha: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Nome do profissional que aplicou o TCLE: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

### **IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

**01. Nome do paciente:**

\_\_\_\_\_

Documento de Identidade N° \_\_\_\_\_ SEXO : F ( ) M ( )

Data de nascimento \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

**02. Responsável Legal:** \_\_\_\_\_

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

Documento de Identidade N° \_\_\_\_\_ SEXO : F ( ) M ( )

Data de nascimento \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

**ATENÇÃO:** Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:  
Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará  
Rua Coronel Nunes de Melo, 1127 Rodolfo Teófilo Telefone: 3366.8338

**ANEXO II****Escala de dispnea Modificada do *Medical Research Council* (MMRC)**

<b>Grau</b>	<b>Características</b>
<b>0</b>	Sem dispnea, a não ser com exercício extenuante
<b>1</b>	Falta de ar quando caminha depressa no plano ou sobe ladeira suave
<b>2</b>	Anda mais devagar que pessoa da mesma idade no plano devido à falta de ar ou tem de parar para respirar
<b>3</b>	Para de respirar após caminhar uma quadra (90 a 120 m) ou após poucos minutos no plano
<b>4</b>	Muito dispneico para sair de casa ou dispneico ao vestir-se

## ANEXO III

## Diário do Sono

Nome: 

- 1 – A que horas você foi deitar ontem?
- 2 – Quanto tempo você demorou até pegar no sono?
- 3 – Você lembra ter acordado e dormido de novo?
- 4 – A que horas você acordou hoje?
- 5 - Você dormiu ou cochilou durante o dia ontem? Quantas vezes e em que horário?
- 6 - Relação dos horários que você retirou e colocou o actígrafo ontem:

<b>Data:</b>	<b>Dia:</b>	<b>Data:</b>	<b>Dia:</b>
1)		1)	
2)		2)	
3) Sim ( ) Não ( ) _____vezes		3) Sim ( ) Não ( ) _____vezes	
4)		4)	
5) Sim ( ) Não ( ) _____vezes Horários:		5) Sim ( ) Não ( ) _____vezes Horários:	
6) Retirou	Colocou	6) Retirou	Colocou
Hs	Hs	Hs	Hs
Hs	Hs	Hs	Hs
Hs	Hs	Hs	Hs

<b>Data:</b>	<b>Dia:</b>	<b>Data:</b>	<b>Dia:</b>
1)		1)	
2)		2)	
3) Sim ( ) Não ( ) _____vezes		3) Sim ( ) Não ( ) _____vezes	
4)		4)	
5) Sim ( ) Não ( ) _____vezes Horários:		5) Sim ( ) Não ( ) _____vezes Horários:	
6) Retirou	Colocou	6) Retirou	Colocou
Hs	Hs	Hs	Hs
Hs	Hs	Hs	Hs
Hs	Hs	Hs	Hs

## ANEXO IV

## Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

<b>Instruções:</b> 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.	<b>Escore</b>
1. Durante o mês passado, a que horas você geralmente foi deitar-se? 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 à 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, quantas 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	

<p>h) Ter sonhos ruins ou pesadelos?</p> <p>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\</p>	
<p>i) Sentir dores?</p> <p>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</p>	
<p>j) Outra(s) razão(ões); por favor, descreva: _____  Quantas vezes, você teve problemas para dormir devido a esta(s) razão(ões)?</p> <p>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</p>	
<p>6. Durante o mês passado, como você classificaria a sua qualidade de sono de uma maneira geral?</p> <p>0 Muito boa      1 Boa      2 Ruim      3 Muito ruim</p>	
<p>7. Durante o mês passado, quantas vezes você precisou tomar remédios (prescritos ou não pelo médico) para ajudá-lo a dormir?</p> <p>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</p>	
<p>8. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problema para ficar acordado enquanto dirigia, se alimentava ou estava em alguma atividade social?</p> <p>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</p>	
<p>9. Durante o mês passado, que grau de dificuldade você teve para se manter animado e realizar suas tarefas?</p> <p>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</p>	

### Instruções para pontuação da Escala de Pittsburgh

A Escala de Pittsburgh para Avaliação de Sono (PSQI) contém 18 questões autoavaliativas (1 a 9) e 6 questões avaliadas pelo companheiro(a) ou “convivente” (se um deles for disponível). Apenas as questões autoavaliativas são incluídas na pontuação. Os 19 itens autoavaliativos são combinados para formar 7 componentes de pontuação, cada um tendo de 0 a 3 escores. Em todos os casos, um escore “0” indica nenhuma dificuldade, enquanto que um escore “3” indica dificuldade severa. Os sete componentes de pontuação são posteriormente adicionados para formar um escore “global”, tendo de 0 a 21 pontos, “0” indicando nenhuma dificuldade e “21” indicando dificuldades severas em todas as áreas.

