



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

CLAUDIA DE CASTRO E SILVA

**FIBROSE CÍSTICA
AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES PULMONARES
E DO SONO**

FORTALEZA

2009



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

CLAUDIA DE CASTRO E SILVA

**FIBROSE CÍSTICA
AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES PULMONARES
E DO SONO**

Tese de Doutorado submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Veralice Meireles Sales de Bruin

FORTALEZA

2009

Ficha Catalográfica

C35f Castro-Silva, Claudia de.
Fibrose cística: avaliação das alterações pulmonares e do sono / Claudia de Castro e Silva. – Fortaleza, 2009.
140 f. : il.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Veralice Meireles Sales de Bruin.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza-Ce, 2009.

1. Fibrose Cística 2. Sono 3. Melatonina 4. Estresse Oxidativo. I. Bruin, Veralice Meireles Sales de (orient.)
II. Título

CDD: 616.372



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

ATA DE SESSÃO DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO DE CLAUDIA DE CASTRO E SILVA,
REALIZADA NO DIA VINTE E CINCO DE SETEMBRO DE DOIS MIL E NOVE.

1 Às nove horas do dia vinte e cinco de setembro de dois mil e nove, no Auditório Paulo Marcelo, da
2 Universidade Federal do Ceará, realizou-se a 13ª. Sessão de Defesa de Tese de Doutorado de autoria de
3 CLAUDIA DE CASTRO E SILVA. O trabalho tinha como título: "FIBROSE CÍSTICA:
4 AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES PULMONARES E DO SONO". Compunham a Banca
5 Examinadora os professores doutores: VERALICE MEIRELES SALES DE BRUIN
6 (ORIENTADORA), LIA RITA AZEREDO BITTENCOURT, FERNANDO MAZZILLI
7 LOUZADA, ÁLVARO JORGE MADEIRO LEITE E JOÃO JOAQUIM FREITAS DO
8 AMARAL. A sessão foi aberta pela coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas
9 professora doutora GEANNE MATOS DE ANDRADE, que apresentou a Banca Examinadora e passou a
10 palavra a orientadora afirmando que apresentasse a candidata. Após a exposição, seguiu-se o processo de
11 arguição da doutoranda. A primeira examinadora foi a professora doutora Lia Rita Azeredo
12 Bittencourt. Logo após procederam à arguição os professores doutores Fernando Mazzilli Louzada,
13 Álvaro Jorge Madeiro Leite e João Joaquim Freitas do Amaral. Em seguida a Banca
14 Examinadora se reuniu reservadamente a fim de avaliar o desempenho da candidata. Por unanimidade a
15 Banca Examinadora considerou APROVADO o trabalho da doutoranda. Nada mais havendo a relatar a sessão
16 foi encerrada às doze horas. E eu, Ivone Mary Fontenele de Sousa, secretária do Programa de Pós-
17 Graduação em Ciências Médicas, lavrei a presente ata, que depois de lida e aprovada, será assinada por
18 mim e pelos membros da Banca Examinadora. Fortaleza, vinte e cinco de setembro de dois mil e nove.

Ivone Mary Fontenele de Sousa
(Secretária)

Prof.ª. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin
(Orientadora UFC)
Prof.ª. Dra. Lia Rita Azeredo Bittencourt (UNIFESP)

Prof. Dr. Fernando Mazzilli Louzada (UFPR)

Prof. Dr. Álvaro Jorge Madeiro Leite (UFC)
Prof. Dr. João Joaquim Freitas do Amaral (UFC)

*“Não existe caminho para a PAZ.
A paz é o caminho”.*

(Mahatma Ghandi)

AGRADECIMENTOS

A Prof.^a Dr.^a Veralice Meireles Sales de Bruin, minha orientadora, um exemplo para todos os que fazem pesquisa, uma verdadeira cientista.

Ao Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhedeo de Bruin, pelas suas inestimáveis sugestões e apoio na realização dos exames de polissonografia.

Ao Dr. Antonio George Matos Cavalcante, pela ajuda incondicional na realização do condensado do ar exalado.

A Dr.^a Elcineide Soares de Castro, professora do Departamento de Medicina Clínica, pela realização das espirometrias.

A Dr.^a Maria Ceci do Vale Martins e ao Dr. José Edmundo Rocha, pela contribuição na avaliação do estado nutricional dos pacientes.

A todos os que direta ou indiretamente me ajudaram, - Dr.^a Deuzilane Muniz Nunes, Dr.^a Luiza Vieira, os estudantes de Medicina Marina Cavalcante, Débora Ferrer, Diego Ximenes, Rodrigo Sanford, Osvaldo Pontes, Mirella Machado, as meninas do sono Marlúcia e Maroni; e a Lúcia Fernandes, minha atendente, fazendo com que as coisas caminhem certo no Ambulatório de Fibrose Cística.

Ao meu companheiro, grande amor, amigo, Antonio Farias, sempre presente, sendo paciente, me suportando e me motivando.

A minha Melina (Mel), cujo sorriso encantador já é um estímulo.

A toda a minha família, por aceitar tantas ausências.

Aos funcionários do Departamento de Medicina Clínica, representados pela Vanya Maria Barroso Gradvohl, Ivone Mary Fontenele de Sousa; em especial a Leida Costa Mello, pelo apoio logístico da tese.

Por último, aos meus pacientes e seus componentes familiares, que, com disposição, aceitaram participar da pesquisa, e com coragem e alegria enfrentam a vida, muitas vezes sem recursos terapêuticos curativos, entretanto, com palavras de carinho, podemos aliviar a jornada tão difícil desses pequenos adoráveis.

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

<i>CFTR</i>	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Regulation</i> -Proteína Reguladora da Condutância iônica
CVF	Capacidade Vital Forçada
$\Delta F508$	Deleção da Fenilalanina na posição 508
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma submentoniano
EOG	Eletrooculograma
ES	Eficiência do sono
ESE	Escala de sonolência de Epworth
FC	Fibrose cística
ID	Índice de despertar
IAH	Índice de apneia-hipopneia
IMC	Índice de massa corporal
IQPS	Índice de qualidade do sono de Pittsburgh
Kg	Quilograma
LREM	Latência do sono REM
LS	Latência do sono
mEq/L	Miliequivalentes por litro
MPP	Movimento periódico das pernas
NREMS	Sono de não-movimento rápido dos olhos

ORCC	<i>Outwardly rectified chloride channel</i>
PaCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
REM	Movimento rápido dos olhos
ROC	<i>Receiver operating curve</i>
RNA	Ácido ribonucléico
SaO ₂	Saturação de oxigênio no sangue arterial
SpO ₂ B	Saturação basal de oxigênio
SpO ₂ Med	Saturação média de oxigênio
SpO ₂ Min	Saturação mínima de oxigênio
SpO ₂	Saturação de oxigênio por oximetria de pulso
S-K	Escore de Shwachman-Kulczycki
SOL	Sono de ondas lentas
SREM	Sono de movimentos oculares rápidos
TC6min	Teste da caminhada dos seis minutos
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TTS	Tempo total de sono
TTR	Tempo total de registro do sono
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

RESUMO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença crônica e progressiva acompanhada por episódios repetidos de infecções respiratórias. Neste trabalho, realizaram-se investigações relacionadas aos aspectos polissonográficos, de tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR) e um estudo sobre os efeitos da melatonina em pacientes com FC, que serão descritos a seguir. Na FC, as alterações do sono e a dessaturação noturna da oxi-hemoglobina são comuns, no entanto, os preditores dessa dessaturação ainda são controversos e a indicação para a realização de polissonografia ainda não foi definida. Com o objetivo de identificar os fatores de risco associados com hipóxia noturna e com as alterações do sono, realizou-se uma investigação clínica e polissonográfica de pacientes com FC com e sem envolvimento pulmonar. Trata-se de um estudo transversal de pacientes clinicamente estáveis com (N=30; média de idade = 12,8 anos; média de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1= 65,2%) e sem (N=10; média de idade =13,3; média de VEF1 = 99,8%) doença pulmonar e controles (N=20; média de idade =15,5). Os pacientes foram avaliados por meio das provas de função pulmonar (PFP), teste da caminhada de seis minutos (TC6min), pelo escore Swhachman-Kulczycki (S-K) e polissonografia de noite inteira. Os pacientes com doença pulmonar apresentavam índices mais baixos de massa corpórea, VEF1, capacidade vital forçada e escore S-K. Durante o sono, entre os pacientes com FC e doença pulmonar, cinco (15%) tinham SpO2 <90% durante mais de 30% do tempo total de sono e 11 (36,6%) tinham SpO2 mínima. Observou-se uma correlação entre os níveis de VEF1 e os níveis médios de SpO2 (p=0,02) e valores mínimos da SpO2 (p<0,03). A *Receiver Operating Curve (ROC)* mostrou que o VEF1 < 64% é um preditor da dessaturação noturna ao se considerar o nadir, SpO2 menor que 85% (sensibilidade = 92,3% e especificidade = 77,3%) ou SpO2 < 90% durante mais de 30% (sensibilidade = 81,8% e especificidade = 85,2%). A frequência das alterações do sono, quando se considerou a qualidade subjetiva do sono (IQSP), não foi diferente entre os casos de FC com (N=5) e sem comprometimento pulmonar (N=2, P=0.53). A arquitetura do sono não foi significativamente diferente entre os casos de FC com e sem doença pulmonar. Apneia obstrutiva do sono estava presente em três casos com doença pulmonar e em um caso sem doença pulmonar. Em conclusão, a dessaturação durante o sono pode ser prevista por um VEF1 < 64% com boa sensibilidade e especificidade. Não há diferenças significantes entre os casos de FC clinicamente estáveis com e sem envolvimento pulmonar. Sugere-se que a polissonografia pode ser útil em casos selecionados de FC com e sem doença pulmonar quando há suspeita de apneia obstrutiva do sono. Em relação ao estudo com TCAR do tórax, deve ser enfatizado que o reconhecimento de marcadores de gravidade, capazes de prever a deterioração clínica na fibrose cística é de fundamental importância para o manuseio terapêutico dos pacientes. O escore de S-K e o VEF1 são considerados os melhores preditores independentes do prognóstico em FC. O objetivo desse estudo foi avaliar o papel da TCAR e o escore de Bhalla na avaliação da gravidade de pacientes com FC. Casos de ambos os sexos, com idade superior a seis anos, clinicamente estáveis, foram avaliados mediante espirometria, níveis basais de saturação de oxigênio (SpO2), TC6min, TCAR e escores S-K e Bhalla. Vinte e cinco pacientes (15 homens, idade média 14,2 ± 5,6) com VEF1 (variação 28,6-98,0; média 62,5 ± 21,8) foram estudados. Nove pacientes apresentavam insuficiência respiratória moderada/grave (40 < VEF1 ≤ 59), nove tinham insuficiência

respiratória leve ($59 < \text{VEF1} \leq 79$) e seis tinham função normal ($\text{VEF1} > 79$). As bronquiectasias foram o achado tomográfico mais frequente. Espessamento peribrônquico, rolha de muco e enfisema, apesar de menor gravidade, foram também comumente observados. Nenhum dos casos apresentava bolhas. Os escores totais das anormalidades tomográficas variaram de 7 a 25 ($13,8 \pm 4,4$). A curva (*ROC*) mostrou alta sensibilidade/especificidade para o escore Bhalla na predição da gravidade da doença medida pelo VEF1. De forma comparativa, os escores Bhalla apresentaram maior sensibilidade do que os escores S-K. Os níveis basais de SpO₂ e o TC6min não foram bons preditores de gravidade avaliada pelos testes de função pulmonar. Realizou-se um estudo sobre os efeitos da melatonina na FC. A melatonina é um hormônio natural secretado pela glândula pineal, tem uma função importante na sincronização do ritmo circadiano, incluindo o ciclo vigília-sono e tem propriedades antioxidantes. Com o objetivo de avaliar os efeitos da melatonina no sono, na inflamação e no estresse oxidativo pulmonar realizou-se um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Vinte pacientes com FC foram inicialmente avaliados. Um paciente não concluiu o estudo. Todos os indivíduos estavam clinicamente estáveis por ocasião do estudo, ou seja, não tinham apresentado exacerbações infecciosas ou hospitalizações nos últimos 30 dias. Os grupos foram randomizados para o uso de placebo (N= 10; média da idade $12,10 \pm 6,0$) ou melatonina 3,0 mg (N=9; média da idade $16,62 \pm 8,26$) durante 21 dias. Um registro actigráfico foi realizado durante seis dias, antes do início da medicação e na terceira semana (dias 14 a 20) do tratamento. Os níveis de isoprostano e nitrito foram determinados no condensado de ar exalado (CAE) no início do estudo (dia 0) e depois do tratamento (dia 21). A melatonina melhorou a eficiência do sono ($p=0,01$) e nitrito do CAE, porém não reduziu o isoprostano. Em conclusão, em pacientes com FC clinicamente estáveis, a administração de melatonina reduz os níveis de nitrito e melhora os parâmetros de sono.

Palavras-Chave: Fibrose cística. Sono. Hipóxia. Bronquiectasia. Melatonina.

ABSTRACT

Disrupted sleep and nocturnal hypoxia are common in cystic fibrosis (CF). However, the predictors of nocturnal hypoxia in CF are still controversial. In order to identify the risk factors for nocturnal desaturation and sleep disturbances, we carried out a clinical and polysomnographic investigation of CF patients. We studied 30 clinically stable CF cases with clinical lung disease (mean age=12.8; mean forced expiratory volume in 1 second FEV1=65.2), 10 CF cases without significant lung disease (mean age=13.3; mean FEV1=99.8), and 20 controls (mean age=15.5). Patients were evaluated by spirometry, 6-min walk test (6MWT), the Shwachman–Kulczycki (S–K) score, and full overnight polysomnography. Cases with clinical lung disease had lower body mass index, forced vital capacity, and S–K scores. During sleep, five CF cases with clinical lung disease (15%) had SaO₂ <90% during more than 30% of total sleep time and 11 cases (36.6%) had a nadir SaO₂ below 85%. FEV1 values for CF cases with clinical lung disease were related to nadir SaO₂ (P<0.03) and to mean oxygen saturation SaO₂ (P=0.02). A receiver operating characteristic (ROC) analysis determined FEV1 at 64% to be predictive of nocturnal desaturation as defined by minimum SaO₂ <85% (sensitivity=92.3%; specificity=77.3%) or SaO₂<90% for 30% of sleep time (sensitivity=81.8%; specificity=85.2%). Frequency of impaired sleep was not different in CF cases with (N=5) and without significant lung disease (N=2, P=0.53). Sleep architecture was not significantly different between the two groups. Sleep apnea was present in three CF cases with clinical lung disease and in one case without significant lung disease. In summary, desaturation during sleep can be predicted by FEV1<64% with good sensitivity and specificity. There are no significant differences in sleep architecture between clinically stable CF cases with and without significant lung disease. The recognition of biological markers that can predict clinical deterioration in cystic fibrosis (CF) is a key issue in everyday care of these patients. The (S–K) scores and (FEV1) have been considered the best independent predictors of impairment/disability. The aim of this study was to evaluate the role of high-resolution computed tomography of the chest (HRCT) and the use of the Bhalla score in the detection of functional disability in CF. Cases of both genders, aged older than six years, with CF clinically stable were studied with spirometry, basal oxygen saturation SpO₂, the 6MWT, HRCT and the S–K score. Twenty-five patients (15 male, mean age 14.2±5.6) with FEV1 (range 28.6–98.0; mean 62.5±21.8) were studied. Nine patients had severe/moderate respiratory insufficiency (40<FEV1≤59), nine had mild (59<FEV1≤79) and six had normal function (FEV1>79). Bronchiectasis was the most frequent finding. Peribronchial thickening, mucus plugging and emphysema, despite being less severe, were also commonly observed. None of the cases presented bullae. Total scores of CT abnormalities varied from 7 to 25 (13.8±4.4). The ROC curve showed the high sensitivity/specificity for Bhalla and S–K scores in the prediction of clinical disability as measured by the FEV1. By comparison, the Bhalla scores showed higher sensitivity than the S–K scores. SpO₂ and the 6MWT were not good predictors of disability as measured by functional pulmonary tests. Melatonin, a natural hormone secreted by the pineal gland, has an important function in the synchronization of circadian rhythms, including the sleep–wake cycle, and has been shown to possess significant anti-oxidant properties. To evaluate the effects of exogenous melatonin on sleep and inflammation and oxidative stress markers in CF we conducted a randomized double-blind placebo controlled study initially involving 20

patients with CF. One case failed to conclude the study. All subjects were clinically stable when studied and without recent infectious exacerbation or hospitalization in the last 30 days. Groups were randomized for placebo (N= 10; mean age 12.10±6.0) or melatonin 3.0 mg (N=9; mean age 16.62±8.26) during 21 days. Actigraphy was performed during 6 days before start of medication and in the third week (days 14 to 20) of treatment. Isoprostane and nitrite levels were determined in exhaled breath condensate (EBC) at baseline (day 0) and after treatment (Day 21). Melatonin improved sleep efficiency (p=0.01) and tended to improve sleep latency (p= 0.08). Melatonin reduced EBC nitrite (p=0.01) but not isoprostane. In summary, melatonin administration reduces nitrite levels in EBC and improves sleep measures in clinically stable CF patients.

Key words: Cystic fibrosis. Sleep. Hypoxia. Bronchiectasis. Melatonin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

1	Mapeamento do gene <i>CFTR</i>	18
2	Estrutura do gene, RNA mensageiro e proteína	19
3	Consequências moleculares das mutações.....	21

TABELA

1	Manifestações clínicas frequentes na Fibrose Cística por ocasião do diagnóstico.....	26
---	--	----

QUADROS

1	Sinais clínicos da fibrose cística.....	28
2	Crterios para o diagnóstico da fibrose cística.....	28

SUMÁRIO

1	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
1.1	Definição e Histórico.....	16
1.2	Epidemiologia.....	17
1.3	Genética da Fibrose Cística.....	18
1.3.1	Estrutura da proteína	19
1.3.2	Funcionamento da proteína	20
1.3.3	Classificação das mutações.....	20
1.4	Fisiopatologia.....	21
1.4.1	Alterações inflamatórias na fibrose cística.....	23
1.5	Aspectos Clínicos na Fibrose Cística.....	23
1.5.1	Manifestações digestivas da fibrose cística.....	25
1.5.2	Manifestações clínicas atípicas.....	26
1.6	Diagnóstico.....	27
1.6.1	CrITÉRIOS de diagnóstico da fibrose cística.....	27
1.6.2	Teste do suor.....	29
1.6.3	Diferença de potencial nasal.....	30
1.6.4	Teste de triagem neonatal.....	30
1.6.5	Análise das mutações.....	30
1.7	Nutrição e Função Pulmonar em Fibrose Cística.....	31
1.8	Fibrose Cística e Sono.....	32
1.9	Melatonina e Sono.....	34

1.10	Avaliação de Gravidade da Fibrose Cística.....	37
1.10.1	Escore de Swachman-Kulczycki.....	38
1.10.2	Fatores de detecção da gravidade da doença: avaliação da tomografia computadorizada de alta resolução do tórax.....	38
2	JUSTIFICATIVA.....	40
3	OBJETIVOS.....	41
3.1	Objetivos gerais.....	41
3.2	Objetivos específicos.....	41
4	ANEXAÇÃO DOS ARTIGOS.....	42
4.1.	Artigo 1.....	43
4.2	Artigo 2.....	67
4.3	Artigo 3.....	87
5	CONCLUSÕES.....	106
	REFERÊNCIAS.....	108
	ANEXOS.....	127

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Definição e Histórico

A Fibrose Cística (FC), também denominada de mucoviscidose, é uma doença hereditária de caráter autossômico recessivo. Acomete diversos órgãos e sistemas, entre eles, o sistema gastrointestinal e os pulmões. Caracteriza-se por doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência pancreática exócrina e eletrólitos anormalmente elevados no suor. As manifestações clínicas podem ser precoces e reduzir drasticamente a expectativa de vida destes pacientes.

O termo mucoviscidose foi utilizado pela primeira vez por Farber (1944), para descrever a importância da obstrução generalizada das glândulas mucosas por muco espesso.

Em 1953, durante uma onda de calor que surgiu em New York e desencadeou numerosos casos de desidratação (sem diarreia ou vômitos), Di Sant'agnese *et al.*, encontrando teores elevados de eletrólitos no suor de alguns pacientes (Cl e Na acima de 60,0 mEq/L), não só demonstraram o comprometimento das glândulas serosas nesses casos como também propiciaram uma prova laboratorial de extraordinário valor para o diagnóstico da doença: o "teste do suor".

Em 1955, foi criada, nos EUA, a *Cystic Fibrosis Foundation* e em 1958 foi publicado o escore clínico de Shwachman, ainda hoje muito utilizado para avaliar a gravidade da doença.

Gibson e Cooke (1959), mais tarde, introduziram o método da iontoforese com pilocarpina para a execução do teste do suor, que é até hoje a técnica de escolha para a execução deste exame laboratorial.

Em 1968, Shwachman e Holsclaw descreveram a obstrução do canal deferente e tubos seminíferos, justificando a infertilidade presente na maioria dos homens fibrocísticos (RIBEIRO *et al.*, 2002).

Em 1970, Darby *et al.* referiram que os pacientes com FC apresentavam uma diferença de potencial mais elevada na mucosa retal que os indivíduos normais. Posteriormente, Knowles *et al.*, (1981) demonstraram que os pacientes com FC apresentavam uma diferença de potencial nas vias respiratórias significativamente maior do que os indivíduos normais e os portadores de outras doenças.

Em 1979, Crossley demonstrou o aumento, no sangue, da tripsina imunorreativa (TIR). Mais recentemente e com o objetivo de promover uma boa qualidade de vida e evitar danos irreversíveis, buscas para diagnóstico precoce e tratamento agressivo, aconteceram na década de 1990-2000. Uma das novidades com relação à FC foi a divulgação, pelo *National Human Genome Research Institute (NHGRI)*, do sequenciamento genético completo relacionado com a doença.

Em 1983, Quinton, estudando a perfusão nos dutos de glândulas sudoríparas isoladas de pacientes com FC, demonstrou que o aumento da voltagem nesses casos decorria de um transporte anormal do íon cloro.

Em 1985, grupos de pesquisadores localizaram o gene da FC no braço longo do cromossomo 7. A identificação do gene, entretanto, ocorreu somente em agosto de 1989 quando dois grupos de pesquisadores, um em Toronto, liderado por Lap Chee Tsui, e outro em Michigan, liderado por Collins, não só identificaram o gene, como também uma proteína por ele codificada, que foi designada pelas letras *CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulation)* e que constitui o canal do cloro, também capaz de regular o transporte de outros íons através da membrana apical das células epiteliais (DEVLIN, 1998).

1.2 Epidemiologia

A FC é mais comum em indivíduos brancos. Nos caucasóides, por ser uma condição frequente, constitui-se na doença hereditária letal mais comum (WELSH *et al.*, 2001). Aproximadamente um em cada 25 indivíduos, da cor branca, são heterozigotos portadores. A incidência varia de 1 para 2000 a 3000 nascidos. Dados da população estadunidense com FC indicaram uma incidência de 1:3200 brancos, 1:15000 americanos de ascendência africana, 1:10900 índios estadunidenses, 1:31000 americanos de ascendência

asiática e 1:9200 hispânicos. Raskin *et al.*, 1993, promoveram uma pesquisa em estados do Sul e Sudeste no Brasil e concluíram que a incidência nessas regiões foi de 1:7.500 nascidos (descendentes euro-brasileiros). Santos *et al.*, em 2004, comprovaram no Estado do Paraná, uma incidência de 1:9520 nascidos. Na realidade não há dados epidemiológicos suficientes sobre a FC no Brasil (ANTUNES, 2008).

Entre 1930 e 1940, quando a FC foi identificada e descrita pela primeira vez, a taxa de mortalidade, entre os menores de um ano, era de 70%. Na América Latina, em 1993, a sobrevida foi de aproximadamente 9,7 anos (REGLAFQ, 1993). Reis *et al.*, em 1998, estudando 200 pacientes no Estado de Minas Gerais estimaram, nos primeiros anos da década de 1990, uma sobrevida média de 12,6 anos. Pode-se afirmar que os avanços nas pesquisas e nas formas de tratamento, desenvolvidos nos últimos anos, favoreceram o aumento da expectativa de vida dos pacientes com FC. Atualmente, estima-se que a expectativa de vida para os nascidos em 2000 nos Estados Unidos e na Europa seja acima de 50 anos, mesmo na ausência de uma terapia efetiva da correção do defeito básico da doença (DODGE *et al.*, 2007).

1.3 Genética da Fibrose Cística

A FC é uma doença monogênica. Utilizando técnicas de clonagem posicional, TSUI *et al.*, (1990) isolaram e mapearam o gene (“*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulat... Gene*”) no braço longo do cromossomo 7, região 7q3.1 (**Figura 1**).

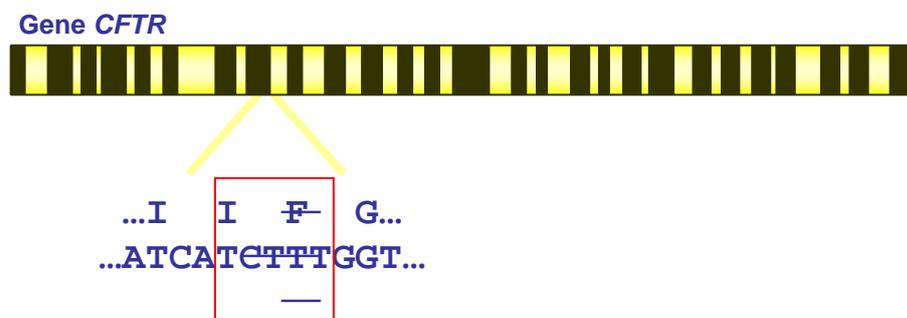


Figura 1 – Mapeamento do gene *CFTR*

Fonte: Ratjen F, *et al.*, *Lancet*. 2003.

Descrito por Collins *et al.* (1992), o *locus* específico do gene codifica um RNA mensageiro de 6,5 quilobases (Kb) (**Figura 1**). Este RNA mensageiro transcreve uma proteína de 1480 aminoácidos denominada *proteína reguladora da condutância iônica transmembrana* (“*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*”) (DEVLIN, 1998).

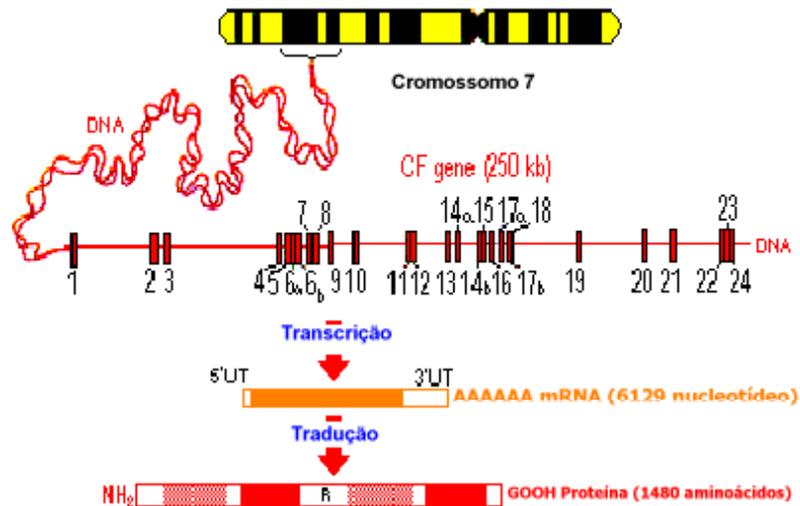


Figura 2 – Estrutura do gene, RNA mensageiro e proteína.

Fonte: adaptado de <http://www.lehigh.edu/~jas0/G19.html>.

1.3.1 Estrutura da proteína

Considerada o próprio canal de cloro, é sintetizada no núcleo, é alvo de maturação em organelas citoplasmáticas (fosforilação e glicosilação) e se expressa nas células epiteliais das vias aéreas, glândulas salivares e sudoríparas, intestino e aparelho reprodutor (ANDERSON *et al.*, 1991).

Também está envolvida na regulação dos canais de cloro (“*ORCCs*”), que contribuem para uma boa condução de íons cloro pelas células, e no canal epitelial de sódio sensível a amiloride (“*EnaC*”) que controla a passagem dos íons sódio.

1.3.2 Funcionamento da proteína

A *CFTR* é um complexo canal de cloro encontrada em todos os tecidos exócrinos, e as consequências do seu funcionamento inadequado variam de acordo com os tecidos envolvidos. Nas glândulas sudoríparas, a *CFTR* funciona reabsorvendo o cloro do lúmen da glândula. Quando a proteína está defeituosa, o cloro deixa de ser reabsorvido, ficando em concentrações elevadas no lúmen. Como a *CFTR* também regula o *ORCC* e o *EnaC* (DEVLIN, 1998), quando está defeituosa, o cloro não é reabsorvido, já que o *ORCC* se torna inativo e o sódio, em virtude da hiperatividade do *EnaC*, é hipersecretado, fazendo com que o cloro e o sódio sejam encontrados em concentrações elevadas no suor, levando ao conhecido “suor salgado” desses pacientes. Já no pulmão e no pâncreas, a *CFTR* atua secretando e não reabsorvendo o cloro, como ocorre nas glândulas sudoríparas (HULL, 2003). Portanto, o funcionamento inadequado da *CFTR* provoca um acúmulo do íon cloro dentro da célula e, em consequência, um aumento do fluxo de sódio através dos canais de sódio (*EnaC*) que ocorre como uma tentativa de preservar o equilíbrio eletroquímico interno da célula (REIS e DAMASCENO, 1998)

1.3.3 Classificação das mutações

De acordo com o funcionamento da *CFTR*, cinco tipos de mutações foram descritas na FC (WELSH *et al.*, 2001).

Nas mutações de classe 1, ocorrem sinais prematuros de terminação, afetando gravemente a produção da proteína e praticamente não há formação da *CFTR*. Nas mutações pertencentes à classe 2, acontece um defeito na maturação, impedindo o trânsito intracelular da proteína ou no processamento, como foi descrito para a mutação $\Delta F508$ (WELSH *et al.*, 2001). As mutações da classe 3 afetam o domínio regulatório, ou seja, ensejam uma regulação defeituosa do canal. Nas mutações pertencentes à classe 4, a proteína é corretamente sintetizada e transportada para a membrana celular, mas a condutância do cloro está reduzida. As mutações da classe 5 produzem uma quantidade diminuída de proteína, sendo que pequenos níveis funcionais desta são alocados na membrana.

A característica da mutação pode ter influência no fenótipo da FC. Por exemplo, as mutações de classe 1, 2, 3 são associadas com insuficiência pancreática, enquanto as

classes 4 e 5 não têm esta característica. As mutações de classe 4 e 5 estão associadas com um fenótipo leve da doença.

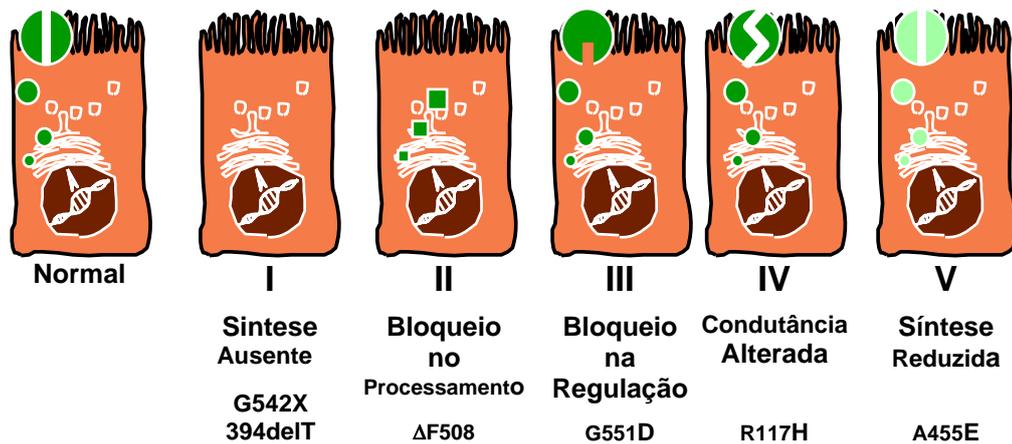


Figura 3 – Consequências moleculares das mutações.

Fonte: (adaptado de <http://www.genet.sickkids.on.ca>)

Raskin *et al.*, 1993, pesquisaram o genoma de mais de mil crianças com FC do Sul e Sudeste do Brasil e identificaram cerca de 90% dos erros (mutações) que causam essa doença nos brasileiros dessa região. Esses autores relataram, ainda, que a FC foi encontrada em afro-brasileiros, nos quais a doença é considerada rara. Pode-se atribuir tal achado à composição complexa da população brasileira com influências de origem europeia e africana. No Brasil é, portanto, uma doença que atinge todos os grupos étnicos.

1.4 Fisiopatologia

No pulmão, o funcionamento inadequado da *CFTR* causa uma perda da secreção de cloro e um aumento da reabsorção de sódio. Tal perda pode aumentar de duas a três vezes a reabsorção de sódio (REIS e DAMASCENO, 1993). O resultado final é a diminuição do

líquido de superfície das vias aéreas com desidratação das secreções e aumento da viscosidade, favorecendo a obstrução dos dutos e infecções endobrônquicas (RIBEIRO *et al.*, 2002).

É importante frisar que o pulmão dos fibrocísticos é praticamente normal ao nascimento (BOUCHER, 2004). As alterações iniciais ocorrem nas pequenas vias aéreas, entretanto, pouco se conhece acerca da fisiologia do fluxo de íons e líquidos a este nível (ESTERLEY *et al.*, 1968). Bloquit *et al.* (2006) demonstraram que as mesmas anormalidades fisiológicas relacionadas às encontradas nas grandes vias aéreas estavam também presentes nas pequenas vias aéreas.

Os pacientes com FC, nos primeiros anos de vida, são frequentemente colonizados ou infectados por bactérias, inicialmente por patógenos como *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*, seguidos por *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*, entre outros. Essas bactérias tornam-se bem estabelecidas e firmemente fixadas no interior das secreções das vias aéreas e não são mais efetivamente erradicadas. A *Pseudomonas aeruginosa*, por exemplo, adapta-se especificamente ao microambiente pulmonar dos fibrocísticos mediante a formação de microcolonias (ou biofilme) e da produção de um polissacarídeo capsular (alginato) que inibe a penetração de agentes antimicrobianos e que lhe confere o fenótipo mucóide (WYCKOFF *et al.*, 2002).

Uma das teorias amplamente divulgada, e que tenta correlacionar as mutações no gene com o desenvolvimento dessas infecções, é a da depleção de fluido isotônico/muco anóxico. Esta hipótese propõe que as concentrações isotônicas de sal são o resultado da absorção anormal de sódio do lúmen das vias aéreas, conjugado à falha da proteína em secretar cloreto, produzindo um líquido periciliar com menor quantidade de água por volume. A perda de água aumenta a viscosidade do muco e dificulta a depuração mucociliar e a eficácia da tosse. As bactérias que invadem o pulmão dos pacientes com FC são capturadas nesta camada de muco viscoso na superfície das células epiteliais respiratórias. Nesse ambiente, encontram condições microaerófilas ou anaeróbicas de crescimento, atribuídas ao consumo anormal de oxigênio pela célula fibrocística (WORLITZSCH *et al.*, 2002).

1.4.1 Alterações inflamatórias na fibrose cística

A doença pulmonar na FC é caracterizada por acúmulo de secreção espessa e purulenta, infecções respiratórias recorrentes, perda progressiva da função pulmonar e *clearance* mucociliar diminuído. A resposta inflamatória que ocorre em consequência da progressiva colonização endobrônquica é persistente e percorre estádios de um círculo vicioso dentro das vias aéreas: obstrução, infecção e inflamação que leva à destruição do pulmão (KONSTAN *et al.*, 1997).

Em resposta a infecção crônica, o organismo aumenta a produção de imunoglobulina G específica e esta, não somente não elimina a bactéria, como também se combina com o antígeno bacteriano, formando um imunocomplexo que promove uma reação inflamatória contínua (REIS E DAMASCENO, 1998). Há, então, liberação de citocinas, IL8 e de substâncias quimioatraentes oriundas de bactérias, que causam um influxo maciço de neutrófilos para o interior das vias aéreas, que é a característica mais marcante da inflamação do pulmão fibrocístico (KONSTAN *et al.*, 1997). A presença de neutrófilos em número elevado nas vias aéreas causa liberação de elastase e grande quantidade de DNA no muco, bem como o aparecimento de substâncias pró-inflamatórias, IL1, IL6, IL8 e fator de necrose tumoral. A elastase neutrofílica, além de promover a geração de mais quimioatraentes, particularmente IL8 e LTB4, é capaz de destruir todas as macromoléculas do tecido conjuntivo pulmonar, as células epiteliais e alterar os mecanismos de defesa do hospedeiro.

Considerando-se que o processo inflamatório é iniciado e/ou perpetuado, torna-se claro que a inflamação começa num estágio precoce da vida, é progressiva e gradualmente destrói o pulmão.

1.5 Aspectos Clínicos na Fibrose Cística

As variações individuais quanto a época de aparecimento, quadro clínico, evolução e gravidade da doença são atribuídos tanto a fatores genéticos quanto a fatores ambientais.

Os sintomas respiratórios da FC geralmente se manifestam em uma fase precoce da vida. Nos casos leves, no entanto, a manifestação da doença pulmonar persistente pode ser retardada para a segunda ou terceira década (RATJEN e DÖRING, 2003).

A doença sinusal pode ser radiologicamente detectada em quase todos os pacientes acima de oito anos de idade, mas apenas 50% são sintomáticos (PILTCHER *et al.*, 1997). O comprometimento das vias aéreas superiores apresenta-se como pansinusite crônica com reagudizações, otite média crônica, anosmia, defeitos da audição e rouquidão transitória. A polipose nasal crônica recidivante pode ser a primeira manifestação clínica a sugerir o diagnóstico da FC e a incidência varia entre 32 a 45% (HADFIELD *et al.*, 2000).

A manifestação respiratória inicial mais comum é a tosse seca irritativa, que se torna crônica e persistente, perturbando o sono e a alimentação do lactente. Episódios recorrentes de bronquiolite com taquipneia e sibilância também são uma apresentação frequente na primeira infância e, nesses casos, a criança é considerada um lactente “chiador”. Com a evolução, infecções de repetição do trato respiratório ou pneumonias passam a ocorrer. Alguns pacientes permanecem oligossintomáticos por vários anos, o que não impede a progressão silenciosa das bronquiectasias (RIBEIRO *et al.*, 2002). O encontro de alterações anatômicas precoces na tomografia do tórax, mesmo em pacientes oligossintomáticos, aponta para a importância desse exame tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento da gravidade da doença (CADEMARTIRI *et al.*, 2008).

A hiperresponsividade brônquica é um achado frequente em pacientes com FC. Hiatt *et al.*, (1988), em um estudo de 28 crianças fibrocísticas, com idade média de 16 meses e que apresentavam doença pulmonar leve, documentaram que 50% apresentavam sibilos. Muitos pacientes com FC continuam a apresentar hiper-responsividade brônquica durante a adolescência e idade adulta, observando-se uma correlação positiva entre o grau de hiper-responsividade das vias aéreas e a gravidade da doença pulmonar (KATKIN, 2007).

Tem sido afirmado que a sobrevida dos pacientes está intimamente relacionada à doença pulmonar, à precocidade do diagnóstico e à instituição de um programa terapêutico adequado (COREY *et al.*, 1996; OLIVEIRA *et al.*, 2002) A doença pulmonar evolui em praticamente 100% dos casos para *cor pulmonale*, com períodos de exacerbações intercalados por estabilizações clínicas. Nas fases avançadas da doença, ocorrem broncorreia

purulenta, dificuldade respiratória, limitação a exercícios físicos e cianose. O baqueteamento digital é quase sempre universal em pacientes maiores de quatro anos e sintomáticos respiratórios (REIS e DAMASCENO, 1998). Outras complicações incluem hemoptises recorrentes, atelectasias, pneumotórax, fibrose pulmonar, osteopatia hipertrófica e *cor pulmonale*. Medidas preventivas contra a hipóxia crônica, particularmente contra a hipóxia noturna, tais como a suplementação de oxigênio, são provavelmente importantes na terapia da doença. Um consenso sobre o uso crônico de oxigenoterapia nesses pacientes ainda não foi estabelecido (MALLORY, FULLMER, VAUGHAN, 2008).

1.5.1 Manifestações digestivas da fibrose cística

Na FC, a maior parte dos pacientes homocigotos para $\Delta F508$ sofrem ou sofreram de insuficiência pancreática (IP). As manifestações digestivas da doença são variáveis. Está presente em 75% dos pacientes ao nascimento, em 80% a 85% dos casos até o final do primeiro ano e em 90% na idade adulta.

A obstrução dos canalículos pancreáticos por secreções espessas pode iniciar-se no período intrauterino (MACLUSKY e EVISON, 1990), levando a uma inflamação progressiva, perda da função do órgão e fibrose. Ocorrem, então, má digestão e má absorção de gorduras, proteínas e hidratos de carbono. A esteatorreia pode ser intensa. Em alguns pacientes, a excreção de gordura fecal pode alcançar 80% da ingestão. As consequências clínicas incluem evacuações volumosas e frequentes com fezes gordurosas, acinzentadas e fétidas. O abdômen torna-se globoso e flácido e há hipotrofia muscular generalizada. A desnutrição calórico-protéica instala-se rapidamente. Ocorre deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), ácidos graxos essenciais e albumina. A **Tabela 1** ilustra a frequência das manifestações clínicas observadas na FC.

Tabela 1. Manifestações clínicas frequentes na fibrose cística por ocasião do diagnóstico.

Manifestações Clínicas	Número	Porcentagem
Sintomas respiratórios agudos ou crônicos	10141	50,5
Desnutrição/baixo ganho pondero-estatural	8628	42,9
Esteatorreia/fezes anormais	7024	35
Íleo meconial/obstrução intestinal	3788	18,8
Distúrbios eletrolíticos	1094	5,4
Prolapso retal	677	3,4
Pólipos nasais/sinusopatia	404	2,0
Doença hepatobiliar	175	0,9

“*CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION*”, 1996.

1.5.2 Manifestações clínicas atípicas

Aproximadamente 2% dos pacientes apresentam manifestações clínicas atípicas, relacionadas às mutações de classe IV e V. Tais mutações associam-se a disfunção protéica parcial ou residual e, em consequência, apresentam manifestações clínicas leves (DAMASCENO, 2004).

Esses pacientes podem apresentar doença pulmonar e sinusal crônica, insuficiência pancreática e concentrações de cloretos no suor normal (< 40 mEq/L) ou duvidosa (40 a 60 mEq/l). Outros pacientes são assintomáticos ou se apresentam com manifestações clínicas isoladas, como anormalidades eletrolíticas, pancreatites recidivantes, doença hepática, doença sinusal de repetição ou azoospermia obstrutiva.

Nesses casos, a pesquisa de mutações, na maioria das vezes, não permite estabelecer o diagnóstico, pois são alterações incomuns e habitualmente não estudadas. A

medida da diferença de potencial elétrico em epitélio nasal é utilizada como um método útil que permite esclarecer casos duvidosos (RIBEIRO *et al.*, 2002).

1.6 Diagnóstico

1.6.1 Critérios de diagnóstico da fibrose cística

O consenso da Fundação de Fibrose Cística dos Estados Unidos (*Cystic Fibrosis Foundation*), em 1996, sugeriu critérios para o diagnóstico de FC, baseados na presença de uma ou mais das características fenotípicas (**Quadro 1**). Tais critérios são associados a concentrações elevadas de cloro no suor em duas ocasiões diferentes, ou a identificação de mutações conhecidas para FC ou ainda a anormalidades no transporte de íons no epitélio nasal.

Os critérios diagnósticos tradicionais para a doença clássica são: concentrações de eletrólitos persistentemente elevados no suor, além de sinais clínicos característicos, como doença gastrointestinal e/ou pulmonar típica e/ou história familiar.

O diagnóstico de FC deve ser considerado sempre que estiverem presentes os critérios clássicos, no entanto, quando estes critérios não são verificados, a doença não pode ser excluída.

A demonstração da concentração de cloro no suor maior do que 60mmEq/l em análises repetidas é diagnóstica de FC, embora 5% dos casos possam ser falso-negativo. O diagnóstico pode ser confirmado pelo estudo das mutações mais comuns do gene, embora a frequência das mutações possa variar de uma região geográfica para outra. O estudo genético é também recomendado para pacientes com resultados duvidosos no teste do suor. Se este for inconclusivo, a medida da diferença de potencial nasal deverá ser realizada ou a análise da biópsia da mucosa retal. Apesar dessas abordagens laboratoriais, alguns pacientes permanecem sem diagnóstico (RATJEN e DÖRING, 2003).

Doença crônica das vias aéreas

Tosse crônica produtiva

Colonização das vias aéreas com patógenos

(*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* mucoide)

Anormalidades persistentes no raio-X de tórax

Obstrução das vias aéreas

Baqueteamento digital, pansinusite, pólipos nasais

Doenças gastrointestinais

Íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal, prolapso retal

Insuficiência pancreática, pancreatite, cirrose biliar

Retardo do crescimento, edema com hipoproteinemia, deficiência de vitaminas lipossolúveis.

Síndrome de pseudo-Bartter (perda de sais com alcalose metabólica)**Infertilidade decorrente de azoospermia obstrutiva****História familiar****Teste de triagem neonatal positivo****Quadro 1. Sinais clínicos da fibrose cística****Critérios clínicos**

Presença de uma ou mais características fenotípicas associada a uma dos seguintes fatores:

- história familiar de FC
- resultado de teste de triagem neonatal positivo

Critérios laboratoriais

Presença de concentração aumentada de cloreto no suor por iontoforese com pilocarpina em duas ou mais ocasiões

- ou a identificação de duas mutações no gene e
- ou a demonstração de transporte anormal de íons epitélio nasal (diferença de potencial nasal)

Quadro 2. Critérios para o diagnóstico da fibrose cística

Fonte: ROSENSTEIN, B. J.; CUTTING, G. R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*, v.132, n.4, Apr, p.589-95, 1998.

1.6.2 Teste do suor

O diagnóstico de FC, na maioria dos casos, deverá ser confirmado mediante a dosagem quantitativa de cloretos no suor obtido pelo método da iontoforese por pilocarpina pelo método de Gibson e Cooke (GIBSON, COOKE, 1959). Este teste é o padrão-ouro para o diagnóstico, apresentando elevada sensibilidade e especificidade (>95%) e baixo custo. Outros métodos para o diagnóstico devem ser usados com cuidado por apresentarem tanto resultados falsos positivos quanto negativos com percentual elevado (DENNING *et al.*, 1980). Alguns laboratórios utilizam o teste do suor pelo sistema do *macroduct*, que pode ser a alternativa para o exame clássico (MASTELA *et al.*, 2000).

A interpretação tradicional dos resultados do cloro no suor é considerada como normal quando os valores do cloro no suor são menores de 40mEq/l, limítrofes entre 40 a 60 mEq/l e compatíveis com FC quando acima de 60 mEq/l. Tais considerações não se aplicam aos lactentes, principalmente nos primeiros meses de vida. Estudos têm confirmado que, nos lactentes, um valor superior a 40mEq/l está quase invariavelmente associado ao diagnóstico de FC, e um valor do cloro no suor entre 30 e 40mEq/l representa um forte indicio para o diagnóstico.

Em fibrocísticos, tanto o cloro como o sódio estão elevados. Nesses casos, a diferença entre o cloro e o sódio não deve ultrapassar a 20mEq/l, e a relação cloro/sódio deve ser sempre maior do que um. Uma concentração de cloro maior do que 160mEq/L é fisiologicamente impossível e sugere erro na coleta ou na dosagem.