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

**ANEXO V****Escala de sonolência de Epworth**

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ anos Sexo: \_\_\_\_\_

Qual a sua chance de cochilar ou dormir nas situações descritas a seguir, contrariamente a sentir-se apenas cansado? Isso se refere ao seu modo de vida usual nas últimas quatro semanas. Mesmo que isso não tenha acontecido recentemente, tente pensar em como essa situação teria afetado o seu modo de vida. Usando a escala abaixo, tente encontrar o número mais apropriado para cada situação.

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

**Situações:**

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

**Total de pontos:** \_\_\_\_\_

**ANEXO VI****FICHA DE RECRUTAMENTO / AVALIAÇÃO CLÍNICA**

DATA RECRUTAMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

NOME DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

DATA NASC.: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ TELEFONE: \_\_\_\_\_

SITUAÇÃO CIVIL: \_\_\_\_\_

SEXO: ( )M ( )F

PROFISSÃO: \_\_\_\_\_

FATORES DE RISCO: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

COMORBIDADES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

MEDICAMENTOS EM USO: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

GRAU DE INSTRUÇÃO: \_\_\_\_\_

PESO \_\_\_\_\_ ALTURA \_\_\_\_\_ MASSA CORPÓREA: \_\_\_\_\_

DATA INÍCIO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**ANEXO VII****Inventário Beck para Depressão**  
(*Beck Depression Inventory - BDI-II*)

Escolha, em cada questão, uma das quatro alternativas que mais se assemelha com seus sentimentos nos últimos sete dias.

- 1)
  - 0 Eu não me sinto triste
  - 1 Eu me sinto triste
  - 2 Eu sou triste todo o tempo e não consigo me libertar da tristeza
  - 3 Eu sou tão triste e infeliz que eu não posso suportar
  
- 2)
  - 0 Eu não estou pessimista ou desencorajado em relação ao futuro
  - 1 Eu me sinto desencorajado em relação ao futuro
  - 2 Eu não tenho nada para olhar para frente
  - 3 Eu sinto que o futuro é sem esperança e não pode melhorar
  
- 3)
  - 0 Eu não me sinto fracassado
  - 1 Eu sinto que tenho fracassado mais do que as pessoas em geral
  - 2 Quando olho para trás na minha vida o que posso notar é um monte de fracassos
  - 3 Eu sinto que sou completamente fracassado com as pessoas (pai, marido, esposa, filhos etc)
  
- 4)
  - 0 Eu não me sinto insatisfeito
  - 1 Eu não tenho mais prazer com as coisas habituais
  - 2 Eu não consigo ter mais satisfação com coisa alguma
  - 3 Eu estou insatisfeito com tudo
  
- 5)
  - 0 Eu não me sinto culpado
  - 1 Eu me sinto mal ou sem valor uma boa parte do tempo
  - 2 Eu me sinto bastante culpado
  - 3 Eu me sinto como um ser muito mal ou imprestável
  
- 6)
  - 0 Eu não me sinto desapontado comigo mesmo
  - 1 Eu estou desapontado comigo
  - 2 Eu estou com repugnância de mim
  - 3 Eu me odeio

7)

- 0 Eu não tenho qualquer pensamento de me ferir
- 1 Eu sinto que seria melhor estar morto
- 2 Eu tenho planos definidos de me suicidar
- 3 Eu me mataria se tivesse uma chance

8)

- 0 Eu não tenho perdido o interesse em outras pessoas
- 1 Eu estou menos interessado em outras pessoas do que o usual
- 2 Eu tenho perdido a maior parte do meu interesse em outras pessoas e tenho pouco sentimento por elas
- 3 Eu tenho perdido todo o interesse em outras pessoas e não dou atenção a elas

9)

- 0 Eu tenho tomado minhas decisões tão bem quanto antes
- 1 Eu tento adiar a tomada de decisões
- 2 Eu tenho grande dificuldade de tomar decisões
- 3 Eu não consigo mais decidir as coisas

10)

- 0 Eu não me sinto com o aspecto pior do que o habitual
- 1 Eu estou preocupado que eu esteja velho ou pouco atraente
- 2 Eu sinto que existem mudanças permanentes em minha aparência e que estão me tornando pouco atraente
- 3 Eu sinto que estou feio e repulsivo