Deve ser lembrado o fato de que resultados falsos positivos são encontrados no hipotireoidismo, diabete insípido nefrogênico, doença de Addison, glicogenose do tipo I e displasia ectodérmica, entretanto, o quadro clínico permite a diferenciação. Resultados falsonegativos são encontrados nos lactentes com hipoproteinemia e edema. O teste de suor normal não exclui o diagnóstico de formas atípicas de FC. Os casos duvidosos podem ser confirmados por meio do estudo genético ou da medição da diferença de potencial do epitélio nasal (RIBEIRO *et al.*, 2002).

1.6.3 Diferença de potencial nasal

O epitélio sinopulmonar, incluindo o epitélio nasal, regula a composição dos fluidos que banham a superfície das vias aéreas mediante o transporte de íons como sódio e cloreto. Este transporte ativo de íons enseja uma diferença de potencial elétrico transepitelial (PET) que pode ser medida *in vivo*. O transporte anormal dos íons através do epitélio nasal de pacientes com FC corresponde a uma alteração no padrão de diferença de potencial nasal (KNOWLES *et al.*, 1981). Essas diferenças refletem a disfunção da proteína. Utiliza-se esse método diagnóstico em situações de diagnóstico duvidoso, conforme previamente citado.

1.6.4 Teste de triagem neonatal

A metodologia usada para a triagem neonatal da FC baseia-se na dosagem do tripsinogênio imunorreativo (TIR). Este é um precursor da enzima pancreática, cuja concentração costuma estar persistentemente elevada no sangue dos recém-nascidos com FC, mesmo nos casos em que ainda há suficiência pancreática. Este aumento é observado porque a fibrose pancreática, que a maioria destes pacientes apresenta, já ocorre no período intraútero, levando a um refluxo das enzimas pancreáticas para a circulação, com aumento dos níveis do TIR. Um teste com valores acima do padrão adotado, 70ng/ml, deverá ser repetido num intervalo de 15 a 30 dias e, se persistir positivo, o paciente deverá ser submetido ao teste do suor, para confirmar o diagnóstico de FC. Deve ser enfatizado o fato de que um teste negativo não exclui FC (RIBEIRO *et al.*, 2002).

1.6.5 Análise das mutações

A identificação de duas mutações conhecidas confirma o diagnóstico de FC. A confirmação do diagnóstico de FC pelo teste do DNA é extremamente específica, porém, pouco sensível. A mutação mais frequente é a $\Delta F508$. Além desta mutação responsável por cerca de 70% dos casos da doença, mais 1500 mutações já foram descritas (NISSIM-RAFINIA, KEREM B, KEREM E, 2007).

1.7 Nutrição e Função Pulmonar em Fibrose Cística

Na FC, o estado nutricional tem importante relação com a evolução da doença pulmonar (ZEMEL *et al.*, 2000), tendo sido relacionado com a qualidade de vida e a sobrevida desses pacientes (KEREM *et al.*, 1996).

Tem sido mostrado que a taxa de mortalidade em pacientes com FC é significativamente dependente da função pulmonar (KEREM *et al.*, 1992), e que o melhor fator de predição de mortalidade é o volume expiratório forçado no primeiro segundo, sendo este fortemente relacionado a sobrevida.

A progressão da doença pulmonar eleva a demanda energética pelo aumento do trabalho respiratório em decorrência da obstrução progressiva do fluxo aéreo. O processo inflamatório e as infecções recorrentes são responsáveis pela liberação de citocinas pró-inflamatórias que contribuem com a elevação do gasto energético basal (HART *et al.*, 2004). Portanto, o aumento da necessidade energética, juntamente com a diminuição da ingestão proporcionada pelo estado inflamatório crônico, favorece a perda de peso e a desnutrição (ARIAS *et al.*, 2001).

A perda acentuada de peso pode levar à diminuição de massa magra, com certas consequências sobre os músculos respiratórios e elasticidade pulmonar, levando a uma redução da força de contração do diafragma e da força e resistência de outros músculos respiratórios (HART, 2004). A desnutrição causa ainda uma diminuição da atividade física, da tolerância ao exercício, e conduz a uma deterioração da função imunológica e a um deficit de antioxidantes que favorece o estabelecimento de um estado de infecção e inflamação (WINKLHOFFER-ROOB, 1997).

A perda de peso e o dano pulmonar formam um ciclo que só pode ser interrompido modificando o fator perda de peso ou a doença de base. A desnutrição pode então ser causa e/ou consequência da diminuição da função pulmonar.

1.8 Fibrose Cística e Sono

A ventilação espontânea durante o sono pode ser analisada como um equilíbrio entre os mecanismos neurológicos que controlam a ventilação, a função dos músculos ventilatórios e a carga ventilatória. O sono interfere nos componentes deste equilíbrio, portanto, altera a função respiratória e das vias aéreas superiores, o desempenho muscular e a resposta ventilatória. Essas alterações levam ao estado fisiológico de hipoventilação noturna, causando uma elevação na PaCO₂ de até 3 mmHg (DOUGLAS, 2005). Tais alterações no mecanismo da respiração caracterizam-se por um aumento na desigualdade fisiológica da ventilação/perfusão e da resistência ao fluxo aéreo e a uma queda da capacidade residual funcional. Embora a atividade do diafragma permaneça preservada, o desempenho dos músculos intercostais e das vias aéreas superiores está significativamente diminuído. Finalmente, o *drive* central e a sensibilidade dos quimiorreceptores estão menos eficientes do que durante a vigília. Todas essas anormalidades são mais pronunciadas durante o sono *REM*. Essas alterações fisiológicas observadas explicam por que pacientes com insuficiência respiratória crônica são particularmente vulneráveis durante o sono.

Em pacientes com FC, o comprometimento pulmonar é caracterizado por um progressivo e inexorável declínio da função pulmonar e isso pode estar relacionado com as alterações do sono frequentemente observadas (MILROSS *et al.*, 2001). Alguns autores relatam que pacientes fibrocísticos, mesmo clinicamente estáveis, apresentam tosse frequente e hipóxia durante o sono (MILROSS *et al.*, 2006). As dessaturações noturnas de oxigênio que ocorrem em pacientes com FC com grave comprometimento pulmonar raramente podem ser causadas por apneia obstrutiva do sono (AVITAL *et al.*, 1991). É bem documentado, entretanto, o fato de que estes pacientes podem desenvolver hipertensão pulmonar sem apresentar hipoxemia diurna, o que reforça a hipótese de que a dessaturação noturna de oxigênio tem papel significativo no desenvolvimento desta complicação tardia da FC que está associada com um pior prognóstico (STERN, 1980). Os transtornos respiratórios do sono podem, portanto, ser um importante precursor do desenvolvimento de insuficiência respiratória e *cor pulmonale* nesses pacientes (MILROSS *et al.*, 2001). Vale ressaltar que a desnutrição e a fraqueza muscular que estes pacientes apresentam são insuficientes para esclarecer a hipoxemia e a hipercapnia observadas em fases avançadas da doença (BRADLEY *et al.*, 1999).

Postulou-se a ideia de que o mecanismo que leva à dessaturação noturna é provavelmente a combinação de dois eventos: a hipoventilação, causada por alterações nos mecanismos da respiração associada ao relaxamento dos músculos ventilatórios, particularmente no sono *REM* (*rapid eye movement*), e a desigualdade da relação ventilação / perfusão, em virtude de uma redução da capacidade residual funcional (BALLARD *et al.*, 1996). As anormalidades na mecânica pulmonar, nas trocas gasosas e na função cardíaca, podem levar a alterações do sono similares àquelas vistas em pacientes com asma e com doença pulmonar obstrutiva crônica (JANSON *et al.*, 1996).

Estudos sugerem que a hipoventilação durante o sono, associada à grave dessaturação de oxigênio, ocorre, principalmente, nos fibrocísticos que apresentam VEF1 < 65% do previsto, ou uma saturação de oxigênio basal menor do que 94%. Esse estudo mostrou que 40% dos pacientes apresentavam valores de saturação de oxigênio abaixo de 90% por mais de 5% do tempo total de sono (FRANGOLIAS, WILCOX, 2001).

Deve ser observado o fato de que, nos pacientes com FC, o limiar da dessaturação noturna de oxigênio que é clinicamente significativo permanece incerto. Tal questão é de importância, dado que a identificação de tal limiar de dessaturação noturna pode contribuir para o reconhecimento das evoluções desfavoráveis do sistema hemodinâmico ventricular direito e da sobrevida. Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, estudo anterior sobre tais relações foi descrito (FRANGOLIAS, WILCOX, 2001). Considerando a importância dessa questão, Bandla e Splaingard (2004) sugerem que medidas de oximetria noturna deveriam ser realizadas em pacientes com insuficiência respiratória moderada e grave, mesmo que estes apresentem saturação basal de oxigênio normal.

Zinman *et al.* (1989) observaram que a suplementação noturna de oxigênio, embora melhore alguns sintomas diurnos, não altera a sobrevida e que, geralmente, é acompanhada de retenção de CO₂. Recentemente, uma metanálise mostrou que não há dados publicados suficientes que possam orientar a prescrição da suplementação de oxigênio crônica a pacientes com doença pulmonar avançada na FC. Esse estudo mostra que a terapia com oxigênio de curto prazo durante o sono e no decurso do exercício melhora a oxigenação, embora se associe a hipercapnia modesta e provavelmente sem consequências clínicas. Há, no entanto, evidências da melhora na realização do exercício, no tempo para iniciar o sono e na

frequência escolar. Não há evidências sobre os benefícios de longo prazo (ELPHICK e MALLORY, 2009).

Relatos anteriores sobre as alterações da arquitetura do sono em pacientes com FC revelam resultados diversos. Alguns ensaios demonstraram um tempo total de sono reduzido (MILROSS e DANCEY, 2002), enquanto outros não encontraram qualquer diferença no tempo de sono (WILLIAMS, 1996). Autores sugerem que pacientes com FC têm redução da eficiência do sono (THASE e WILLIAMS, 1998) e latência do sono aumentada (THASE e WILLIAMS, 1998) enquanto outros não demonstram alterações nestes parâmetros (AVITAL *et al.*, 1991).

A fragmentação do sono pode levar a uma importante queda na qualidade de vida relacionada à saúde, incluindo comprometimento da concentração e da memória, redução da capacidade de realizar as tarefas diárias e diminuição da capacidade de desfrutar as relações interpessoais (ROTH e ANCIOLI-ISRAEL, 1999). As consequências do ponto de vista clínico podem incluir uma redução da resposta imune e anormalidades metabólicas, assim como disfunções cardiovascular e endócrina (JANSON *et al.*, 1996). É possível que a fragmentação do sono venha a exacerbar os sintomas e piorar o prognóstico dos pacientes com FC que sabidamente já têm diversas funções comprometidas.

Em síntese, os aspectos relacionados com arquitetura do sono, alterações ventilatórias no sono e os parâmetros indicadores de gravidade relacionados a alterações diurnas e noturnas ainda não foram suficientemente estudados.

1.9 Melatonina e Sono

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio produzido na glândula pineal, e tem como precursora a serotonina. Estudos mostram que a ação da melatonina está associada à regulação do sono e dos ritmos circadianos, ao controle da temperatura corpórea, à função imune, ao processo reprodutivo e a propriedades antioxidantes (HUMBERT; PEVET, 1994; CAGNACCI, 1996).

A síntese da melatonina é baixa durante o dia e alta no curso da noite, sendo as suas concentrações noturnas em adultos jovens entre dez a quarenta vezes maiores do que as concentrações ao meio-dia (LYNCH *et al.*, 1975). Na presença de luz, é enviada uma mensagem neuroendócrina através de impulsos neuronais originados na retina, que são transmitidos para os núcleos supraquiasmáticos e para outras estruturas hipotalâmicas, bloqueando a produção da melatonina. A resposta à exposição à luz é rápida e somente 15 minutos de luz intensa (1.500 lux) são suficientes para diminuir a produção da melatonina (MEDEIROS, 2005).

O mecanismo de secreção da melatonina não está completamente elucidado. Evidências indicam que, ao anoitecer, fibras simpáticas liberam norepinefrina, as quais se ligam predominantemente a receptores β 1-adrenérgicos para iniciar a liberação intracelular da serotonina (BRZEZINSKI, 1997).

A melatonina administrada via oral é absorvida no trato gastrointestinal (LANE; MOSS, 1985). Seu pico plasmático é atingido uma hora após sua ingestão (GEOFFRIAU *et al.*, 1998). Sabe-se que nas doses orais comumente utilizadas (2 a 4mg) apenas 15% atinge o sistema circulatório (DEMURO *et al.*, 2000).

Concentrações séricas da melatonina variam de acordo com a idade. Os níveis máximos em humanos ocorrem entre um e três anos, após os quais as concentrações de melatonina têm uma gradual diminuição (WALDHAUSER *et al.*, 1984). Modificações nos níveis da melatonina são encontradas em muitas condições fisiológicas e patológicas. Vale ressaltar que os níveis são altamente variáveis, mesmo em indivíduos da mesma faixa etária.

A melatonina influencia notavelmente os ritmos circadianos e pode induzir um efeito hipóxico. Vários estudos confirmam uma relação entre o começo da secreção diária de melatonina e o início da sonolência noturna (ZHDANOVA *et al.*, 1996), sugerindo que o hormônio participa ativamente da regulação do ciclo vigília-sono. Observações em crianças mostram que a consolidação do sono noturno e a estabilização do ciclo vigília-sono ocorrem por volta dos três meses de idade, coincidindo com o início da secreção noturna de melatonina (KENNAWAY; STAMP; GOBLE, 1992).

O nível de secreção da melatonina e a eficiência do sono tendem a diminuir com a idade. Relata-se que a infusão do precursor L-triptofano e a supressão do metabolismo da melatonina aumentam a sonolência e promovem o sono (HAJAK *et al.*, 1991). Em contraste, a supressão da produção do hormônio pineal pelo tratamento com betabloqueadores altera o processo do sono (BRISMAR *et al.*, 1998).

Tratamentos com doses farmacológicas de melatonina, produzindo aumento na circulação superior a 200 pg/mL, induzem sonolência e promovem o início do sono. Uma relação dose-dependência evidente não tem sido observada (ZHDANOVA; LYNCH; WURTMAN, 1997). Quando, porém, se utiliza concentrações noturnas fisiológicas (50-200 pg/mL), uma relação dose-dependência para o efeito hípico é demonstrada (ZHDANOVA; LYNCH; WURTMAN, 1997). A melatonina tem duplo papel na regulação do sono: efeito agudo e mudança de fase. O efeito agudo ocorre pela indução hípica e a promoção do sono sucede em torno de 30-120 minutos após a administração do hormônio (DOLLINS *et al.*, 1994). A mudança de fase se faz mediante alterações na atividade do núcleo supraquiasmático do hipotálamo. Este núcleo é responsável pela regulação dos ritmos biológicos, dentre os quais o ciclo vigília-sono (Mc ARTHUR; GILLETTE; PROSSER, 1991).

Tem sido demonstrado que a melatonina é de valor terapêutico em diversas situações clínicas. Indivíduos que apresentam a síndrome do atraso da fase do sono, *jet-lag*, trabalho de turnos e amaurose beneficiam-se com o uso da melatonina (ZHDANOVA, 1998). A propriedade da melatonina de induzir o sono tanto pode estar ligada à redução da temperatura corporal quanto pode estar relacionada a mecanismos gabaérgicos (MEDEIROS, 2005).

Estudos recentes indicam que a melatonina é também um agente antioxidante efetivo, reduzindo radicais hidroxila, produzido pela redução de oxigênio, e o radical peroxila, produzido durante a oxidação de lipídios insaturados (REITER *et al.*, 2000). A melatonina também estimula algumas enzimas antioxidantes, como a superóxido desmutase, glutathion peroxidase e a glutathion redutase (RODRIGUEZ *et al.*, 2004).

A melatonina é uma substância de baixa toxicidade. Em estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, a administração oral de 10mg/dia de melatonina durante

quatro semanas não demonstrou quaisquer alterações toxicológicas (SEABRA, 2000), no entanto, doses farmacológicas de melatonina podem interferir com a função reprodutiva (ZHDANOVA, 1998; LUBOSHITZKY *et al.*, 2002), além de potencialmente reduzir a temperatura corporal e alterar o “relógio biológico” (MIDDELETON; STONE; ARENDT, 1996). É relatado o fato de que doses farmacológicas de melatonina pode associar-se a fadiga diurna, cefaleia, tontura e aumento da irritabilidade (ZHDANOVA, 1998).

De forma geral, apesar de ser uma substância conhecida há várias décadas, os mecanismos de ação e efeitos da melatonina ainda não foram todos estudados. Em particular, a ação da melatonina na fibrose cística, uma situação clínica no qual sabidamente há alterações do sono, inflamação crônica das vias aéreas e aumento do estresse oxidativo, ainda não foi estudada.

1.10 Avaliação de Gravidade da Fibrose Cística

A variabilidade clínica de apresentação da FC, assim como o reconhecimento desta doença, como entidade importante e frequente na prática médica, determinaram o desenvolvimento de sistemas de avaliação da sua gravidade, os quais contribuem para a caracterização e avaliação do curso da doença e retratam o seu histórico, além das peculiaridades fenotípicas das diferentes populações. Os escores de gravidade da FC são usados há décadas para avaliar a extensão da lesão pulmonar, comparar gravidade clínica dos pacientes, avaliar os efeitos das intervenções terapêuticas e estimar prognóstico (SANTOS *et al.*, 2004). Escores clínicos, radiológicos e de tomografias computadorizadas do tórax têm sido utilizados. O escore de Shwachman foi um dos primeiros escores clínicos elaborados e, até os dias atuais, permanece respeitado e amplamente utilizado. Em 1974, Chrispin e Norman criaram o primeiro escore radiológico de avaliação de gravidade da FC. Mesmo com o uso sistemático de sistemas de escores clínicos (SHWACHAMAN, 1958; DOEURSHUK, 1964; TAUSSIG, 1973) e escores radiológicos (BRASFIELD, 1979; CHRISPIN, 1974), dentre outros, foram criados os primeiros escores de avaliação tomográfica de alta resolução do tórax. Considerando os escores radiológicos como imprecisos e subjetivos, Bhalla (1991), propôs para maior precisão na avaliação do comprometimento pulmonar um escore tomográfico para assessorar a avaliação das alterações estruturais pulmonares, os efeitos

terapêuticos e a seleção de pacientes para transplante. Este escore apresentou resultados positivos e significativos pela pequena variação entre os examinadores e boa reprodutibilidade. Sua pontuação é feita por meio de nove categorias, com valor de três pontos cada uma, e a pontuação máxima é sinônimo de gravidade. O resultado final do escore deve ser subtraído de 25, e, quanto menor o resultado, mais grave o paciente.

1.10.1 Escore de Swhachman-Kulczycki

O escore de S-K é utilizado para avaliar a gravidade do quadro clínico. Tal escore utiliza padrões de atividade física, de exame físico, do estado nutricional e do quadro radiológico. Para cada item, a pontuação máxima é de 25 pontos e, quanto menor o valor do escore, pior o quadro clínico do paciente. O escore é graduado em excelente (86-100), bom (71-85), médio (56-70), moderado (41-55) e grave (40 ou menos), conforme o número total de pontos (SWHACHMAN e KULCZYCKI, 1958) (**Anexo 6**).

1.10.2 Fatores de detecção da gravidade da doença: avaliação da tomografia computadorizada de alta resolução do tórax

Na FC, o quadro respiratório é apontado como a causa mais comum de morte (DODGE *et al.*, 2007). A busca de marcadores de gravidade nessa doença é uma constante preocupação. Critérios clínicos, laboratoriais e de imagens são utilizados.

A progressão e a gravidade da doença pulmonar em pacientes com FC podem ser determinadas mediante sistemas de escores de avaliação, os quais contribuem para a caracterização do curso da doença. Não há consenso em relação ao escore ideal (SANTOS *et al.*, 2004). O escore de Swhachman-Kulczycki é utilizado para avaliar a gravidade do quadro clínico.

Os escores tomográficos são aplicados para avaliar as alterações estruturais pulmonares, comparar gravidade clínica dos pacientes, avaliar efeitos das intervenções terapêuticas e estimar o prognóstico (SANTOS *et al.*, 2004). A importância funcional destas alterações, no entanto, é controversa. Bhalla *et al.*, 1958, considerando outros escores radiológicos imprecisos, criaram um escore tomográfico para avaliar a extensão do comprometimento pulmonar.

O teste de caminhada dos seis minutos (TC6min) é utilizado para mensurar a capacidade do indivíduo para a realização de exercícios. A demanda do esforço físico equivale às tarefas rotineiras do dia a dia, fornecendo a ideia do impacto da doença sobre a vida diária do indivíduo. O TC6min contribui também para investigar a causa da limitação ao exercício, a magnitude da hipóxia induzida pelo exercício, a necessidade de suplementação de oxigênio e a predição de mortalidade e morbidade em candidatos a transplantes pulmonares e cardíacos (SOLWAY *et al.*, 2001).

2 JUSTIFICATIVA

A fibrose cística (FC) é uma doença hereditária de caráter autossômico recessivo, que, no Brasil, manifesta em todos os grupos étnicos. Trata-se de patologia de evolução grave, com alta morbidade e mortalidade, na qual a inflamação e as infecções pulmonares de repetição levam a uma progressiva deterioração da função pulmonar. Tem sido demonstrado que o sono se apresenta alterado nesses pacientes, porém diversos aspectos, como as diferenças entre os casos com e sem manifestações pulmonares, a arquitetura do sono e os fatores clínicos capazes de prever a presença de dessaturação noturna, ainda não estão esclarecidos. Permanece também por ser estabelecido o papel que exames como a tomografia computadorizada de alta resolução do tórax desempenha na avaliação da gravidade da doença. O uso de agentes terapêuticos que possam influenciar o sono, as alterações inflamatórias e o estresse oxidativo pulmonar são também importantes para o manuseio da doença.

Assim sendo, justifica-se o estudo das alterações do sono por intermédio de polissonografia e dos fatores preditivos da dessaturação noturna da oxi-hemoglobina em pacientes com FC, com e sem manifestações pulmonares. É também relevante determinar os efeitos da administração exógena da melatonina sobre o sono e sobre o estresse oxidativo, bem como conhecer o papel que a tomografia computadorizada de alta resolução do tórax tem sobre a avaliação da gravidade da doença.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

Em pacientes com FC, analisar as características clínicas, as alterações do sono, as alterações tomográficas e a ação da melatonina sobre o sono e sobre o estresse oxidativo pulmonar.

3.2 Objetivos específicos

Em pacientes com FC

examinar a arquitetura do sono mediante polissonografia;

avaliar os fatores clínicos associados a alterações do sono;

determinar os fatores capazes de prever a dessaturação noturna da oxi-hemoglobina;

avaliar as alterações tomográficas e suas relações com outros parâmetros de gravidade; e

estudar os efeitos da administração da melatonina exógena sobre o sono e sobre o estresse oxidativo pulmonar.

4 ANEXAÇÃO DOS ARTIGOS

Os resultados e discussões a respeito dos achados deste estudo estão dispostos nos seguintes artigos.

4.1 ARTIGO 1. HIPÓXIA NOTURNA E DISTÚRBIOS DO SONO NA FIBROSE CÍSTICA.

4.2 ARTIGO 2. TOMOGRAFIA DE ALTA RESOLUÇÃO DO TÓRAX NA AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA DOENÇA PULMONAR EM FIBROSE CÍSTICA.

4.3 ARTIGO 3. A MELATONINA MELHORA O SONO E REDUZ OS NÍVEIS DE NITRITO NO CONDENSADO DO AR EXALADO EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA. UM ESTUDO RANDOMIZADO, _ DUPLO-CEGO, CONTROLADO.

**HIPÓXIA NOTURNA E DISTÚRBIOS DO SONO
NA FIBROSE CÍSTICA**

RESUMO

Na fibrose cística (FC), as alterações do sono e a dessaturação noturna da oxi-hemoglobina são comuns, no entanto, os preditores dessa dessaturação ainda são controversos e a indicação para realizar a polissonografia ainda não foi definida. Com o objetivo de identificar os fatores de risco associados a hipóxia noturna e a alterações do sono, realizou-se uma investigação clínica e polissonográfica de pacientes com FC com e sem envolvimento pulmonar. Trata-se de um estudo transversal de pacientes clinicamente estáveis com (N=30; média de idade=12,8 anos; média de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) = 65,2%) e sem (N=10; média de idade=13,3; média de VEF1=99,8%) doença pulmonar e controles (N=20; média de idade =15,5). Os pacientes foram avaliados por espirometria, teste de caminhada de seis minutos (TC6min), avaliação pelo escore Shwachman-Kulczycki (S-K) e polissonografia de noite inteira. Pacientes com doença pulmonar apresentavam índices mais baixos de massa corpórea, VEF1, capacidade vital forçada e escore S-K. Durante o sono, dos pacientes com FC e doença pulmonar, cinco (15%) tinham SpO₂<90% durante mais de 30% do tempo total de sono e onze (36,6%) tinham SpO₂ menor do que 85% durante o sono. Observou-se correlação entre os níveis de VEF1 e os níveis médios da SpO₂ (p=0,02) e os valores mínimos da SpO₂ (p<0,03). A *Receiver Operating Curve (ROC)* mostrou que o VEF1<64% é um preditor da dessaturação noturna ao se considerar o nadir SpO₂ menor que 85% (sensibilidade= 92,3% e especificidade= 77,3%) ou SpO₂ <90% durante mais de 30% (sensibilidade= 81,8% e especificidade= 85,2%). A frequência das alterações do sono, quando se considerou a qualidade subjetiva do sono (IQSP), não foi diferente entre os casos de FC com (N=5) e sem comprometimento pulmonar (N=2,P=0.53). A arquitetura do sono não foi significativamente diferente entre os casos de FC com e sem doença pulmonar. Apneia obstrutiva do sono estava presente em três casos com doença pulmonar e em um caso sem doença pulmonar. Em resumo, a dessaturação durante o sono pode ser prevista por um VEF1< 64% com boa sensibilidade e especificidade. Não há diferenças significantes entre os casos de FC clinicamente estáveis com e sem envolvimento pulmonar. Sugere-se que a polissonografia possa ser útil em casos selecionados de FC com e sem doença pulmonar quando há suspeita de apneia obstrutiva do sono.

Palavras-chave: Fibrose cística. Apneia do sono. Polissonografia. Testes de função pulmonar.

ABSTRACT

Disrupted sleep and nocturnal hypoxia are common in cystic fibrosis (CF). However, the predictors of nocturnal hypoxia in CF are still controversial. In order to identify the risk factors for nocturnal desaturation and sleep disturbances, we carried out a clinical and polysomnographic investigation of CF patients. We studied 30 clinically stable CF cases with clinical lung disease (mean age=12.8; mean FEV1=65.2%), 10 CF cases without significant lung disease (mean age=13.3; mean FEV1=99.8%), and 20 controls (mean age=15.5). Patients were evaluated by spirometry, 6-min walk test, the Shwachman–Kulczycki (S–K) score, and full overnight polysomnography. Cases with clinical lung disease had lower body mass index, forced vital capacity, and S–K scores. During sleep, five CF cases with clinical lung disease (15%) had SaO₂ <90% during more than 30% of total sleep time and 11 cases (36.6%) had a nadir SaO₂ below 85%. FEV1 values for CF cases with clinical lung disease were related to nadir SaO₂ (P<0.03) and to mean SaO₂ (P=0.02). A receiver operating characteristic (ROC) analysis determined FEV1 at 64% to be predictive of nocturnal desaturation as defined by minimum SaO₂<85% (sensitivity=92.3%; specificity=77.3%) or SaO₂<90% for 30% of sleep time (sensitivity=81.8%; specificity=85.2%). Frequency of impaired sleep was not different in CF cases with (N=5) and without significant lung disease (N=2, P=0.53). Sleep architecture was not significantly different between the two groups. Sleep apnea was present in three CF cases with clinical lung disease and in one case without significant lung disease. In summary, desaturation during sleep can be predicted by FEV1<64% with good sensitivity and specificity. There are no significant differences in sleep architecture between clinically stable CF cases with and without significant lung disease.

Key words: Cystic fibrosis. Sleep apnea syndromes. Polysomnography. Respiratory function testes.

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença hereditária crônica e progressiva, cuja morbidade e mortalidade são elevadas. Nos últimos 50 anos, o uso de antibióticos, agentes mucolíticos, fisioterapia, apoio nutricional e a criação de centros especializados aumentaram dramaticamente a sobrevivência dos fibrocísticos (ELBORN; SHALE; BRITTON, 1991; BELLIS *et al.*, 2007; SONI *et al.*, 2008). Apesar da ampla variação na gravidade do comprometimento pulmonar, mesmo nas formas homozigóticas, infecções repetidas e deterioração progressiva pulmonar é ainda uma constante fonte de preocupação (WATERHOUSE; MCLAUGHLIN; GALLAGHER, 2009). Hipóxia durante o sono pode ocorrer em pacientes estáveis não hipóxicos durante o dia (BRADLEY *et al.*, 1999). Tem sido sugerido que uma ventilação reduzida durante o sono do movimento rápido dos olhos (REM) é responsável pela maior parte da hipoxemia que ocorre, no entanto, patologias obstrutivas das vias aéreas superiores também podem contribuir para esse evento (TEPPER; SKATRUD; DEMPSEY, 1983). A hipóxia noturna pode levar a complicações clínicas, como hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita (KOELLING *et al.*, 2003; ROVEDDER *et al.*, 2008). Evidências experimentais sugerem que a hipóxia pode exacerbar a inflamação e influenciar o perfil bacteriano endobrônquico pulmonar na FC (WORLITZSCH *et al.*, 2002; SONY *et al.*, 2008). Em tais situações, a hipoxemia noturna e a fragmentação do sono foram associados a um comprometimento da função cognitiva e a sonolência diurna (DANCEY *et al.*, 2002). Mais ainda, alteração do sono e hipoxemia noturna foram relacionadas a piora da qualidade de vida nesses pacientes (BURKER *et al.*, 2000). Portanto, as alterações do sono são um assunto importante a ser considerado nos pacientes com FC.

Até a presente data, são desconhecidos fatores clínicos capazes de prever a presença de dessaturação noturna na FC. Alguns preditores sugeridos são os níveis diurnos de saturação periférica de oxigênio (SpO₂), parâmetros de avaliação da função pulmonar e escores de gravidade da doença (UYAN *et al.*, 2007; NAQVI *et al.*, 2008). Uma conduta clara que oriente sobre a investigação de dessaturação noturna na FC ainda não foi descrita, apesar de saber-se que esses pacientes apresentam uma situação clínica frequentemente grave. A polissonografia pode identificar adequadamente a dessaturação durante o sono e tem a vantagem de poder diagnosticar a síndrome da apneia obstrutiva do sono. Pode também orientar sobre o uso de suplementação noturna e determinar os níveis ideais para a terapia

com oxigênio (MILROSS *et al.*, 2002). Deve também ser frisado o fato de que estudos sobre a arquitetura do sono na FC ainda são escassos (NAQVI *et al.*, 2008).

O objetivo desse estudo foi avaliar os parâmetros clínicos, respiratórios e do sono em pacientes com FC, com e sem comprometimento pulmonar, e determinar os preditores de dessaturação noturna nesses casos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Descrição do estudo

Trata-se de um estudo caso-controle, envolvendo 40 pacientes, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de FC confirmado pelo teste do suor: trinta pacientes tinham doença pulmonar e dez tinham somente insuficiência pancreática. Todos os casos com FC envolvidos no estudo foram provenientes do Centro de FC do Estado do Ceará – Hospital Infantil Albert Sabin. Os critérios de inclusão foram o diagnóstico comprovado de FC, presença de comprometimento digestivo ou pulmonar e estabilidade clínica nos últimos 30 dias. Os critérios de exclusão foram: a presença de doenças neurológicas, displasia craniofacial, doença cardíaca primária e o uso de drogas sedativas ou antiepilépticas. Foram estudados vinte pacientes-controle, pareados pela idade, sem história de qualquer doença crônica, referida para polissonografia e que não demonstraram qualquer indicio de dessaturação noturna. Nos vinte pacientes-controle, o índice de distúrbios respiratório do sono IAH $\leq 5/h$, movimento periódico das pernas (MPP) índice $\leq 5/h$, e a arquitetura do sono apresentavam-se dentro dos limites normais para a idade. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, a espirometria e a polissonografia de noite inteira realizadas simultaneamente ou dentro de um período de 24 horas. O projeto foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará (COMPEPE 032.05.07) e um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelos pacientes ou seus responsáveis.

2.2 Protocolo experimental

2.2.1 Parâmetros de avaliação clínica

Foram aplicados questionários para avaliação clínica e para a obtenção de dados demográficos. A qualidade do sono e a sonolência diurna foram avaliadas pelo índice de qualidade do sono de Pittsburgh (IQSP), e pela escala de sonolência de Epworth (ESE), respectivamente. A avaliação nutricional foi realizada pelo índice de massa corpórea (IMC) (kg/m^2). Estando os pacientes clinicamente estáveis, um sistema de avaliação de gravidade da doença, o escore de Shwachman-Kulczyki (S-K), foi aplicado. O teste da caminhada dos seis

minutos (TC6min) foi realizado para mensurar a capacidade do paciente para a realização de exercícios (GULMANS *et al.*, 1996). Foram realizadas duas manobras e aquela com melhor desempenho foi utilizada.

2.2.2 Índice de qualidade de sono de Pittsburgh (IQSP)

A qualidade do sono foi avaliada pelo IQSP que consta de 19 questões autoavaliativas e cinco questões avaliadas pelo companheiro (a) ou convivente (quando possível). Apenas as questões autoavaliativas são incluídas na pontuação. Na avaliação da criança, o questionário foi preenchido com a ajuda da mãe. Os 19 quesitos autoavaliativos são combinados para formar sete componentes de avaliação: 1) qualidade de sono subjetiva; 2) latência do sono; 3) duração do sono; 4) eficiência do sono; 5) distúrbios do sono; 6) uso de medicação hipnótica-sedativa; 7) disfunção diurna. Em cada componente, é atribuído de 0 a 3 escores, onde “0” indica nenhuma dificuldade e “3” indica dificuldade severa. A pontuação dos sete componentes é posteriormente adicionada para formar um escore “global”, tendo de 0 a 21 pontos. Um escore global superior a cinco é considerado indicador de má qualidade do sono.

2.2.3 Avaliação da função pulmonar

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

O exame foi efetuado com o paciente sentado, com a cabeça em posição neutra e fixa e com um clipe nasal. O aparelho foi colocado na boca do paciente e foi então solicitado que este respirasse normalmente por alguns segundos; a seguir, pediu-se que ele fizesse uma inspiração profunda e depois soprasse todo o ar vagarosamente no interior do espirômetro. Dessa manobra, foi obtido um espirograma do qual foram determinados a capacidade vital (CV). Em seguida, solicitou-se ao paciente para inspirar profundamente até o máximo possível, e a seguir prender o ar por um a dois segundos e depois exalar com o máximo esforço, obtendo-se então uma representação gráfica do volume máximo expiratório em função do tempo. Com suporte neste traçado espirométrico, foram calculadas a capacidade

vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a relação VEF1/CVF. A SpO2 foi obtida com o paciente sentado e respirando ar ambiente.

2.2.4 Registro do sono

2.2.4.1 Polissonografia

O exame de polissonografia consiste na avaliação de parâmetros eletrofisiológicos, como latência, eficiência e estrutura do sono. Foi utilizado um sistema ALICE II. O registro polissonográfico foi realizado em ambiente de laboratório. Os pacientes foram solicitados a comparecer, acompanhados ou não, por volta das 20 horas. As lâmpadas foram apagadas entre 21h e 23h, de acordo com a preferência do paciente e após a instalação do exame. O registro envolve o posicionamento de microfones e de eletrodos não invasivos sobre o corpo, permitindo ao paciente movimentar-se durante a noite. O registro do sono foi feito através do eletroencefalograma (EEG), do eletrooculograma direito e esquerdo, além de outros parâmetros complementares, como registro da SpO2, do fluxo aéreo nasal, de medidas de expansão torácica, do registro da posição do paciente e do eletromiograma mentoniano. Os pacientes foram monitorados com câmera infravermelha para a detecção de movimentos durante o sono. Em resumo, a montagem incluiu eletrooculograma direito e esquerdo, eletromiograma mentoniano, eletrodos bipolares no membro inferior direito, eletrodos centrais (C3-A2, C4-A1) e occipitais (O2-A1). O registro de EEG foi instalado por técnico especializado em sono, utilizando o sistema internacional 10-20 para a colocação de eletrodos. Foram feitas medidas e higienização do couro cabeludo para a colocação dos eletrodos de EEG, utilizando gaze e colódio e secagem com ar comprimido quente. Uma pasta condutora foi acrescentada à concha do eletrodo e um esparadrapo preveniu a evaporação durante a noite. O eletrooculograma utilizou dois eletrodos perioculares horizontais, no canto externo de cada olho, um levemente acima e outro levemente abaixo da linha horizontal. Para fixação dos eletrodos perioculares foram utilizados apenas a pasta condutora e o esparadrapo. Os estádios de sono de I a IV foram identificados de acordo com uma versão modificada do método de Rechtschaffen e Kales, usando marcas feitas no intervalo de 30 segundos.

3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos foram apresentados em média e desvio-padrão. Os casos de FC foram agrupados de acordo com a presença ou ausência de doença e comparados entre si e com os controles. As diferenças entre os grupos foram avaliadas por meio do teste ANOVA, do teste exato de *Fisher* para variáveis categóricas, do teste t de *Student* para variáveis contínuas e do teste de *Mann-Whitney* para variáveis não contínuas. O teste de *Tukey (pos-hoc)* foi usado após ANOVA, quando apropriado. Uma análise de correlação linear entre o VEF1, os valores de SpO2 e os resultados do PSQI foi realizada. As relações entre a presença de dessaturação noturna (SpO2<90% durante pelo menos 30% do tempo total de sono ou SpO2<85% durante o sono) e valores em repouso acordado da SpO2, escores S-K, e testes espirométricos foram examinadas por intermédio da *Receiver Operating Characteristic (ROC)*. Os dados foram processados e analisados com auxílio do programa *Statistic Package for Social Sciences (SPSS-16) software for windows*. O nível de significância foi de $p<0,05$.

4 RESULTADOS

Foram estudados trinta casos de FC com comprometimento pulmonar (12M/18F; idade média $12,8 \pm 6,61$) e dez casos sem doença pulmonar (2M/8F; idade média $13,3 \pm 4,7$). Como controles, foram estudados 20 indivíduos, sem alterações do sono, sem doenças clínicas significativas, encaminhados para polissonografia, em um laboratório de sono (10M/10F; idade média $15,5 \pm 4,33$). Idade e sexo eram semelhantes nos três grupos (ANOVA, $p=0,25$; teste de *Fisher*, $p=0,29$, respectivamente). O IMC foi menor nos casos de FC com doença pulmonar quando comparados com os casos de FC sem envolvimento pulmonar e com os controles ($17,1 \pm 2,9$; $20,7 \pm 3,8$ e $21,0 \pm 2,3$; ANOVA, $p=0,005$; *Tukey pos-hoc*: $p=0,003$ e $p < 0,005$, respectivamente) (**Tabela 1**).

Tabela 1- Medidas clínicas e polissonográficas (média±DP) de 40 casos com fibrose cística com doença pulmonar clínica (Grupo 1), e sem doença pulmonar (Grupo 2) e controles (Grupo 3), e comparação entre os grupos (Teste de Mann-Whitney).

<i>Variáveis</i>	<i>Grupo 1 (N=30)</i>	<i>Grupo 2 (N=10)</i>	<i>Grupo 1 vs. 2</i>	<i>Grupo 3 (N=20)</i>	¹ <i>Grupo 1 vs. 3</i> ² <i>Grupo 2 vs. 3</i>
Sexo (M/F)	12/18	18/12	³ 0,44	10/10	³ 0,56 ³ 0,23
Idade (variação, Média ± DP)	6-28 12,8±6,61	7-22 13,3±4,78	¹ 0,97	8-25 15,5±4,33	¹ 0,23 ¹ 0,56
Duração dos sintomas	11,14±6,42	11,49±4,06	² 0,87		
IMC(K_g/m²)	17,13±2,92	20,75±3,81	² 0,003	21,02±2,32	² <0,005 ² 0,96
VEF 1(%)	27-100 65,29±24,83	85-110 99,82±8,31	² <0,005		
CVF (%)	71,99±17,96	100,70±9,66	² <0,005		
S-K	64,48±16,22	94,0±5,16	² <0,005		
TC6 (m)	479,72±69,70	528,56±77,57	² 0,06		
IQSP	4,00±3,73	3,70±1,82	² 0,53		
ESE	5,59±3,05	4,20±2,65	² 0,21		
TTS (min)	436,55±42,26	434,86±57,35	² 0,87	418,92±38,65	² 0,16 ² 0,34
Eficiência do sono (TTS/TTR %)	94,71±5,68	93,11±4,53	² 0,21	95,32±2,97	² 0,75 ² 0,18
Latência do sono (min)	12,40±5,68	22,75±4,53	² 0,01	18,47±10,62	² 0,02 ² 0,27
Latência do sono REM (min)	118,21±51,54	182,25±73,40	² 0,01	100,76±37,20	² 0,16 ² 0,002
Índice de despertar	8,04±3,96	10,63±3,76	² 0,06	8,75±5,31	² 0,98 ² 0,19
Sono NREM Estágio 3-4 (% TTS)	17,49±2,22	16,90±1,66	² 0,68	18,93±4,08	² 0,19 ² 0,23
Sono REM (% TTS)	19,16±6,69	15,85±7,39	² 0,16	22,04±4,30	² 0,07 ² 0,04
SaO₂ média (%)	93,03±3,48	94,50±1,90	² 0,20	95,75±1,07	² 0,001 ² 0,04
SaO₂ mínima (%)	84,87±7,69	89,89±2,08	² 0,05	91,85±2,60	² <0,005 ² <0,12
Tempo de SaO₂ < 90% (min)	61,78±128,19	3,60±5,49	² 0,05	0,20±0,20	² <0,005 ^c 0,21
% Tempo SaO₂ < 90%	15,03±31,21	0,86±1,32	² p<0,05	0,04±0,07	² 0,06 ² 0,99
Índice de Dessaturação	10,19±12,29	6,61±6,50	² 0,39	4,7±2,1	² 0,02 ² 0,34
IAH	2,17±2,50	1,92±2,90	² 0,50	1,77±1,21	² 0,82 ² 0,27

Abreviações: IMC = Índice Massa Corporal; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = Capacidade Vital Forçada; S-K = Escore de Shwachman-Kulczycki; TC6min = Teste dos seis minutos de caminhada; m = metro; IQSP = Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; ESE = escala de sonolência de Epworth; TTS= tempo total de sono; TTR= Tempo total de registro do sono; SaO₂= saturação de oxigênio; min= minutos;IAH= índice de apneia e hipopneia. ¹Teste t de Student. ²Teste de Mann-Whitney. ³Teste Exato de Fisher.

Os resultados da polissonografia são apresentados na **Tabela 1**. Os pacientes com FC e doença pulmonar apresentaram uma redução da latência do sono em relação aos casos de FC sem envolvimento pulmonar e aos controles. Os pacientes com FC e sem comprometimento pulmonar apresentaram maior latência do sono *REM* do que os casos de FC com comprometimento pulmonar ($p=0,01$) e que os controles ($p= 0,002$). O percentual de estágio 3-4 e do sono REM não foi diferente entre os casos e os controles. Os pacientes com FC e comprometimento pulmonar apresentavam valores mais reduzidos da SpO₂ basal ($96,6\pm 1,36$) do que os casos de FC sem comprometimento pulmonar ($97,9\pm 0,56$, $P= 0,002$) e do que os controles ($97,6\pm 0,48$, $P=0,002$). Os valores de saturação média foram menores nos casos de FC com e sem doença pulmonar, do que os controles. Durante o sono, cinco casos (15%) de pacientes com FC e doença pulmonar apresentaram valores médios de SpO₂ abaixo de 90% em mais de 30% do tempo total de sono e 11 casos (36.6%) mostraram níveis mínimos de SpO₂<85%. A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) foi observada em pacientes fibrocísticos com (N=2; AIH=8 e 11/h) e sem doença pulmonar (N=2; AIH=8 e 11/h). Todos os pacientes com SAOS submeteram-se a nasofibrosopia. Pólipos nasais isolados foram encontrados em seis casos. Todos apresentavam desvio de septo, hipertrofia adenotonsilar e pansinusite. A eficiência do sono, o índice de despertar, IAH e as fases *REM* e *NREM* do sono, não foram diferentes entre os três grupos: pacientes com e sem envolvimento pulmonar e controles.

Pacientes fibrocísticos com doença pulmonar apresentaram valores de VEF1, CVF e escore de S-K menores, do que os casos sem envolvimento pulmonar (**Tabela 1**). No teste dos seis minutos de caminhada, os casos com doença pulmonar tenderam a percorrer menores distâncias do que os casos sem doença pulmonar. Neste estudo, cinco casos com e dois casos sem doença pulmonar tinham má qualidade do sono (IQSP>6). A análise do IQSP revelou má qualidade do sono (IQSP>6) em cinco casos com doença pulmonar e em dois casos sem envolvimento pulmonar; e não houve diferença entre os grupos (**Tabela 2**). Sonolência excessiva diurna foi verificada em quatro pacientes com FC e comprometimento pulmonar e não se correlacionou com os valores de VEF1 ($F=0,28$; $P=0,59$). Observou-se tosse frequente em todos os casos com doença clínica pulmonar e má qualidade do sono (N=5). Os valores do VEF1 não se correlacionaram com a qualidade do sono avaliada pelo IQSP ($F=2,58$; $P=0,12$). Casos com doença clínica pulmonar e dessaturação noturna avaliada pela presença de SaO₂<90% apresentaram pior qualidade do sono ($P=0,007$). Pacientes com SaO₂<85% apresentaram baixos valores de VEF1. Nos casos com doença pulmonar, os

valores de VEF1 correlacionaram-se com o nadir SaO₂<85% (F=4,73, P<0,03; **Figura 1**) e com a SaO₂ média (F=6,0; P= 0,02; **Figura 2**).

Tabela 2- Características dos pacientes com fibrose cística (n=30) com doença pulmonar clínica, de acordo com a presença de dessaturação noturna de oxigênio.

Variáveis	SaO ₂ <90% mais de 30%TTS			Nadir SaO ₂ <85%		
	Sim N=4	Não N=26		Sim N=11	Não N=19	
Idade	17,00±5,19	12,03±6,46	0,22	13,77±4,60	11,97±7,46	0,52
Duração dos sintomas	12,00±7,0	10,73±5,9	0,73	11,52±4,72	10,50±6,67	0,69
IMC	17,55±4,31	17,26±2,95	0,97	16,76±2,12	17,62±3,42	0,50
VEF1	49,06±10,54	70,35±24,15	0,15	54,88±18,5	75,73±23,8	0,03*
CVF	59,33±29,36	73,18±15,82	0,21	63,8±19,95	76,24±15,06	0,10
S-K	53,33±12,58	68,00±17,04	0,17	61,67±15,20	68,93±18,10	0,33
TC6 (m)	445,72±28,48	487,40±67,31	0,30	482,62±73,29	481,54±61,56	0,97
IQSP	9,33±5,85	3,20±2,94	0,007**	5,44±5,81	3,07±1,54	0,15
ESE	5,33±1,52	5,25±3,19	0,96	5,33±2,59	5,21±3,33	0,92

Abreviações: IMC= Índice de massa corporal; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF= Capacidade vital forçada; S-K=Escore de Shwachman-Kulezycki; TC6= Teste da caminhada dos 6 minutos; m=metro; IQSP= Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; ESE= escala de sonolência de Epworth; *p<0.05**p<0.01.