11)

- 0 Eu trabalho tão bem quanto antes
- 1 Tem sempre um esforço extra para iniciar uma atividade
- 2 Eu tenho que dar um forte empurrão em mim para fazer qualquer coisa
- 3 Eu não posso mais trabalhar

12)

- 0 Eu não tenho ficado mais cansado do que o habitual
- 1 Eu estou me sentindo mais cansado que o habitual
- 2 Eu sinto cansaço se fazer alguma coisa
- 3 Eu me sinto muito cansado por fazer qualquer coisa

13)

- 0 Meu apetite não é pior que o usual
- 1 Meu apetite não tem sido tão bom como o habitual
- 2 Meu apetite é muito pior agora
- 3 Eu não tenho apetite para nada

## ANEXO VIII

### Escala de gravidade de fadiga (Fatigue Severity Scale -FSS)

Durante a semana passada, eu acho que:

1. Minha motivação é menor quando estou cansada 1 2 3 4 5 6 7
2. O exercício me causa cansaço 1 2 3 4 5 6 7
3. Fico facilmente cansada 1 2 3 4 5 6 7
4. O cansaço interfere na minha condição física 1 2 3 4 5 6 7
5. O cansaço frequentemente me causa problemas. 1 2 3 4 5 6 7
6. Meu cansaço impede a sustentação da minha condição física 1 2 3 4 5 6 7
7. O cansaço interfere em determinados deveres e responsabilidades 1 2 3 4 5 6 7
8. O cansaço é um dos meus três principais sintomas mais incapacitantes 1 2 3 4 5 6 7
9. O cansaço interfere no meu trabalho, família ou vida social. 1 2 3 4 5 6 7

A Escala de Severidade de Fadiga (FSS) foi proposta por Krupp *et al.* em 1989. Trata-se de um questionário com nove afirmações em que o paciente escolhe um número de 1 a 7 que melhor descreva o grau de concordância com cada afirmação. O número 1 (um) significa que discorda completamente, o número 7 (sete) que concorda integralmente, sendo o número 4 (quatro) indicativo de que o paciente não concorda nem discorda da afirmativa. O número total de pontos poderá variar de 9 a 63, sendo estabelecido que valores iguais ou maiores do que 28 são indicativos da presença de fadiga.

## ANEXO IX

## QUESTIONÁRIO DE BERLIN

## Parte I

1. Você ronca?

Sim(1) Não(0) Não sei (0)

2. Qual é a altura do ronco?

Alto como a respiração(0)

Alto como a fala (0)

Mais alto que a fala (1)

Muito alto (1)

3. Qual é a frequência do ronco?

Quase todo dia (1)

3-4 vezes/semana (1)

1-2 vezes/semana (0)

1-2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

4. O seu ronco incomoda outras pessoas?

Sim (1) Não (0)

5. Com qual frequência suas pausas na respiração foram notadas?

Quase todo dia (1)

3-4 vezes/semana (1)

1-2 vezes/semana (0)

1-2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

Some os pontos das perguntas 1-5 \_\_\_\_\_

Se  $\geq 2$  marque aqui ( )

## Parte II

6. Você fica cansado ao acordar?

Quase todo dia (1)

3-4 vezes/semana (1)

1-2 vezes/semana (0)

1-2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

7. Você se sente cansado durante o dia?

Quase todo dia (1)

3-4 vezes/semana (1)

1-2 vezes/semana (0)

1-2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

8. Alguma vez você já dormiu dirigindo?

Sim (1)

Não (0)

Some os pontos das perguntas 6-8 \_\_\_\_\_

Se  $\geq 2$  marque aqui ( )

## PARTE III

9. Você tem pressão alta?

Sim (1)

Não (0)

Não sei (0)

10. Qual a sua altura? \_\_\_\_\_

11. Qual o seu peso \_\_\_\_\_

12. Qual a sua idade? \_\_\_\_\_

13. Gênero

a) Masculino ( )

b) Feminino ( )

14. IMC =

IMC  $> 30 \text{Kg/m}^2$  ( calculado pelo entrevistador)a) O IMC é  $> 30 \text{Kg/m}^2$ 

I) Sim(1)

II) Não(0)

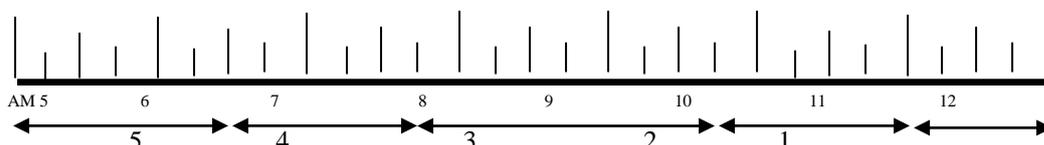
Se  $\geq 1$  marque aqui ( )