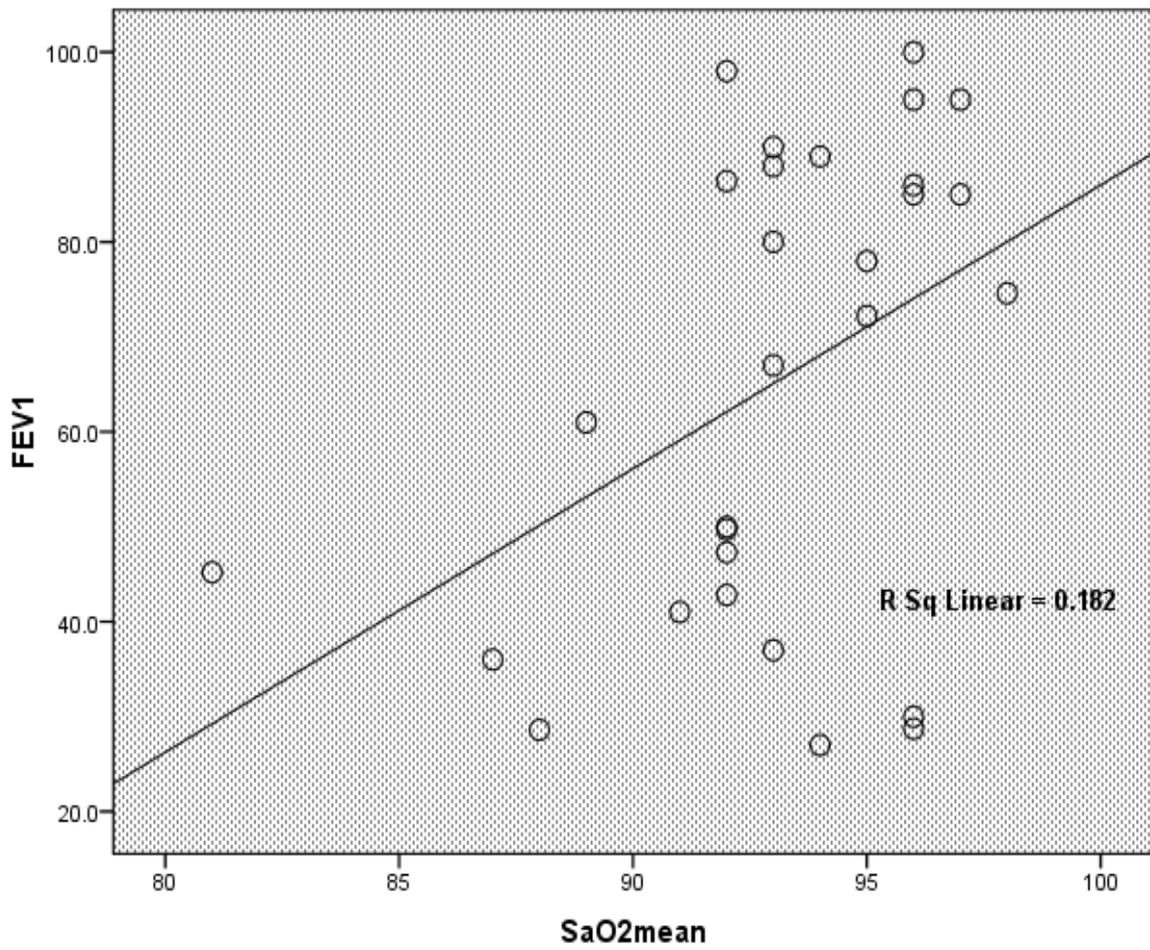


Figura 1. Análise de correlação entre os valores do VEF1 e os valores mínimos de SpO2.

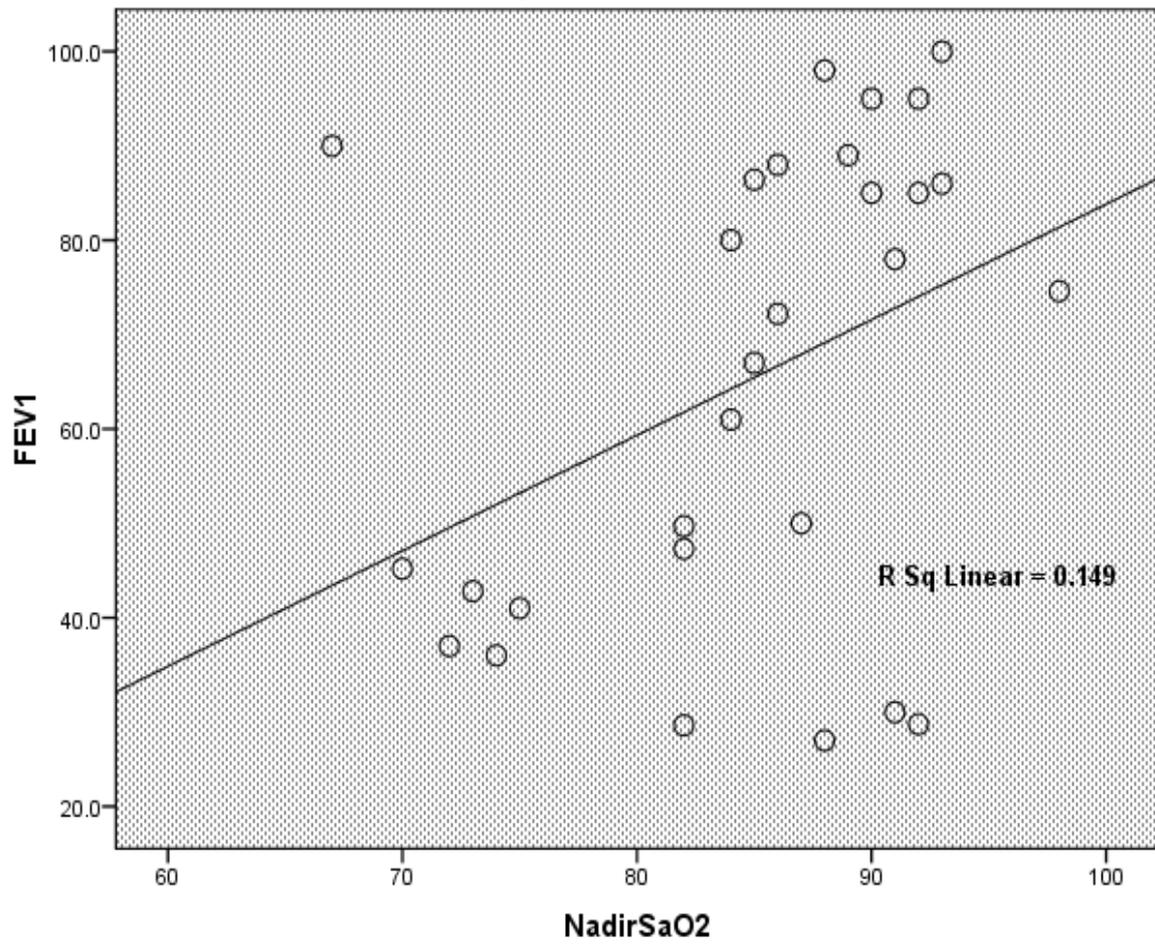
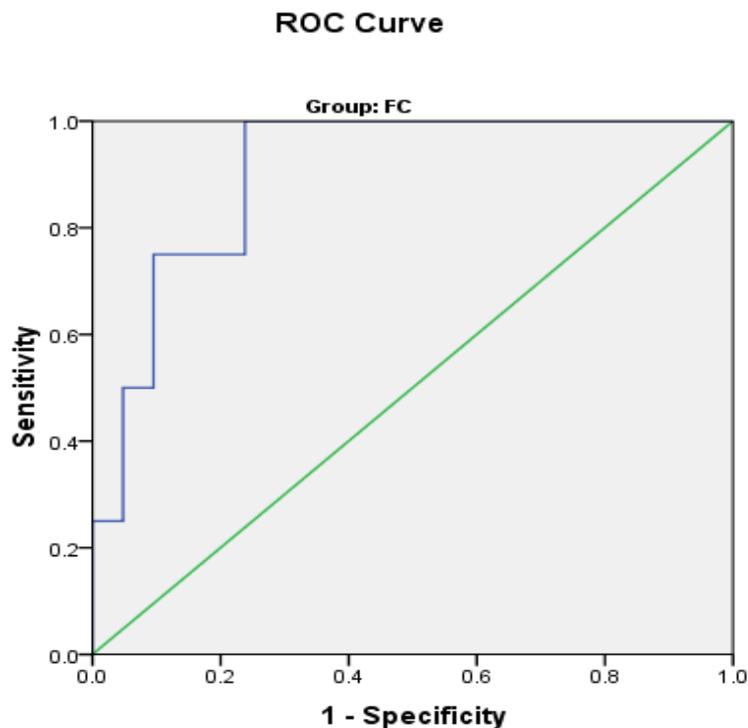


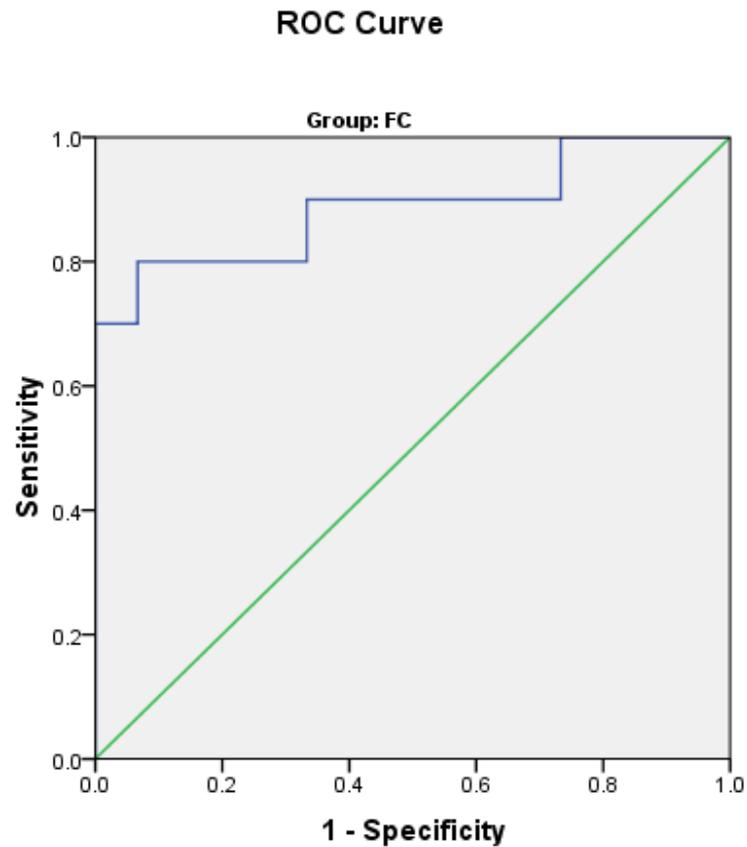
Figura 2. Análise de correlação entre os valores de VEF1 e valores médios da SpO₂.

Os valores de VEF1<64% do predito mostraram significativa relação com a dessaturação noturna de oxigênio, de acordo com os dois critérios utilizados neste estudo: SpO2<85% durante o sono (sensibilidade = 92,3% e especificidade 77,3%) (**Figura 3**) e a SpO2<90% em pelo menos 30% do tempo total de sono (sensibilidade = 81,8% e especificidade 85,2%) (**Figura 4**). O *cutoff* do VEF1 ao nível de 64%, para dessaturação noturna de oxigênio, foi determinado pela maior área da curva *ROC*. Dois pacientes (idade de 14 e 24 anos) que apresentaram valores de VEF1 muito fora da curva e eficiência do sono acentuadamente reduzida foram excluídos na análise da curva *ROC*. Os valores relativos à SpO₂ basal e ao escore de S-K não foram bom preditores de dessaturação noturna.



Grupo	Área	Erro padrão	Assintótico Sig. ^b	Assintótico Intervalo de Confiança de 95%	
				Limite inferior	Limite superior
FC	.905	.066	.012	.776	1.033

Figura 3. Curva característica de operação do receptor (*ROC*) para prever dessaturação noturna (Nadir SpO₂<85%) usando valores do VEF1. A área dentro da curva foi 0.90. O ponto de corte mais próximo ao ombro esquerdo superior da curva foi 64, com uma sensibilidade de 92.3% e uma especificidade de 77.3%.



Grupo	Área	Erro padrão	Assintótico Sig. ^b	Assintótico Intervalo de Confiança de 95%	
				Limite inferior	Limite superior
FC	.887	.078	.001	.734	1.039

Figura 4. Curva característica de operação do receptor (*ROC*) para prever dessaturação noturna ($SpO_2 < 90\%$ em pelo menos 30% do tempo total de sono) usando valores do VEF1. A área dentro da curva foi 0,88. O ponto de corte mais próximo ao ombro esquerdo superior da curva foi 64, com uma sensibilidade de 81,8% e uma especificidade de 85,2%.

5 DISCUSSÃO

Os resultados deste experimento mostram que a dessaturação noturna da oxi-hemoglobina é comum em pacientes jovens clinicamente estáveis com FC e pode ser prevista pelos testes de função pulmonar. Mais precisamente, um $VEF1 < 64\%$ deve indicar a presença de dessaturação noturna.

Evidências objetivas sobre a definição de hipóxia noturna na FC permanecem por serem estabelecidas. Previamente, a hipóxia durante o sono em pacientes fibrocísticos tem sido quantificada de forma variável. Os parâmetros utilizados têm sido a saturação de oxigênio mínima durante o sono, a saturação média durante o sono, o percentual de tempo gasto com a saturação abaixo de 90% e os mais baixos níveis de saturação de oxigênio por hora de sono. Neste estudo, para melhor avaliar a influência dos fatores clínicos como preditores de dessaturação noturna, empregaram-se dois critérios. Os critérios utilizados foram a presença de uma $SpO2 < 90\%$ em pelo menos 30% do tempo total de sono e/ou o nadir $SpO2 < 85\%$ durante o sono. Critérios semelhantes foram adotados para a definição de dessaturação na doença pulmonar obstrutiva crônica e previamente foram relacionados à hipertensão pulmonar persistente (LEVI-VALENSI *et al.*, 1992).

Em concordância com os dados deste ensaio, dois estudos anteriores mostraram que um $VEF1 < 64\%$ tem boa sensibilidade para predizer a hipóxia durante o sono na FC, no entanto, este estudo mostrou uma especificidade de valor reduzido (VERSTEEGH *et al.*, 1990; MILROSS *et al.*, 2001). Também em concordância com os achados deste experimento, um $VEF1 < 64\%$ foi demonstrado estar associado à dessaturação durante vôos (BUCHDAHL *et al.*, 2001). Estudo anterior, usando medidas de oximetria noturna e sem monitorização polissonográfica, sugeriu que a dessaturação durante o sono não pode ser prevista por medidas de escore clínico ou pelos testes de função pulmonar (MONTGOMERY *et al.*, 1989). Dado que os resultados anteriores foram obtidos por oximetria noturna, uma explicação para a diferença entre tais achados seria a interferência não detectada da redução da eficiência do sono ou de um aumento da fragmentação do sono.

Neste experimento, os valores basais da $SpO2$ não foram preditivos de dessaturação noturna. Previamente, foi relatado o fato de que a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ($PaO2$) pode ser um bom preditor de dessaturação noturna, no entanto, a

análise dos gases sanguíneos arteriais não foi realizada. Pesquisas anteriores, utilizando oximetria, mostraram que uma $SpO_2 < 94\%$ está associada com dessaturação noturna (VERSTEEGH *et al.*, 1990). Em oposição, outro relato, também utilizando oximetria noturna, indicou que apenas 36% dos pacientes com uma $SpO_2 \text{ basal} > 93\%$ apresentavam dessaturação noturna (FREANGOLIAS e WILCOX 2001).

Os mecanismos que levam a dessaturação noturna em FC não estão completamente elucidados. Tal evento é atribuído a uma redução do *drive* respiratório e a uma redução do volume corrente com a consequente diminuição da capacidade residual funcional, ocorrendo predominantemente no sono *REM*. Todas essas alterações podem ser agravadas pela fraqueza dos músculos respiratórios causada pela desnutrição (TEPPER; SATRUD; DEPSEY, 1983; SPIER; RIVLIN; LEVISON, 1984). Relatos prévios sugerem que a hipoxemia noturna poderia ser dependente do grau de hiperinsuflação e não da fraqueza dos músculos respiratórios (BRADLEY *et al.*, 1999). Esses dados corroboram os resultados deste estudo, que mostraram uma redução da CVF e um aumento da relação $VEF1/CVF$, em pacientes com FC e envolvimento pulmonar. Estudos posteriores com a análise noturna da pressão parcial de gás carbônico (PCO_2) serão necessários para maiores esclarecimentos acerca desse assunto.

As consequências do insulto hipóxico em FC não estão bem esclarecidas. A sobrevida na FC está diretamente relacionada à frequência das exacerbações infecciosas, e o papel da hipóxia pode ser diferente de outras clássicas doenças pulmonares, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Na DPOC, a suplementação de oxigênio aumenta a sobrevida e existe uma indicação formal de suplementação de O_2 na presença de dessaturação diurna (RABE *et al.*, 2007). Em alguns países, a ventilação não invasiva é utilizada como tratamento de primeira linha para os casos de FC com exacerbação pulmonar hipercápnica de natureza grave e nos casos com hipercapnia diurna estável, particularmente quando associados a distúrbios do sono (FAUROUX *et al.*, 2008). O benefício terapêutico de tais medidas, no entanto, não foi ainda demonstrado e permanece por ser estabelecido o papel que a ventilação não invasiva exerce nas exacerbações pulmonares e na progressão da doença (MORAN *et al.*, 2007). Foi mostrado que o suporte ventilatório *bilevel* (com dois níveis de pressão nas vias aéreas) e terapia com baixos fluxos de oxigênio melhoraram a saturação noturna de fibrocísticos e também promovem uma redução posterior dos níveis de dióxido de carbono, sugerindo que houve melhora da ventilação alveolar (MILROSS *et al.*, 2001).

Não existem relatos prévios sobre os padrões do sono comparando casos clínicos leves de FC sem envolvimento pulmonar com outras formas mais graves que apresentam envolvimento pulmonar. Neste estudo de pacientes jovens com FC, não houve diferenças significativas na macroarquitetura do sono, dos casos com e sem doença pulmonar.

A macroarquitetura do sono refere-se a medidas obtidas dos estádios dos escores do sono do EEG que incluem latência do sono, latência do *REM*, tempo total do sono, minutos e percentagem dos estádios 1-4 do sono *NREM*, *REM* e despertar. Os casos com doença pulmonar apresentaram uma latência do sono reduzida, sugerindo que eles podem experimentar mais sonolência diurna do que os sem envolvimento pulmonar. Os pacientes sem envolvimento pulmonar demonstraram latência do sono *REM* aumentada e uma quantidade de *REM* diminuída. Tais alterações podem, entretanto, ser inespecíficas e podem estar relacionadas aos efeitos da primeira noite de registro do sono. Naqvi, 2008, estudando 24 crianças e adolescentes, relataram uma diminuição da eficiência do sono, uma latência do *REM* aumentada e uma redução na percentagem do *REM* quando comparados com 14 controles normais. A magnitude da ruptura do sono estava associada à gravidade da doença pulmonar, mas não foi diretamente correlacionada com o grau de hipoxemia noturna ou com a hipoventilação nestes pacientes (NAQVI *et al.*, 2008). Deve ser enfatizado o fato de que os dados deste ensaio correspondem a indivíduos clinicamente estáveis e que as exacerbações infecciosas pulmonares provavelmente estão associadas a alterações importantes da arquitetura do sono.

Neste estudo, a apneia obstrutiva do sono foi observada em pacientes fibrocísticos com e sem envolvimento pulmonar. A prevalência da síndrome da apneia obstrutiva do sono na FC é desconhecida e estudos envolvendo um grande número de pacientes são necessários para o esclarecimento de tal questão. Com base nestes dados e em outros relatos (PIPER; BYE; GRUNSTEIN, 2007), parece razoável sugerir que todos os pacientes com FC devem ser interrogados sobre a ocorrência de sintomas relacionados com a síndrome da apneia obstrutiva do sono, incluindo ronco, e que a polissonografia deve ser realizada nos casos suspeitos. Adicionalmente, pacientes com complicações de hipoxemia crônica, tais como *cor pulmonale*, poderiam ser provavelmente investigados.

REFERÊNCIAS

1. BELLIS, G.; CAZES, M. H.; PARANT, A. et al. Cystic fibrosis mortality trends in France. *J. Cyst. Fibros.*, v. 6, p. 179-186, 2007.
2. ELBORN, J. S.; SHALE, D. J.; BRITTON, J. R. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax*, v. 46, p. 881-885, 1991.
3. SONI, R.; DOBBIN, C. J.; MILROSS, M.A.; YOUNG, I. H.; BYE, P. P. Gas exchange in stable patients with moderate-to-severe lung disease from cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.*, v. 7, p. 285-291, 2008.
4. WATERHOUSE, D. F.; MCLAUGHLIN, A. M.; GALLAGHER, C. G. Time course and recovery of arterial blood gases during exacerbations in adults with Cystic Fibrosis. *J. Cyst. Fibros.*, v. 8, p. 9-13, 2009.
5. DRUMM, M. L.; KONSTAN, M. W.; SCHLUCHTER, M. D. et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, v. 353, p. 1443-1453, 2005.
6. BRADLEY, S.; SOLIN, P.; WILSON, J.; JOHNS, D.; WALTERS, E. H.; NAUGHTON, M. T. Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis. *Chest.*, v. 116, p. 647-654, 1999.
7. TEPPER, R. S.; SKATRUD, J. B.; DEMPSEY, J. A. Ventilation and oxygenation changes during sleep in cystic fibrosis. *Chest.*, v. 84, p. 388-393, 1983.
8. KOELLING, T. M.; DEC, G. W.; GINNS, L. C.; SEMIGRAN, M. J. Left ventricular diastolic function in patients with advanced cystic fibrosis. *Chest.*, v. 123, p. 1488-1494, 2003.
9. ROVEDDER, P. M.; ZIEGLER, B.; PINOTTI, A. F. et al. Prevalence of pulmonary hypertension evaluated by Doppler echocardiography in a population of adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J. Bras. Pneumol.*, v. 34, p. 83-90, 2008.

10. WORLITZSCH, D.; TARRAN, R.; ULRICH, M. *et al.* Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of cystic fibrosis patients. **J. Clin. Invest.**, v. 109, p. 317-325, 2002.
11. DANCEY, D. R.; TULLIS, E. D.; HESLEGRAVE, R.; THORNLEY, K.; HANLY, P. J. Sleep quality and daytime function in adults with cystic fibrosis and severe lung disease. **Eur. Respir. J.**, v. 19, p. 504-510, 2002.
12. BURKER, E. J.; CARELS, R. A.; THOMPSON, L. F.; RODGERS, L.; EGAN, T. Quality of life in patients awaiting lung transplant: cystic fibrosis versus other end-stage lung diseases. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 30, p. 453-460, 2000.
13. UYAN, Z. S.; OZDEMIR, N.; ERSU, R. *et al.* Factors that correlate with sleep oxygenation in children with cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 42, p. 716-722, 2007.
14. NAQVI, S. K.; SOTELO, C.; MURRY, L.; SIMAKAJORNBOON, N. Sleep architecture in children and adolescents with cystic fibrosis and the association with severity of lung disease. **Sleep Breath**, v. 12, p. 77-83, 2008.
15. MILROSS, M. A.; PIPER, A. J.; NORMAN, M. *et al.* Subjective sleep quality in cystic fibrosis. **Sleep Med.**, 3, p. 205-212, 2002.
16. SHWACHMAN, H.; KULCZYCKI, L. L. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. **AMA J. Dis. Child.**, v. 96, p. 6-15, 1958.
17. POLGAR, G. Pulmonary function tests in children. **J. Pediatr.**, v. 95, p. 168-170, 1979.
18. GULMANS, V. A.; VAN VELDHOVEN, N. H.; DE MEER, K.; HELDERS, P. J. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 22, p. 85-89, 1996.
19. BUYSSE, D. J.; REYNOLDS, C. F.; MONK, T. H.; BERMAN, S. R.; KUPFER, D. J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Res.**, v. 28, p. 193-213, 1989.

20. JANKELOWITZ, L.; REID, K. J.; WOLFE, L.; CULLINA, J.; ZEE, P. C.; JAIN, M. Cystic fibrosis patients have poor sleep quality despite normal sleep latency and efficiency. **Chest.**, v. 127, p. 1593-1599, 2005.
21. JOHNS, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v. 14, p. 540-545, 1991.
22. MELENDRES, M. C.; LUTZ, J. M.; RUBIN, E. D.; MARCUS, C. L. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. **Pediatrics**, v. 114, p. 768-775, 2004.
23. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. **Sleep**, v. 15, p. 173-184, 1992.
24. SLEEP-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. **Sleep**, v. 22, p. 667-689, 1999.
25. LEVI-VALENSI, P.; WEITZENBLUM, E.; RIDA, Z. *et al.* Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. **Eur. Respir. J.**, v. 5, p. 301-307, 1992.
26. VERSTEEGH, F. G.; BOGAARD, J. M.; RAATGEVER, J. W.; STAM, H.; NEIJENS, H. J.; KERREBIJN, K. F. Relationship between airway obstruction, desaturation during exercise and nocturnal hypoxaemia in cystic fibrosis patients. **Eur. Respir. J.**, v. 3, p. 68-73, 1990.
27. MILROSS, M. A.; PIPER, A. J.; NORMAN, M. *et al.* Predicting sleep-disordered breathing in patients with cystic fibrosis. **Chest.**, v. 120, p. 1239-1245, 2001.
28. BUCHDAHL, R. M.; BABIKER, A.; BUSH, A.; CRAMER, D. Predicting hypoxaemia during flights in children with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 56, p. 877-879, 2001.

29. MONTGOMERY, M.; WIEBICKE, W.; BIBI, H.; PAGTAKHAN, R. D.; PASTERKAMP, H. Home measurement of oxygen saturation during sleep in patients with cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 7, p. 29-34, 1989.
30. FRANGOLIAS DD, WILCOX PG. Predictability of oxygen desaturation during sleep in patients with cystic fibrosis: clinical, spirometric, and exercise parameters. **Chest.**, v. 119, p. 434-441, 2001.
31. SPIER, S.; RIVLIN, J.; HUGHES, D.; LEVISON, H. The effect of oxygen on sleep, blood gases, and ventilation in cystic fibrosis. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 129, p. 712-718, 1984.
32. RABE, K. F.; HURD, S.; ANZUETO, A. *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, p. 532-555, 2007.
33. FAUROUX, B.; BURGEL, P. R.; BOELLE, P. Y. *et al.* Practice of Noninvasive Ventilation for Cystic Fibrosis: A Nationwide Survey in France. **Respir. Care**, v. 53, p. 1482-1489, 2008.
34. MILROSS, M. A.; PIPER, A. J.; NORMAN, M. *et al.* Low-flow oxygen and bilevel ventilatory support: effects on ventilation during sleep in cystic fibrosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 163, p. 129-134, 2001.
35. PIPER, A. J.; BYE, P. T. B.; GRUNSTEIN, R. R. Sleep and Breathing in Cystic Fibrosis. **Sleep Med. Clin.**, v. 2, p. 87-97, 2007.

**TOMOGRAFIA DE ALTA RESOLUÇÃO DO
TÓRAX NA AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA
DOENÇA PULMONAR EM FIBROSE CÍSTICA**

RESUMO

Introdução. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax pode avaliar as alterações pulmonares mais precocemente em fibrose cística (FC) do que a espirometria. O objetivo deste estudo foi avaliar o papel da TCAR do tórax e o escore de Bhalla na detecção da gravidade do comprometimento pulmonar em pacientes com FC. **Métodos.** Casos de ambos os sexos, com idade superior a seis anos, clinicamente estáveis, foram avaliados mediante espirometria, níveis basais de SpO₂, teste da caminhada dos seis minutos (TC6min), TCAR do tórax, escore Schwachman-Kulczycki (S-K) e escore de Bhalla. Para definir a gravidade do comprometimento funcional pulmonar, foi utilizado um *cut-off* de 80% para o VEF1. **Principais resultados.** Vinte e cinco pacientes (15 homens, idade média 14,2±5,6) com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1 variação 28,6-98,0; média 62,5±21,8%) foram estudados. Nove pacientes apresentavam insuficiência respiratória moderada/grave (40<VEF1≤59), nove tinham insuficiência respiratória leve (59< VEF1≤79) e seis tinham função normal (VEF1>79%). Bronquiectasias foi o achado tomográfico mais frequente. Espessamento peribrônquico, rolha de muco e zonas de hiperinsuflação, embora com menor gravidade, foram também comumente observados. Nenhum dos casos apresentava bolhas. Os escores totais das anormalidades tomográficas variaram de 7 a 25 (13,8±4,4). A *Receiver Operating Characteristics (ROC)* mostrou alta sensibilidade/especificidade para os escores de Bhalla e S-K na predição da gravidade da doença medida pelo VEF1 (88,8/91,3 e 83,3/86,9 respectivamente). **Conclusões.** De forma comparativa, o escore Bhalla apresentou maior sensibilidade do que o escore S-K na detecção da gravidade da doença pulmonar em FC, quando se considerou o VEF1 como padrão-ouro. Os níveis basais de SpO₂ e o TC6 não foram bons preditores de gravidade.

Palavras-chave: Fibrose cística. Bronquiectasia. Tomografia. Testes de Função Pulmonar.

ABSTRACT

Background. High-resolution chest tomography (HRCT) might be more precociously altered than spirometry in Cystic Fibrosis (CF). The objective of this study was to evaluate the role of HRCT and the use of the Bhalla score in the detection of functional disability in CF.

Methods. Patients were evaluated clinically, using the Shwachman-Kulczycki (S-K) score, with the 6-minute walk test (6MWT), with spirometry and with measures of basal SpO₂. A cut-off of 80 for the forced expiratory volume (FEV₁) was used to define disease severity.

Main results. Cases of both genders, aged older than six years, clinically stable, were evaluated regarding spirometry, basal SpO₂, the 6MWT, HRCT and the S-K score. Twenty-five patients (15 male, mean age 14.2±5.6) with FEV₁ (range 28.6-98.0; mean 62.5±21.8%) were studied. Nine patients had severe/moderate ventilatory insufficiency (40<FEV₁≤59), nine had mild (59<FEV₁≤79) and six had normal function (FEV₁>79%). Bronchiectasis was the most frequent finding. Peribronchial thickening, mucus plugging and, air trapping, though less severe, were also commonly observed. None of the cases presented bullae. Total scores of HRCT abnormalities varied from 7 to 25 (13.8±4.4). The ROC curve showed a high sensitivity/specificity for the Bhalla and S-K scores in the detection of clinical disability as measured by the FEV₁ (88.8/91.3 and 83.3/86.9, respectively).

Conclusion. By comparison, the Bhalla scores showed higher sensitivity than the S-K scores. Basal SpO₂ and the 6MWT were not good detectors of disability as measured by functional pulmonary tests.

Keywords: Bronchiectasis. Cystic fibrosis. FEV₁. Tomography. Schwachman-score.

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva que se manifesta com anormalidades de vários órgãos e sistemas. Observam-se ainda níveis anormalmente elevados de eletrólitos no suor, insuficiência pancreática e doença pulmonar crônica. Geralmente a FC se manifesta em um espectro variável de gravidade que ordinariamente não pode ser previsto por medidas clínicas. Avanços terapêuticos recentes e monitorização da doença com controle das exacerbações prolongaram a expectativa de vida e melhoraram a qualidade de vida dos pacientes (BELLIS *et al.*, 2007; ELBORN; SHALE; BRITTON, 2007). Apesar das novas formas de terapia e do aumento da expectativa de vida, a insuficiência respiratória crônica é a causa mais recorrente de óbito nesses pacientes. Frequentemente, pacientes com FC desenvolvem dano pulmonar progressivo e irreversível, evoluindo para a insuficiência respiratória crônica. Portanto, o reconhecimento precoce e a identificação de fatores preditivos de deterioração clínica são aspectos importantes para o manuseio clínico dos pacientes.

Marcadores biológicos que permitam uma estratificação da gravidade da doença tradicionalmente são utilizados para estabelecer o prognóstico e avaliar os benefícios terapêuticos. Historicamente, escores de avaliação clínica, estudos da função pulmonar e escores radiológicos são empregados para avaliar a gravidade da doença (SHWACHMAN; KULCZYCKI, 1958; SAWYER *et al.*, 1994; ZIAIAN *et al.*, RAMSEY, 2007). O escore de Schwachman-Kulczycki (S-K) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) são considerados como os melhores preditores independentes do comprometimento funcional. Outras medidas têm sido consideradas como de utilidade limitada (FRANGOLIAS; HOLLOWAY; VEDAL; WILCOX, 2005). Anteriormente, foi sugerido que alterações tomográficas são mais precoces e apresentam maior sensibilidade do que os testes de função pulmonar (BRODY *et al.*, 2005; BHALLA *et al.*, 1991). Considerando os escores radiológicos imprecisos e subjetivos, Bhalla *et al.* criaram também um escore tomográfico para assessorar a extensão do comprometimento estrutural pulmonar (BHALLA *et al.*, 1991). Estudos sobre a utilidade do escore de Bhalla e a relação entre esse escore e outros marcadores de gravidade da doença, tais como os testes de função pulmonar e o escore S-K, exibem resultados diversos, às vezes evidenciando correlações com a função pulmonar

(DORLOCHTER; NES; FLUGE; ROSENDAHL, 2003) e outras vezes revelando pouca capacidade preditiva (CADERMATIRI *et al.*, 2008).

O objetivo deste estudo foi examinar o papel que a tomografia do tórax, espirometria e as características clínicas desempenham na avaliação da gravidade da FC.

2 METODOLOGIA

Este artigo constituiu estudo transversal com pacientes acompanhados pelo Programa de Fibrose Cística do Estado do Ceará, Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), em Fortaleza-Ceará, no período de 2007 a 2008. Foram incluídos 25 pacientes com diagnóstico de FC estabelecido de acordo com os critérios do consenso do *Cystic Fibrosis Foundation*, 1996, e com idade igual ou superior a seis anos. Dentre os 25 pacientes, quinze era do gênero masculino, dez do feminino, apresentando no geral idade entre 6 e 30 anos ($14 \pm 6,2$). Os pacientes deveriam ter estabilidade clínica da doença há pelo menos 30 dias, definida por ausência de achados clínicos de exacerbação, falta de modificações no esquema terapêutico e inexistência de hospitalizações. Foram critérios de exclusão a presença de infecção e a recusa em assinar o termo de consentimento pós-informação. Inicialmente, foram estudados 29 casos, entretanto, quatro foram excluídos pela má qualidade técnica da TCAR.

Foram utilizados questionários específicos para o registro das variáveis clínicas, como idade, sexo, duração da doença e dos sintomas e o padrão de colonização bacteriana pulmonar. Na avaliação do estado nutricional, utilizou-se o índice de massa corporal (IMC) (kg/m^2). O escore para avaliação da gravidade clínica utilizado foi o de Shwachman-Kulczycki (S-K). Um teste da caminhada de seis minutos (TC6min) foi efetuado por parte de cada indivíduo.

A avaliação da função pulmonar foi feita mediante espirometria. A avaliação da saturação periférica de oxigênio (SpO_2) foi realizada por meio do oxímetro de pulso (Ohmeda model Biox 3740). Um radiologista experiente fez as análises das tomografias computadorizadas de alta resolução (TCAR) do tórax em duas ocasiões diferentes, com um intervalo de tempo de três meses, segundo o sistema de escore de Bhalla (BHALLA *et al.*, 1991). O radiologista não foi informado sobre a identificação do paciente, data da tomografia, ou sobre as provas de função pulmonar. A pontuação do escore de Bhalla foi feita por meio de nove categorias com valor de três pontos cada um, e a pontuação máxima é sinônimo de maior gravidade. O resultado final do escore deve ser subtraído de 25 e, portanto, quanto menor o resultado final, mais grave serão as alterações tomográficas.

CATEGORIA	0	1	2	3
Gravidade da bronquiectasia	Ausente	Leve (luz sutilmente maior que o vaso adjacente)	Moderado (luz 2/3 x maior que o vaso adjacente)	Grave (luz 3 x maior que o vaso adjacente)
Espessamento peribrônquico	Ausente	Leve (espessamento da parede igual o vaso)	Moderado (espessamento maior/dobro do vaso)	Grave (espessamento 2 vezes maior que o vaso)
Extensão das bronquiectasias*	Ausente	1 – 5	6 – 9	➤ 9
Extensão de rolhas de muco*	Ausente	1 – 5	6 – 9	➤ 9
Abcessos ou saculações*	Ausente	1 – 5	6 – 9	➤ 9
Generalidades da divisão bronquial envolvida (bronquiectasia/rolha)	Ausente	acima da 4ª geração	acima da 5ª geração	acima da 6ª geração
Número de bolhas	Ausente	unilateral (não > 4)	bilateral (não > 4)	➤ 4
Enfisema*	Ausente	1-5	➤ 5
Colapso/Consolidação	Ausente	Subsegmentar	Segmentar lobar

Nota - Um escore de Bhalla de 0 indica que nenhuma anormalidade foi detectada.

*Dados dos números dos segmentos broncopulmonares.

Quadro 1. Escore de BHALLA

No escore Swachman-Kulczycki para cada item, a pontuação máxima é de 25 pontos e, quanto menor o valor do escore, pior o quadro clínico do paciente. O escore é graduado em excelente (86-100), bom (71-85), médio (56-70), moderado (41-55) e grave (40 ou menos) (SWHACHMAN e KULCZYCKI, 1958). O teste da caminhada dos seis minutos (TC6min) foi realizado por todos os indivíduos, padronizado da seguinte forma (ROGERS *et al.*, 2003): um circuito elíptico de 20 metros foi inteiramente demarcado com fita adesiva

colorida, com demarcação transversal em cada metro, para permitir a medida da distância com precisão. Este circuito localizava-se em um ambiente aberto. Todos os participantes receberam as mesmas instruções antes do teste, repetindo-as para avaliar a sua adequada compreensão. O teste foi realizado sempre por dois pesquisadores, um dos quais caminhava o tempo todo ao lado da criança, encorajando-a, a cada três minutos, com frases tais como: “Mantenha o ritmo” ou “continue assim”. As crianças foram orientadas a andar o mais rápido possível, porém sem correr. O pesquisador que acompanhava o teste anotava as voltas dadas e, ao final dos seis minutos, era obtida a distância total percorrida, multiplicando-se o número de voltas pelos 20 metros do circuito. A criança parava exatamente no sexto segundo quando se media a distância percorrida nesta última volta. Para monitorar o tempo, foi utilizado um cronômetro *Sport Timer*®. No tempo zero e no sexto minuto, foram medidas a frequência respiratória, a SpO₂ e a frequência cardíaca, utilizando-se um monitor marca *Assess*®. Quando o paciente apresentava uma SpO₂<91%, era suplementada com oxigênio. A avaliação da função pulmonar foi feita por espirometria. A espirometria foi realizada seguindo as normas da *American Thoracic Society, 1995 (ATS) 1995*, utilizando o espirômetro *Jaeger – v 4.31, Germany*®. Foram realizadas três tentativas, sendo a melhor delas registrada. Os parâmetros estudados foram capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). Todos os parâmetros foram expressos em porcentagem do previsto para idade, estatura e gênero. A espirometria foi realizada imediatamente antes do teste da caminhada. A TCAR do tórax foi realizada em um aparelho modelo *Somatom Plus 4, Siemens, Erlangen, Germany*®, com matriz de 512 x 512 *Apixels* e *voxel* com tamanho de 0,585 x 0,585 x 1,5 mm. O nível da janela foi de -450 HU e a abertura de 1500 HU. Foram obtidos cortes axiais de 1.0mm de espessura, com incremento de 10mm, em inspiração máxima, dos ápices aos ângulos costofrênicos, com o paciente na posição supina, usando filtro de alta resolução para reconstrução das imagens, utilizando algoritmo de osso com elevada frequência espacial. Adicionalmente cortes em expiração foram realizados em todos os pacientes com 15 a 20 mm de intervalo em três níveis: no topo do arco aórtico, no nível de carina e dois cm abaixo do diafragma.

3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram examinados quanto à normalidade, usando o teste Kolmogorov-Smirnov, e foram expressos como média \pm desviopadrão quando adequado. Os dados qualitativos foram expressos em número e valores percentuais. O teste de correlação de *Spearman* foi utilizado para comparação entre os achados tomográficos, as variáveis clínicas e as medidas de função pulmonar. A gravidade da doença foi definida pela presença de um $FEV_1 < 80$. Uma análise da acurácia do escore de BHALLA, do escore de S-K, da SpO2 basal e do TC6min foi realizada pela curva *ROC (Receiver Operating Characteristic)*. Os dados foram analisados por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 16.0 (*SPSS Inc., Chicago, IL, EUA*).

4 RESULTADOS

O **Quadro 2** sumaria as características clínicas, pulmonares funcionais, tomográficas e o TC6min da população estudada. Os pacientes eram predominantemente do sexo masculino (n=15; 60%) e apresentavam uma faixa etária entre 5 e 29 anos (14,2±5,6). A idade de apresentação dos sintomas variou de um mês a 22 anos (3,7±4,8 anos). O IMC oscilou entre 12,8 a 24,0 (17,3±3,1). Neste estudo, 23 pacientes estavam colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*. Observou-se uma grande variabilidade nas medidas do VEF1, CVF, bem como nos escores S-K e de Bhalla (**Quadro 2**). Com relação a essas medidas, não foram observadas diferenças quanto ao gênero.

Variáveis	Variação	Média, DP
Idade (anos)	6-30	14,2±6,2
Duração dos Sintomas (anos)	5-29	12,9 ±6,2
IMC (kg/m ²)	12,8-24,0	17,3±3,1
VEF1 (% predito)	28,6-98,0	62,5±21,8
CVF (% predito)	42,5-100	70,7±19,0
S-K	35-95	63,4±17,1
Escore Bhalla (TCAR)	7-25	13,8±4,4
SpO2 Basal (%)	94-99	96,4±1,2
TC6min (m)	350-663	509,0 ± 79,36

Abreviações: IMC= Índice de massa corporal; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = Capacidade vital forçada; S-K=Escore de Shwachman-Kulczycki; TCAR= Tomografia de alta resolução do tórax; SpO2= Saturação basal de oxigênio; TC6min= Teste da caminhada dos 6 minutos; m=metro.

Quadro 2. Características da população estudada

Seis pacientes (25%) apresentavam insuficiência ventilatória grave, três tinham insuficiência ventilatória moderada (12%), nove tinham insuficiência ventilatória leve (40%), e seis tinham função pulmonar normal (20%). A SpO₂ basal variou entre 94% a 99%. O **Quadro 3** mostra a prevalência das anormalidades tomográficas. Os achados mais frequentes foram relacionados com a gravidade e a extensão das bronquiectasias. Espessamento peribrônquico, rolha de muco e zonas de hiperinsuflação foram também comumente observados, porém em menor extensão. Nenhum dos casos apresentou bolhas. O escore total das anormalidades tomográficas variou de 7 a 25 (13,8±4,4).

Anormalidades	Ausente	Leve	Moderada	Grave
Gravidade das bronquiectasias	1	7	6	11
Espessamento peribrônquico	2	10	6	7
Extensão das bronquiectasias	1	4	4	16
Rolha de muco	5	13	5	2
Saculações ou abscessos	20	4	1	-
Colapso ou consolidação	17	5	3	-
Enfisema	8	13	3	-

Quadro 3. Prevalência e gravidade das anormalidades na TCAR, segundo Bhalla.

Fonte: Bhalla, 1991.

A análise da curva *ROC* (**Gráficos 1 e 2**) mostrou que o escore de S-K e o escore BHALLA apresentaram alta sensibilidade / especificidade para a detecção da gravidade clínica definida pela medida do VEF1. Quando comparados, o escore de Bhalla mostrou maior sensibilidade do que o escore S-K (**Tabela 1**). A SpO₂ e o TC6 não foram sensíveis preditores para diferenciar a gravidade da doença quando essa é definida pelo teste de função pulmonar.