Se foram marcadas 2 ou mais partes, o indivíduo está em alto risco para SAHOS

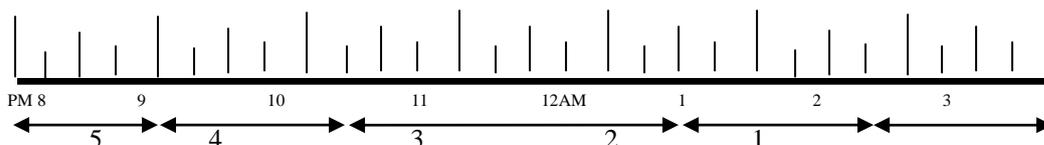
## ANEXO X

## QUESTIONÁRIO DE MATUTINIDADE VESPERTINIDADE (MEQ)

1. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar seu dia, a que horas você se levantaria?



2. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar seu dia, a que horas você se deitaria?



3. Até que ponto você depende do despertador para acordar de manhã?

- a) 4- Nada dependente                      b) 3- Pouco dependente  
c) 2- Bastante Dependente                d) 1- Muito dependente

4. Você acha fácil acordar de manhã?

- a) 1- Nada fácil                                b) 2- Não muito fácil  
c) 3- Razoavelmente fácil                d) 4- Muito fácil

5. Você se sente alerta durante a primeira meia hora depois de acordar?

- a) 1- Nada alerta                              b) 2- Não muito alerta  
c) 3- Razoavelmente alerta                d) 4- Muito alerta

6. Como é o seu apetite durante a primeira meia hora depois de acordar?

- a) 1- Muito ruim                                b) 2- Não muito ruim  
c) 3- Razoavelmente bom                d) 4- Muito bom

7. Durante a primeira hora depois de acordar você se sente cansado?

- a) 1- Muito cansado                          b) 2- Não muito cansado  
c) 3- Razoavelmente em forma        d) 4- Em plena forma

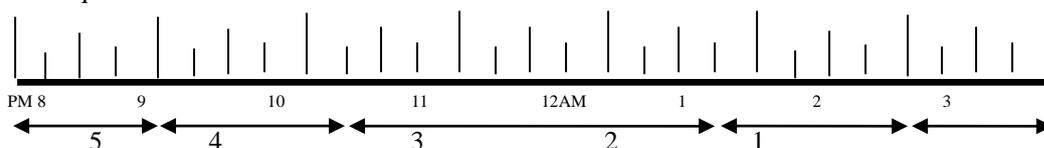
8. Se você não tem compromisso no dia seguinte e comparando com sua hora habitual, a que horas você gostaria de ir deitar?

- a) 4- Nunca mais tarde                      b) 3- Menos que uma hora mais tarde  
c) 2- Entre uma e duas horas mais tarde    d) 1- Mais do que duas horas mais tarde

9. Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 7:00 às 8:00 horas da manhã, duas vezes por semana. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal, o que você acha de fazer exercícios nesse horário?

- a) 4- Estaria em forma                      b) 3- Estaria razoavelmente em forma  
c) 2- Acharia isso difícil                    d) 1- Acharia isso muito difícil

10. A que horas da noite você se sente cansado e com vontade de dormir?



11. Você quer estar no máximo de sua forma para fazer um teste que dura duas horas e que você sabe que é mentalmente cansativo. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal, qual desses horários você escolheria para fazer esse teste?

- a) 6- Das 8:00 às 10:00                      b) 4- Das 11:00 às 13:00  
c) 2- Das 15:00 às 17:00                      d) 0- Das 19:00 às 21:00

12. Se você fosse deitar às 23:00 horas em que nível de cansaço você se sentiria?

- a) 0- Nada cansado                              b) 2- Um pouco cansado  
c) 3- Razoavelmente cansado                d) 5- Muito cansado

13. Por alguma razão, você foi dormir várias horas mais tarde do que é seu costume. Se no dia seguinte você não tiver hora certa para acordar, o que aconteceria com você?