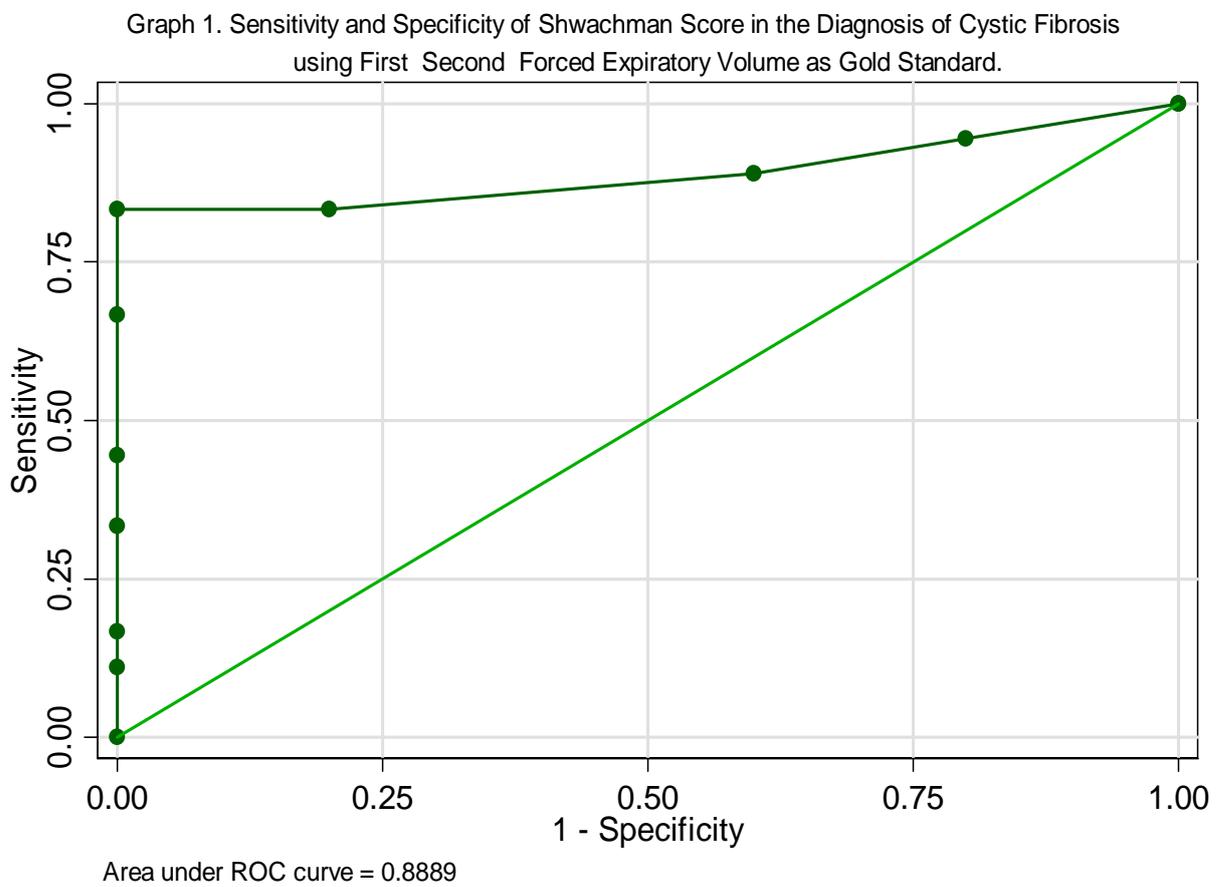
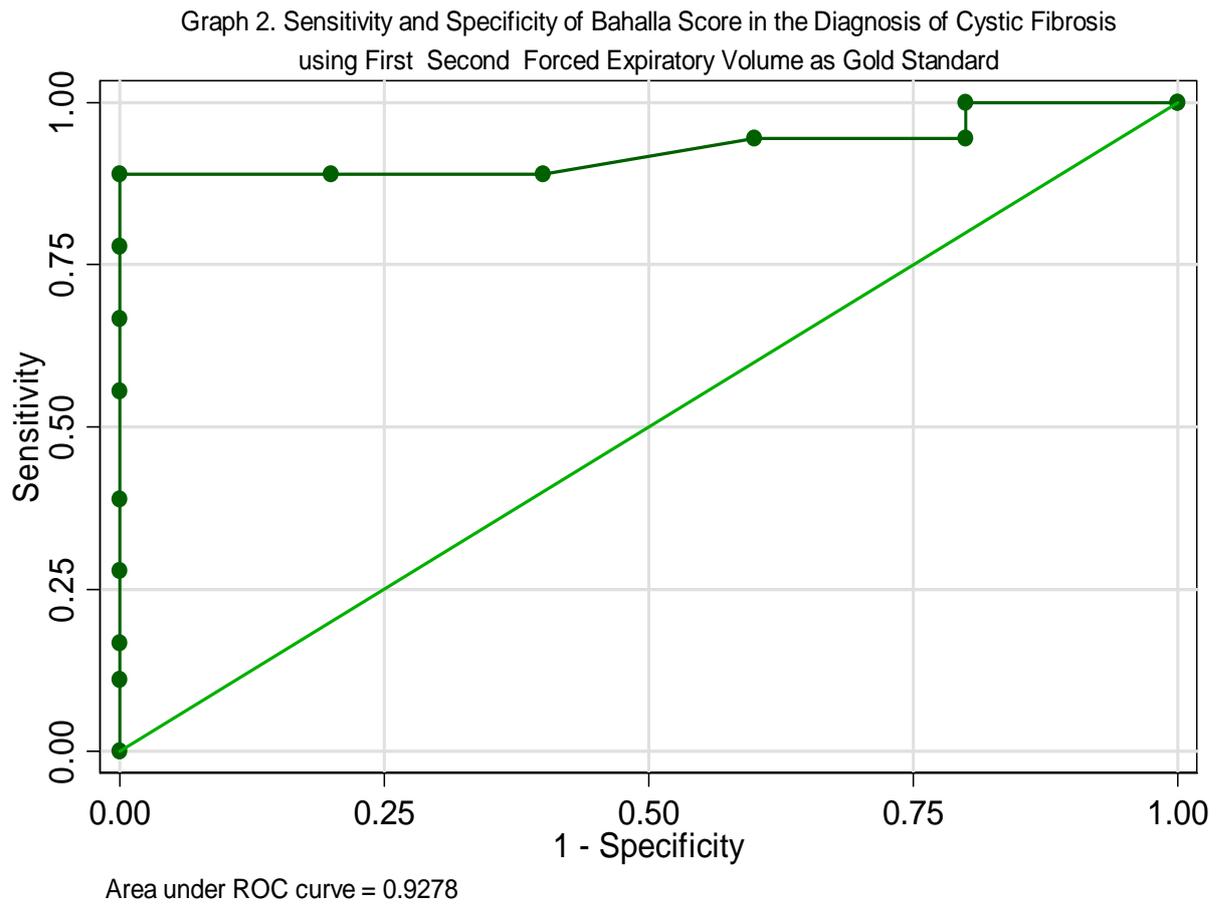
CURVA ROC

Tabela 1 – Sensibilidade[‡], especificidade[€] e acurácia[¥] do Escore de BHALLA e de SHWACHMAN no diagnóstico de Fibrose Cística usando o VEF₁ como o padrão ouro em 23 casos de FC.

	VEF1 < 80 (N=18)		VEF1 ≥ 80 (N=5)		Total	
	N	%	N	%	N	%
Escore Shwachman						
- Escore ≤ 65	15	83,33 [‡]	0	0,00		
- Escore > 65	3	16,67	5	100,00 [€]	20	86,96 [¥]
Escore Bhalla						
- Escore ≤ 15	16	88,89 [‡]	0	0,00		
- Escore > 15	2	11,11	5	100,00 [€]	21	91,30 [¥]



5 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que a TCAR do tórax é um método sensível para avaliar a gravidade da doença pulmonar na FC. Seus indicadores também confirmam que essa é uma técnica viável para precoce visualização de danos pulmonares estruturais agudos e crônicos em pacientes com FC. A maioria dos pacientes do ensaio (60%) apresentava insuficiência ventilatória leve e testes de função pulmonar normal. Bronquiectasia e espessamento da parede brônquica estiveram presentes em 96% e 92% dos casos, respectivamente. Em conformidade com os achados, estudos anteriores mostraram que a TCAR do tórax apresenta uma boa sensibilidade na avaliação das alterações pulmonares, como bronquiectasias, espessamento peribrônquico, rolha de muco e zonas de hiperinsuflação pulmonar (DORLOCHER; NES; FLUGE; ROSENDAHL, 2003; HELBICH *et al.*, BRUGGEN-BOGAARTS *et al.*, 1996; KING *et al.*, 1996).

Neste estudo, foi observada intensa correlação entre o sistema de escores tomográficos de Bhalla e as provas de função pulmonar (PFT). Até a presente data, limitadas investigações foram realizadas com o objetivo de esclarecer se as anormalidades estruturais detectadas na TCAR representam déficits funcionais pulmonares. De fato, tem sido sugerido que as alterações pulmonares funcionais podem ser precedidas pelas anormalidades estruturais detectadas na TCAR do tórax em FC (MAFFESENTI; CANDUSSO; BRIZZI; PIOVESANA, 1996; de JONG *et al.*, 2004). Previamente, outros sistemas de escores tomográficos do tórax foram validados mediante a correlação, entre os testes de função pulmonar e os escores obtidos por meio de TCAR (BHALLA *et al.*, 1991; NATHANSON *et al.*, 1991; MASSEFANTI *et al.*, 1996). Foi relatado que as duas medidas de avaliação de gravidade, os testes de função pulmonar e TCAR do tórax têm significados clínicos semelhantes. Portanto, alguns autores defendem a tese de que se os escores de TCAR se correlacionam tão bem com os testes de função pulmonar, tais escores tomográficos podem não fornecer informações adicionais úteis para a avaliação do paciente (SANTAMARIA *et al.*, 1998). Os resultados aqui expressos confirmam que a TCAR em pacientes com FC seria capaz de mostrar a intensidade do comprometimento estrutural pulmonar e sugere-se que este método poderia ser de utilidade, especialmente em crianças com idade menor do que seis anos, quando a espirometria é de realização difícil. Dada a grande sensibilidade na detecção de alterações pulmonares, além de avaliar a gravidade da doença, sugere-se que a TCAR também poderá ser útil como medida de seguimento na evolução dos pacientes fibrocísticos.

O VEF1 é o parâmetro mais usado e mais frequentemente aceito como medida de avaliação de gravidade na FC (RAMSEY, 2007). Este estudo mostrou que o escore S-K é significativo, embora em menor proporção, para a detecção da gravidade da doença avaliada pelo VEF1. Embora o sistema de escore clínico de S-K seja amplamente utilizado, ele não é diretamente correlacionado com as alterações patológicas pulmonares (HELBICH *et al.*, 1999; SANTAMARIA *et al.*, 1998). Neste estudo, o sistema de escore de Bhalla mostrou melhor sensibilidade (88.89%) do que o escore S-K (83.33%) em relação à gravidade da doença como definida pelo VEF1.

Em conformidade com os achados desta experiência, foi descrito, recentemente, que as anormalidades estruturais pulmonares observadas na TCAR são estreitamente associadas à gravidade da doença (TIDDENS *et al.*, 2007). Este estudo mostrou que as anormalidades tomográficas, como as detectadas por meio da TCAR do tórax, estão precocemente presentes, mesmo em pacientes jovens com FC, com leve doença pulmonar. Outros escores de avaliação da gravidade na FC são disponíveis, como o escore de Nathanson (1991). Presentemente, o escore de Bhalla foi selecionado por ter mostrado ser o mais adequado para aplicação em crianças (MARCHAND *et al.*, 2007).

De Jong *et al.* (2006) demonstraram que pacientes que são cronicamente infectados por *Pseudomonas aeruginosa* são mais gravemente acometidos por bronquiectasias do que os que não possuem essa bactéria. Neste trabalho, pelo fato de a maioria dos doentes ter apresentado colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, não foi possível relacionar as anormalidades tomográficas com esse tipo de infecção. Tentativas anteriores de correlacionar anormalidades tomográficas com marcadores inflamatórios, como as interleucinas, têm demonstrado resultados conflitantes (DAKIN *et al.*, 2002; GURAN *et al.*, 2007).

Concluindo, as anormalidades tomográficas como as detectadas via TCAR do tórax estão precocemente presentes, mesmo em pacientes jovens com FC, com leve doença pulmonar e com avaliação pulmonar normal, e mostram boa sensibilidade/especificidade para detectar a gravidade clínica avaliada por VEF1.

REFERÊNCIAS

1. BELLIS, G.; CAZES, M. H.; PARANT, A.; GAIMARD, M.; TRAVERS, C.; LE ROUX, E. *et al.* Cystic fibrosis mortality trends in France. **J. Cyst. Fibros**, v. 6, n. 3, p. 179-186, 2007.
2. ELBORN, J. S.; SHALE, D. J.; BRITTON, J. R. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. **Thorax**, v. 46, n. 12, p. 881-885, 1991.
3. SHWACHMAN, H.; KULCZYCKI, L. L. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. **AMA J. Dis. Child**, v. 96, n. 1, p. 6-15, 1958.
4. SAWYER, S. M.; CARLIN, J. B.; DECAMPO, M.; BOWES, G. Critical evaluation of three chest radiograph scores in cystic fibrosis. **Thorax**, v. 49, n. 9, p. 863-866, 1994.
5. ZIAIAN, T.; SAWYER, M. G.; REYNOLDS, K. E.; CARBONE, J. A.; CLARK, J. J.; BAGHURST, P. A. *et al.* Treatment burden and health-related quality of life of children with diabetes, cystic fibrosis and asthma. **J. Paediatr. Child Health**, v. 42, n. 10, p. 596-600, 2006.
6. RAMSEY, B. W. Outcome measures for development of new therapies in cystic fibrosis: are we making progress and what are the next steps? **Proc. Am. Thorac. Soc.**, v. 4, n. 4, p. 367-369, 2007.
7. FRANGOLIAS, D. D.; HOLLOWAY, C. L.; VEDAL, S.; WILCOX, P. G. Role of exercise and lung function in predicting work status in cystic fibrosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 167, n. 2, p. 150-157, 2003.
8. BRODY, A. S.; SUCHAREW, H.; CAMPBELL, J. D.; MILLARD, S. P.; MOLINA, P. L.; KLEIN, J. S. *et al.* Computed tomography correlates with pulmonary exacerbations in

children with cystic fibrosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 172, n. 9, p. 1128-1132, 2005.

9. BHALLA, M.; TURCIOS, N.; APONTE, V.; JENKINS, M.; LEITMAN, B. S.; MCCAULEY, D. I. *et al.* Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. **Radiology**, v. 179, n. 3, p. 783-788, 1991.

10. CADEMARTIRI, F.; LUCCICHENTI, G.; PALUMBO, A. A.; MAFFEI, E.; PISI, G.; ZOMPATORI, M. *et al.* Predictive value of chest CT in patients with cystic fibrosis: a single-center 10-year experience. **Am. J. Roentgenol.**, v. 190, n. 6, p. 1475-1480, 2008.

11. GULMANS, V. A.; VAN VELDHoven, N. H.; DE MEER, K.; HELDERS, P. J. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 22, n. 2, p. 85-89, 1996.

12. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standardization of Spirometry, 1994 Update. **Am. J. Respir. Crit Care Med.**, v. 152, n. 3, p. 1107-1136, 1995.

13. VAN DER BRUGGEN-BOGAARTS, B. A.; VAN DER BRUGGEN, H. M.; VAN WAES, P. F.; LAMMERS, J. W. Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radiography and high-resolution CT. **Chest.**, v. 109, n. 3, p. 608-611, 1996.

14. KING, M. A.; STONE, J. A.; DIAZ, P. T.; MUELLER, C. F.; BECKER, W. J.; GADEK, J. E. Alpha 1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. **Radiology**, v. 199, n. 1, p. 137-141, 1996. 15.

15. DORLOCHTER, L.; NES, H.; FLUGE, G.; ROSENDAHL, K. High resolution CT in cystic fibrosis--the contribution of expiratory scans. **Eur. J. Radiol.**, v. 47, n. 3, p. 193-198, 2003.

16. SHAH, R. M.; SEXAUER, W.; OSTRUM, B. J.; FIEL, S. B.; FRIEDMAN, A. C. High-resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. **Am. J. Roentgenol.**, v. 169, n. 2, p. 375-380, 1997.

17. HELBICH, T. H.; HEINZ-PEER, G.; EICHLER, I.; WUNDERBALDINGER, P.; GOTZ, M.; WOJNAROWSKI, C. *et al.* Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. **Radiology**, v. 213, n. 2, p. 537-544, 1999.
18. MAFFESSANTI, M.; CANDUSSO, M.; BRIZZI, F.; PIOVESANA, F. Cystic fibrosis in children: HRCT findings and distribution of disease. **J. Thorac. Imaging**, v. 11, n. 1, p. 27-38, 1996.
19. DE JONG, P. A.; OTTINK, M. D.; ROBBEN, S. G.; LEQUIN, M. H.; HOP, W. C.; HENDRIKS, J. J. *et al.* Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. **Radiology**, v. 231, n. 2, p. 434-439, 2004.
20. SANTAMARIA, F.; GRILLO, G.; GUIDI, G.; ROTONDO, A.; RAIA, V.; DE RITIS, G. *et al.* Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? **Pediatrics**, v. 101, n. 5, p. 908-913, 1998.
21. TIDDENS, H. A.; BRODY, A. S. Monitoring cystic fibrosis lung disease in clinical trials: is it time for a change? **Proc. Am. Thorac. Soc.**, v. 4, n. 4, p. 297-298, 2007.
22. NATHANSON, I.; CONBOY, K.; MURPHY, S.; AFSHANI, E.; KUHN, J. P. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: a new scoring system. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 11, n. 1, p. 81-86, 1991.
23. MARCHAND, E.; CHAVAILLON, J. M.; DUGUET, A. [Who are the patients in which air travel comprises a risk of respiratory insufficiency?]. **Rev. Mal. Respir.**, v. 24, n. 4, pt. 3, p. 4S42-4S52, 2007.
24. DE JONG, P. A.; LINDBLAD, A.; RUBIN, L.; HOP, W. C.; DE JONGSTE, J. C.; BRINK, M. *et al.* Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 61, n. 1, p. 80-85, 2006.
25. DAKIN, C. J.; PEREIRA, J. K.; HENRY, R. L.; WANG, H.; MORTON, J. R. Relationship between sputum inflammatory markers, lung function, and lung pathology on

high-resolution computed tomography in children with cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 33, n. 6, p. 475-482, 2002.

26. GURAN, T.; ERSU, R.; KARADAG, B. Association between inflammatory markers in induced sputum and clinical characteristics in children with non-cysticfibrosis bronchiectasis. **Pediatr. Pulmonol.**; v. 42, n. p.362-9, 2007.

**A MELATONINA MELHORA O SONO E REDUZ
OS NÍVEIS DE NITRITO NO CONDENSADO DO
AR EXALADO EM PACIENTES COM FIBROSE
CÍSTICA. UM ESTUDO RANDOMIZADO, _
DUPLO-CEGO, CONTROLADO**

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença crônica e progressiva acompanhada por episódios repetidos de infecções respiratórias. Distúrbios do sono são comuns, levando à redução da qualidade de vida. A melatonina, um hormônio natural secretado pela glândula pineal, tem função importante na sincronização do ritmo circadiano, incluindo o ciclo vigília-sono e tem propriedades antioxidantes. Com o objetivo de avaliar os efeitos da melatonina no sono, na inflamação e no estresse oxidativo pulmonar, realizou-se um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Vinte pacientes com FC foram inicialmente avaliados. Um paciente não concluiu o estudo. Todos os indivíduos estavam clinicamente estáveis por ocasião do ensaio e não tinham apresentado exacerbações infecciosas ou hospitalização nos últimos 30 dias. Os grupos foram randomizados para o uso de placebo (N= 10; média da idade 12,10±6,0) ou melatonin 3,0 mg (N=9; média da idade 16,62±8,26) durante 21 dias. Um registro actigráfico foi realizado durante seis dias, antes do início da medicação, na terceira semana (dias 14 a 20) do tratamento. Os níveis de isoprostano e nitrito foram determinados no condensado de ar exalado (CAE) no início do estudo (dia 0) e depois do tratamento (dia 21). A melatonina melhorou a eficiência do sono ($p=0,01$) e observou-se tendência de melhora da latência do sono ($p=0,08$). A melatonina reduziu o nitrito do CAE, mas não reduziu o isoprostano. Em resumo, a administração de melatonina reduz os níveis de nitrito e melhora os parâmetros de sono em pacientes com FC clinicamente estáveis.

Palavras-chave: Fibrose cística. Melatonina. Nitrito. Actigrafia.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a chronic progressive disorder characterized by repeated episodes of respiratory infection. Impaired sleep is common in CF leading to reduced quality of life. Melatonin, a natural hormone secreted by the pineal gland, has an important function in the synchronization of circadian rhythms, including the sleep–wake cycle, and has been shown to possess significant anti-oxidant properties. To evaluate the effects of exogenous melatonin on sleep and inflammation and oxidative stress markers in CF we conducted a randomized double-blind placebo controlled study initially involving 20 patients with CF. One case failed to conclude the study. All subjects were clinically stable when studied and without recent infectious exacerbation or hospitalization in the last 30 days. Groups were randomized for placebo (N= 10; mean age 12.10±6.0) or melatonin 3.0 mg (N=9; mean age 16.62±8.26) during 21 days. Actigraphy was performed during 6 days before start of medication and in the third week (days 14 to 20) of treatment. Isoprostane and nitrite levels were determined in exhaled breath condensate (EBC) at baseline (day 0) and after treatment (day 21). Melatonin improved sleep efficiency (p=0.01) and tended to improve sleep latency (p=0.08). Melatonin reduced EBC nitrite (p=0.01) but not isoprostane. In summary, melatonin administration reduces nitrite levels in EBC and improves sleep measures in clinically stable CF patients.

Keywords: Cystic fibrosis. Melatonin. Nitrite. Sleep.

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença hereditária crônica, de caráter progressivo, com elevada morbidade e mortalidade. Inflamação e infecções pulmonares de repetição levam a uma destruição tecidual e a uma inexorável deterioração da função pulmonar (WATERHOUSE; MCLAUGHLIN; GALLAGHER, 2009; DRUMM *et al.*, 2005). Transtornos do sono associados a uma redução da qualidade de vida e do desempenho são observados nesses pacientes (YUE; CONRAD; DIMSDALE, 2008; WARD *et al.*, 2009). As alterações do sono em fibrocísticos podem ser secundárias a hipoxemia noturna, a episódios de tosse, a frequentes evacuações ou a outras complicações. Essas crianças e adolescentes estão também diante de transtornos emocionais e de desajustes sociais que potencialmente levam a problemas comportamentais (WARD *et al.*, 2009). Portanto, as alterações do sono podem agravar os distúrbios do humor e piorar a qualidade de vida desses pacientes (DOBBIN *et al.*, 2005).

Nas últimas décadas, observou-se considerável aumento na sobrevivência dos pacientes com FC e uma conseqüente elevação do número de infecções respiratórias. Tem sido mostrado que a inflamação crônica pode expor o tecido pulmonar a espécies reativas de oxigênio que podem desempenhar um papel preponderante na patogênese da doença (FOLKERTS *et al.*, 2001). Sugere-se que a inflamação é um evento que precede a infecção nesses pacientes (ROTTINER; FREYSSINET; MARTINEZ, 2009). A análise do nitrito e do isoprostano no condensado do ar exalado (CAE) é um método não invasivo para detectar a inflamação e o estresse oxidativo no pulmão (ROBROEKS *et al.*, 2008). Como biomarcadores da inflamação, o nitrito e o isoprostano fornecem consideráveis informações sobre o tecido pulmonar (HUSZAR; BARAT; HORVATH, 2003; ROBROEKS *et al.*, 2008). Medicamentos que possam reduzir o dano tecidual pulmonar causado pelo estresse oxidativo podem trazer benefícios a esses pacientes.

A melatonina, um hormônio secretado pela glândula pineal, tem importante função de sincronização do ritmo circadiano do ciclo vigília-sono. Estudos prévios mostraram que o uso da melatonina apresenta benefícios em várias condições clínicas, tais como, na asma (CAMPOS *et al.*, 2004), na doença pulmonar obstrutiva crônica (NUNES *et al.*, 2008), na doença de Parkinson (MEDEIROS *et al.*, 2007) e, mais recentemente, nos estádios finais da doença renal (KOCH *et al.*, 2009). Esses achados corroboram as evidências de que o uso

de melatonina exógena melhora o sono e pode ser útil em situações clínicas nos quais existe insônia ou eficiência do sono reduzida. Tem sido mostrado que a administração de melatonina é relativamente segura e bem tolerada (SEABRA *et al*, 2000; BUSCEMI *et al.*, 2006).

O objetivo principal deste estudo foi avaliar o papel da melatonina exógena sobre o sono, estresse oxidativo e inflamação pulmonar em pacientes com FC.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Pacientes

A amostra foi constituída de 20 pacientes, de ambos os sexos, recrutados entre aqueles acompanhados no Centro de FC do Estado do Ceará, no período de julho a dezembro de 2008. Os critérios de inclusão foram o diagnóstico comprovado de FC mediante o teste do suor e/ou análise genética, presença de comprometimento pulmonar, ter estabilidade clínica nos últimos 30 dias e não usar medicação antidepressiva ou hipnótica. Os critérios de exclusão foram: a presença de comorbidades, incluindo diabete melito, o uso de medicação antidepressiva ou hipnótica, história de agudização da doença pulmonar e hospitalizações nas últimas quatro semanas ou a recusa para participar do estudo. O projeto foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Infantil Albert Sabin (CONEPE 196) e um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foi assinado pelos pacientes ou seus responsáveis (ANEXO 1).

2.2 Descrição do estudo

Foi realizado um estudo clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com dois grupos, sem *crossover*, em um período de três semanas. Todos os pacientes foram monitorizados com actigrafia antes do tratamento (dias 0 a 5). No dia 6, os pacientes foram submetidos a questionários relacionados ao sono, a espirometria e a coleta inicial do condensado do ar exalado (CAE). A qualidade do sono foi avaliada pelo índice de qualidade do sono de Pittsburgh-IQSP (BUYSSE *et al.*, 1989). Um exame clínico foi realizado e a avaliação nutricional foi efetuada pelo índice de massa corpórea (IMC) (kg/m²). Para avaliar a gravidade da doença, foi utilizado o escore de Shwachman-Kulczycki (S-K) (Shwachman e Kulczycki, 1958). Nesse escore, para cada item, a pontuação máxima é de 25 pontos e, quanto menor o valor do escore, pior o quadro clínico do paciente. O escore é graduado em excelente (86-100), bom (71-85), médio (56-70), moderado (41-55) e grave (40 ou menos). A avaliação da função pulmonar foi feita por espirometria (Jaeger-v4.31®). Foram realizadas três tentativas, sendo a melhor delas registrada. Os parâmetros estudados foram a capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1),

e estes foram expressos como porcentagem dos valores preditos para a idade, sexo e altura (POLGAR *et al.*, 1979). O teste da caminhada dos seis minutos (TC6min) foi realizado para mensurar a capacidade do paciente para a realização de exercícios (GULMANS *et al.*, 1996).