- a) 4- Acordaria na hora de sempre, sem sono  
b) 3- Acordaria na hora de sempre, com sono  
c) 2- Acordaria na hora sempre e dormiria novamente  
d) 1- Acordaria mais tarde do que de costume

14. Se você tiver que ficar acordado das 4:00 às 6:00 horas para realizar uma tarefa e não tiver compromisso no dia seguinte, o que você faria:

- a) 1- Só dormiria depois de realizar a tarefa  
b) 2- Tiraria uma soneca antes da tarefa e dormiria depois  
c) 3- Dormiria bastante antes e tiraria uma soneca depois  
d) 4- Só dormiria antes de fazer a tarefa

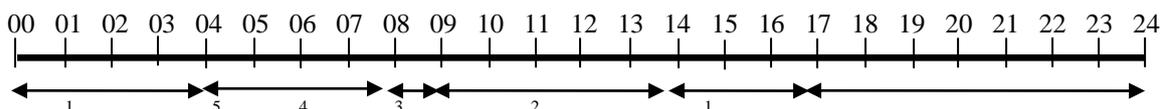
15. Se você tivesse que fazer duas horas de exercício físico pesado e considerando apenas o seu bem-estar pessoal, qual destes horários você escolheria?

- a) 4- Das 8:00 às 10:00                      b) 3- Das 11:00 às 13:00  
c) 2- Das 15:00 às 17:00                      d) 1- Das 19:00 às 21:00

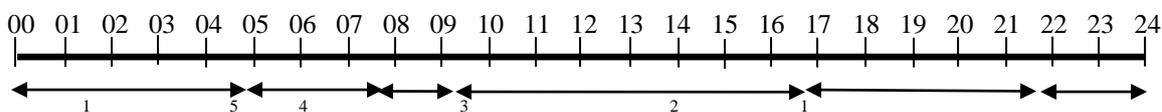
16. Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 22:00 às 23:00 horas, duas vezes por semana. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal o que você acha de fazer exercícios nesse horário?

- a) 1- Estaria em boa forma                      b) 2- Estaria razoavelmente em forma  
c) 3- Acharia isso difícil                        d) 4- Acharia isso muito difícil

17. Suponha que você pudesse escolher o seu próprio horário de trabalho e que você deva trabalhar cinco horas seguidas por dia. Imagine que seja um serviço interessante e que você ganhe por produção. Qual o horário que você escolheria? (Marque a hora de início)



18. A que hora do dia você atinge seu melhor momento de bem-estar?



19. Fala-se em pessoas matutinas e vespertinas (as primeiras gostam de acordar cedo e dormir cedo, as segundas de acordar tarde e dormir tarde). Com qual desses tipos você se identifica?

- a) 6- Tipo matutino                              b) 4- Mais matutino que vespertino  
c) 2- Mais vespertino que matutino        d) 0- Tipo vespertino

## ANEXO XI

## Diário de Medida de Temperatura

Paciente: \_\_\_\_\_

<b>Data:</b>			<b>Data:</b>		
<b>Horário Marcado</b>	<b>Horário verificado</b>	<b>Temperatura</b>	<b>Horário Marcado</b>	<b>Horário verificado</b>	<b>Temperatura</b>
<b>04 horas</b>			<b>04 horas</b>		
<b>06 horas</b>			<b>06 horas</b>		
<b>08 horas</b>			<b>08 horas</b>		
<b>10 horas</b>			<b>10 horas</b>		
<b>12 horas</b>			<b>12 horas</b>		
<b>14 horas</b>			<b>14 horas</b>		
<b>16 horas</b>			<b>16 horas</b>		
<b>18 horas</b>			<b>18 horas</b>		
<b>20 horas</b>			<b>20 horas</b>		
<b>22 horas</b>			<b>22 horas</b>		

## ANEXO XII

## ÍNDICE DE COMORBIDADE DE CHARLSON

Infarto do Miocárdio (história, não somente alteração ECG)	1
Insuficiência Cardíaca Congestiva	1
Doença Vascular Periférica (inclui aneurisma da aorta > 6 cm)	1
Doença Vascular Cerebral (AVC com sequela mínima ou ausente ou AIT)	1
Demência	1
Doença Pulmonar Crônica	1
Doença Reumatológica	1
Úlcera péptica	1
Doença Hepática leve (sem hipertensão portal)	1
Diabetes sem complicações (excluir diabetes controlado só com dieta)	1
Hemiplegia	2
Diabetes com complicações (retinopatia, neuropatia, nefropatia)	2
Neoplasia sem metástases (excluir se > 5 anos do diagnóstico)	2
Doença Hepática moderada/severa	3
Doença Metastática	6
Leucemia	2
Linfoma	2
AIDS (não somente HIV positivo)	6
Doença renal moderada ou severa	2
ESCORE TOTAL:	