Após consentimento escrito, foi realizada a randomização dos pacientes para o grupo placebo ou melatonina. A melatonina e o placebo tinham forma de comprimido tendo os dois, aspectos idênticos. O tratamento consistia no uso da melatonina, na dose de 3mg, V.O. ou placebo, regularmente, em dose única, duas horas antes de ir para a cama, por 21 dias. Durante o período do tratamento, os pacientes registravam seus hábitos matinais e noturnos e também relatavam qualquer sintomatologia relacionada à exacerbação infecciosa, como febre, aumento da tosse ou mudança na coloração da secreção brônquica. Uma vez por semana os pacientes eram contatados por telefone para informar sobre alguma queixa clínica ou efeito adverso do medicamento. A actigrafia foi realizada nos últimos seis dias de tratamento (dias 15 a 21). O actígrafo (*Basic Motionlogger; Ambulatory Monitoring; Ardsley, NY*) é uma técnica de avaliação do ciclo vigília-sono, que permite o registro da atividade motora por meio dos movimentos dos membros durante 24 horas. Um dispositivo é colocado no punho não dominante (como um relógio de pulso) para realizar a detecção dos movimentos.

Foram coletadas informações relacionadas à hora de início do sono, latência do sono, hora do fim do sono, eficiência do sono, tempo real acordado, tempo real de sono, tempo acordado após o início do sono. Esse método tem eficiência comprovada para monitorar os padrões de vigília-sono em lactentes, crianças e adultos (SADEH *et al.*, 1991). Com o objetivo de avaliar os efeitos do tratamento sobre a produção de óxido nítrico (NO), foram dosados os níveis de nitrito-nitrato no condensado do ar exalado dos pacientes por um método conhecido (GREEN; TANNENBAUM; GOLDMAN, 1981). De maneira resumida, o nitrato presente na amostra foi convertido, por método enzimático, a nitrito, da seguinte forma: 60 µl do condensado do ar exalado foi misturado a 10 µl NADPH 0,5 mM e 10 µl de uma mistura da enzima nitrato redutase (2000 µl⁻¹) e FAD (50 mol⁻¹). As amostras foram incubadas por 30 min a 37°C e então misturadas a 10 µl LDH (100 mg l⁻¹) e 10 µl de piruvato de sódio (100 mmol⁻¹). As amostras foram novamente incubadas por 10 min a 37°C para que ocorresse a oxidação do excesso de NADPH. Após a conversão enzimática do nitrato a nitrito, a amostra foi misturada a 100 µl do reagente de Griess. Após 10 minutos do desenvolvimento da cor em temperatura ambiente, foi feita a leitura em espectrofotômetro a 560nm.

2.3 Medidas de desfecho

As medidas de desfecho primário do estudo foram às dosagens dos níveis de nitrito e de isoprostano no CAE e os parâmetros objetivos do sono registrados por actigrafia.

As medidas de desfecho secundário foram a qualidade global do sono avaliada pelo IQSP e a sonolência diurna avaliada pela escala de sonolência diurna de Epworth (EES). No caso de crianças, a ajuda da mãe foi solicitada para o preenchimento dos questionários. O IQSP consta de 19 quesitos autoavaliativos combinados para formar sete componentes de avaliação: (1) qualidade de sono subjetiva; (2) latência do sono; (3) duração do sono; (4) eficiência do sono; (5) distúrbios do sono; (6) uso de medicação hipnótica-sedativa; e (7) disfunção diurna. Em cada componente, uma pontuação de 0 a 3 é atribuída, sendo que “0” indica nenhuma dificuldade e “3” aponta dificuldade severa. A soma total dos setes componentes forma um escore “global”, variando de 0 a 21 pontos. Um escore global superior a cinco é considerado indicador de má qualidade do sono. A ESE foi utilizada para avaliação da sonolência diurna. Trata-se de um questionário de fácil aplicação perguntando-se sobre a probabilidade de adormecer em oito situações diferentes. Os pacientes ou seus responsáveis atribuíram valores de zero (nenhuma chance), um (chance pequena), dois (chance moderada) ou três (chance grande) para cada questão. O escore máximo a ser atingido é de 24 pontos. Um ESE>10 é indicativo de sonolência excessiva diurna (JOHNS, 1991).

2.4 Análise e tratamento estatístico dos dados

A análise estatística foi realizada através do programa *Statistic Package for Social Sciences VI6.0 [SPSS Inc, Chicago (IL), USA]*. Os resultados foram descritos pelos valores médios e respectivos desvios-padrão (DP) ou na forma de percentual da amostra, quando apropriado. Os dados foram examinados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação de normalidade. Para as variáveis distribuídas com normalidade, foi empregado o teste t de *Student*. Para as variáveis distribuídas sem normalidade, foi realizado o teste de Mann-Whitney e para variáveis categóricas o teste exato de Fisher. O teste Wilcoxon foi usado para comparações entre as diferenças no tratamento entre os grupos melatonina e placebo. O nível de rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em cinco por cento (0,05).

3 RESULTADOS

A amostra final foi composta de 19 pacientes (11 do sexo masculino) com a idade variando de 7 a 28 anos (média \pm DP: 13,8 \pm 5,7). O IMC e o escore de S-K, variaram de 13 a 22,6 (19,0 \pm 13,4) Kg/m² e de 35 a 95 (72,0 \pm 19,2), respectivamente. O VEF1 (% do predito) variou de 27 a 98 (74,1 \pm 26,5), a CVF (% do predito) de 39 a 99 (79,3 \pm 20,5) e o TC6min de 398 a 631m (525,4 \pm 78,6). Um paciente relatou inicialmente má qualidade de sono (IQSP > 6) e nenhum teve sonolência excessiva diurna (ESE > 10). Em todos os casos, inicialmente, o IMC mostrou correlação negativa com a duração do sono (Pearson, $r = -0,552$; $p = 0,02$), e o VEF1 correlacionou-se negativamente com a latência do sono ($r = -0,618$; $p = 0,03$). Observou-se tendência para o escore S-K correlacionar-se positivamente com o tempo total do sono ($r = 0,468$; $p = 0,05$) e com a eficiência do sono ($r = 0,438$; $p = 0,06$). Notou-se, ainda, a tendência de correlação negativa entre o escore S-K com a latência do sono ($r = -0,403$; $p = 0,09$) e com o tempo acordado após o início do sono ($r = -0,429$; $p = 0,07$). Os níveis de nitrito correlacionaram-se com os escores do IQSP ($p = 0,01$).

No registro da actigrafia, observou-se uma eficiência do sono menor do que 85%, em 83,3% dos casos (N=15). Foi registrada, também, uma latência do sono aumentada (>30 minutos) em 44% dos casos (N=8), e um elevado tempo acordado após o início do sono (> 60 min) em todos os casos, com exceção de um paciente. As comparações entre os escores de Shwachman-Kulczyki, o IQSP, o ESE, a espirometria, o TC6, os níveis de nitrito e isoprostano no condensado do ar exalado (CAE) e entre os valores da SpO₂ basal, entre os pacientes randomizados para melatonina ou placebo, não mostraram diferenças (**Tabela 1**).

Tabela 1- Características basais dos pacientes com fibrose cística de acordo com o uso de placebo ou melatonina.

Variáveis	Placebo	Melatonina	Valor p
Sexo M/F	5/5	6/3	^a 0,36
Idade	12,10±6,0	16,62±8,26	^b 0,19
Shwachman-Kulczycki	58,00±19,17	60,62±12,93	^c 0,74
VEF1 (%)	70,71±23,75	70,25±23,20	^b 0,97
CVF (%)	76,83±20,48	72,75±20,65	^b 0,67
IQSP	3,01±2,07	4,50±4,34	^c 0,38
TC6 (m)	539,0±89,01	505,0±61,58	^c 0,38
Isoprostano (pg/ml)	9,06±5,67	13,90±6,11	^b 0,13
Nitrito (uM)	6,05±5,98	7,91±6,03	^b 0,52
SpO2 basal (%)	96,80±1,39	96,25±0,88	^b 0,34

Abreviações: M/F= Masculino/Feminino; VEF1 (%)= Volume Expiratório Forçado em um Segundo em percentagem do predito; CVF (%)= Capacidade Vital Forçada em percentagem do predito; IQSP= Índice de Qualidade Subjetiva do Sono; TC6= Teste da Caminhada dos Seis Minutos

^aTeste exato de Fisher; ^bTeste t de Student ; ^cTeste de Mann-Whitney

Os registros actigráficos revelaram que o início do sono após a meia-noite foi frequente: dois pacientes do grupo placebo e quatro do grupo melatonina. O atraso do início do sono e a hora do fim do sono correlacionaram-se positivamente com a idade ($p < 0,005$ e $p = 0,01$; respectivamente). Não foram encontradas diferenças entre os grupos melatonina e placebo (Teste Exato de Fisher, $p = 0,32$).

Após o tratamento, os pacientes que usaram melatonina mostraram uma significativa melhora da eficiência do sono ($p = 0,01$) e a tendência para reduzir a latência do sono ($p = 0,08$) (**Tabela 2**). Os níveis de nitrito no CAE foram significativamente reduzidos após o tratamento com a melatonina ($p = 0,01$). Os resultados das medidas da actigrafia, das determinações de nitrito e isoprostano no CAE, estão demonstrados nas **figuras 1 e 2**.

Tabela 2- Resultados da actimetria, qualidade subjetiva do sono e marcadores do estresse oxidativo no condensado do ar exalado, no dia 0 e após 21 dias de 3mg de melatonina ou placebo em pacientes com fibrose cística.

Variáveis	Placebo			Melatonina		
	Basal	Após tratamento	Valor p*	Basal	Após tratamento	Valor p*
Início do sono(h)	9,23±1,19	9,48±2,14	0,23	10,11±2,37	10,17±2,16	0,26
Latência do sono (min)	45,21±22,10	49,71±20,57	0,49	41,96±30,82	39,64±32,60	0,08
Fim do sono(h)	6,38±1,0	7,0±1,33	0,43	12,0±3,0	10,0±1,55	0,46
Eficiência do sono (%)	68,51±18,7	70,29±19,83	0,37	66,81±22,32	76,08±12,23	0,01
Tempo real de acordar (min)	165,60±109,70	158,07±131,09	0,95	185,10±143,71	146,5±104,48	0,25
Tempo real do sono (min)	333,20±108,1	345,2±135,13	0,79	319,7±149,6	354,90±132,9	0,40
Tempo de acordar após início do sono (min)	128,9±92,4	156,7±82,7	0,33	117,9±50,6	75,8±41,5	0,26
IQSP	3,1±2,0	2,7±1,76	0,31	4,5±4,34	5,37±4,53	0,10
Isoprostano (pg/ml)	9,06±5,67	10,62±19,8	0,31	19,18±15,03	14,34±13,18	0,43
Nitrito (uM)	6,05±5,98	7,49±6,21	0,43	7,91±6,03	3,04±,93	0,01

Abreviações: IQSP= Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
* Teste de Wilcoxon

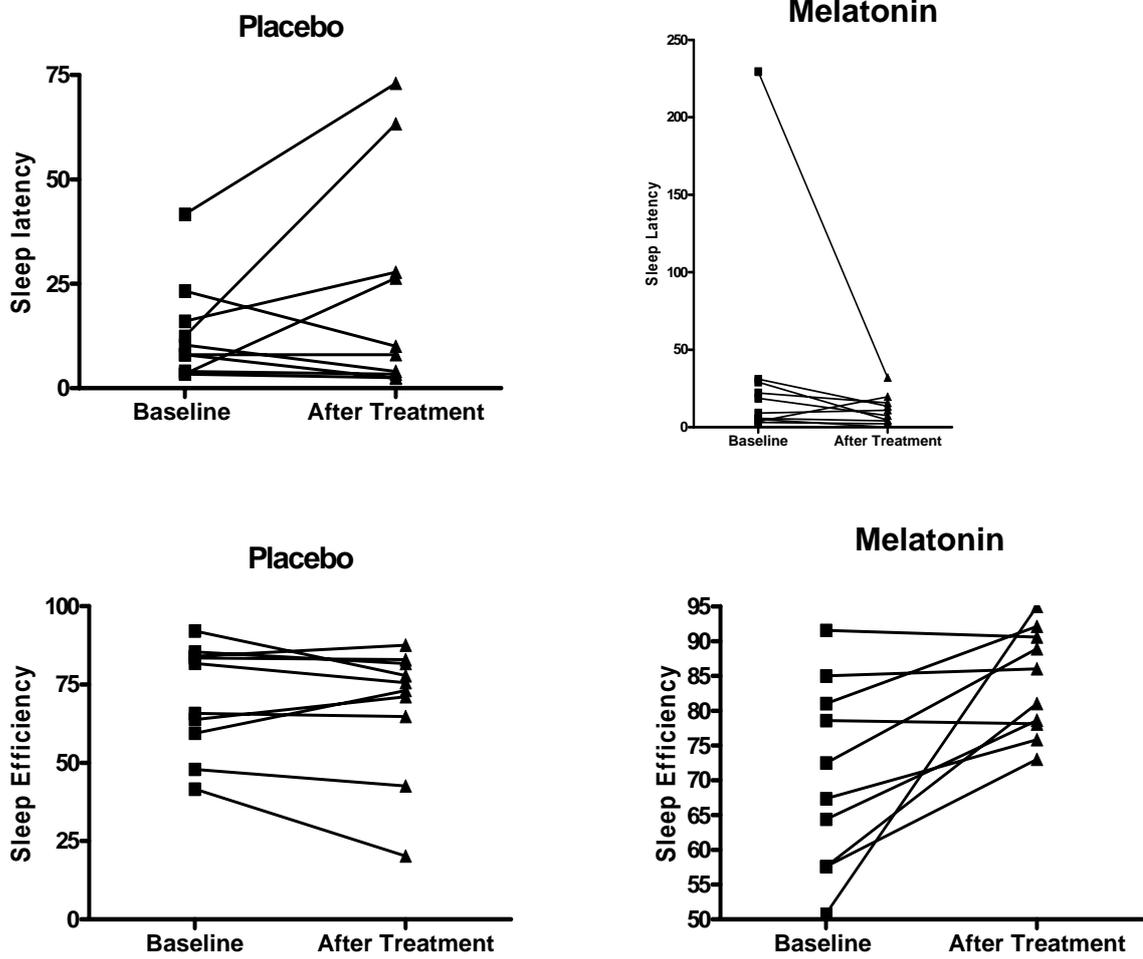


Figura 1- A melatonina (3mg) reduziu os níveis de nitrito, mas não o de isoprostano no condensado do ar exalado em pacientes com fibrose cística.

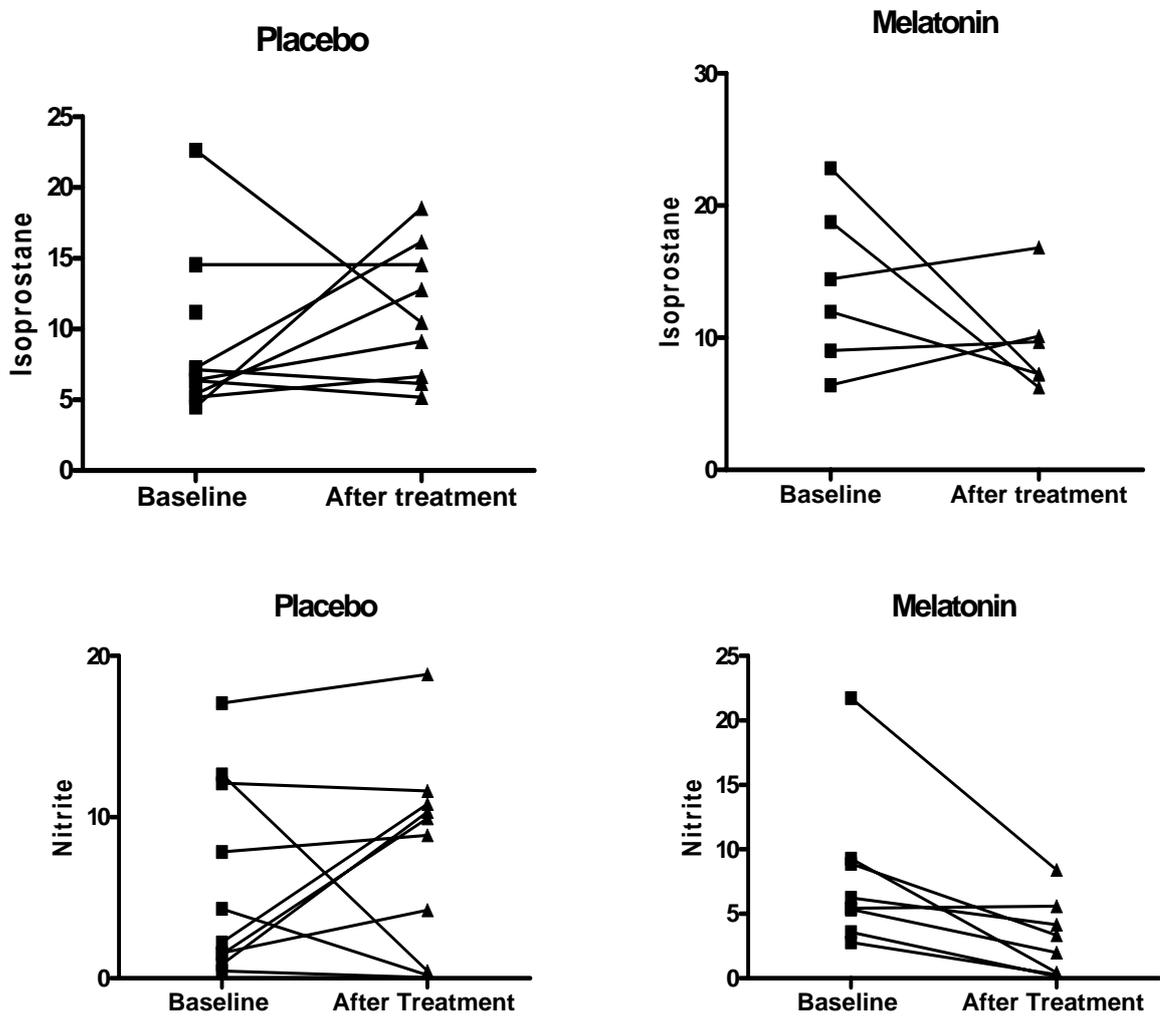


Figura 2- A melatonina (3mg) melhorou a eficiência do sono e tendeu a reduzir a latência do sono em pacientes com fibrose cística.

5 DISCUSSÃO

Os resultados mostram que a melatonina na dose de 3mg, V.O. ingerida 2 horas antes de dormir, melhora a eficiência do sono, confirmando, assim, os efeitos benéficos da melatonina sobre o sono em pacientes com FC. Os indicadores também revelam que a melatonina exógena reduz os níveis de nitrito no condensado do ar exalado. Esses achados comprovam as propriedades antioxidantes da melatonina em uma condição no qual a inflamação desempenha papel preponderante no agravamento da doença pulmonar.

Em concordância com estudos anteriores, os dados deste ensaio confirmam que pacientes fibrocísticos clinicamente estáveis apresentam eficiência do sono reduzida, um despertar prolongado após o início do sono e uma latência do sono aumentada (JANKLOWITZ *et al.*, 2005; AMIM *et al.*, 2005). Neste estudo, os registros de actigrafia mostraram que pacientes com FC têm eficiência do sono reduzida e que existem correlações entre as medidas do sono e os valores do VEF1, de forma semelhante aos demonstrados por outros autores (AMIM *et al.*, 2005). Os maiores valores do VEF1 foram correlacionados com uma latência do sono reduzida, indicando que pacientes com maior comprometimento da função pulmonar demoram mais tempo para iniciar o sono. O IMC, que é uma característica clínica importante na FC mostrou uma correlação negativa com a duração do sono. O escore de S-K é um parâmetro de gravidade clínica, bastante usado em FC, também mostrou consistente tendência de correlação com várias medidas do sono. Foi encontrada, frequentemente, uma tendência de correlação entre os resultados das medidas da actigrafia, do VEF1, IMC e o escore de S-K, apesar de tratar-se de uma amostra pequena. Deve ser enfatizado o fato de que o nosso estudo não foi originalmente designado para examinar a relação entre as medidas clínicas e laboratoriais com os parâmetros do sono na FC. Experimento anterior exibiu uma correlação entre o VEF1 e o IQSP com o índice de fragmentação do sono (JANKLOWITZ *et al.*, 2005). Nesse estudo, não houve qualquer correlação entre o escore do IQSP e as medidas da actigrafia. Acredita-se que nessa amostra os escores do IQSP podem não refletir as medidas do sono. Vale salientar que as medidas da qualidade objetiva e subjetiva do sono não têm sido relatadas com muita frequência, podendo ter diferentes significados clínicos, como demonstrado em outras doenças (CAMPOS *et al.*, 2004). Consideração importante a ser feita é sobre o papel da actigrafia nos pacientes com FC. Apesar de ter sido previamente descrito como um bom método para registrar as alterações do sono, em crianças e adultos fibrocísticos, os resultados demonstraram poucas anormalidades

no sono nesses pacientes e, além disso, a presença de tosse pode induzir a resultados falsos (AMIM *et al.*, 2005; MILROSS *et al.*, 2004). Trabalhos anteriores confirmam o fato de que as alterações do sono são frequentes em pacientes com FC e que estas se acentuam nos períodos de exacerbações infecciosas (DOBBIN *et al.*, AMIM *et al.*, 2005; MILROSS *et al.*, 2004).

Neste estudo, vários casos de ambos os grupos mostraram um atraso de fase no início e final do sono e, como era de se esperar, esses dados foram correlacionados com a idade. Alguns pacientes, tanto do grupo placebo como da melatonina, apresentaram um atraso no início do sono. Tal achado é de grande importância, já que a melatonina é indicada na síndrome do atraso da fase do sono (YANG *et al.*, 2001). Não há relatos sobre o atraso da fase do sono em pacientes com FC, entretanto, não é surpreendente que se encontrem tais pacientes com esse quadro, já que se trata de uma população de adolescentes e adultos jovens com uma grave doença ameaçadora da vida, que pode causar sintomas depressivos. Uma relação entre sintomas depressivos e atraso na fase do sono já foi relatada (HIRATA *et al.*, 2007), porém esse assunto ainda é motivo de controvérsia. Nesse grupo, não foram avaliados sintomas depressivos. Vale realçar que, neste estudo, se observou tendência de melhora de algumas medidas, como a latência do sono. Especula-se que uma falha em demonstrar melhora de outras medidas objetivas do sono por actigrafia pode ser atribuída ao tamanho da amostra.

Este ensaio comprovou que a melatonina reduziu os níveis de nitrito no CAE, entretanto, os níveis de isoprostano permaneceram inalterados. Uma explicação para tal achado poderia ser o pequeno número de casos analisados. Outra possível razão seria o fato de que os níveis de isoprostano demoram um longo tempo para que seus níveis sejam reduzidos, após um longo período de tratamento. Tem sido relatado que a melatonina (MLT) e seus metabólitos são potentes varredores de espécies reativas de oxigênio (ROS) e também possui um efeito protetor em vários modelos de estresse oxidativo (REITER; TAN; BURKHARDT, 2002). A MLT doando elétrons reduz o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e varredores de radical hidroxila (HO^\cdot), formando a 3-hidroxi-melatonina cíclica, a qual é excretada na urina (CHILDERS *et al.*, 2007). A MLT interfere na produção do anion peroxinitrato ($OONO^-$) mediante a redução do óxido nítrico (NO^\cdot) e inibe a atividade da enzima óxido nítrico sintetase prevenindo a peroxidação e a formação de radicais orgânicos (REITER *et al.*, 2000). Além disso, a melatonina ativa diretamente enzimas antioxidantes e também regula a sua expressão gênica, incluindo a codificação gênica para enzimas

antioxidativas como a superóxido desmutase (*SOD*). Na FC, tem sido relatado que a restauração do desequilíbrio da glutathione reduzida (*GSH*) e a restauração do sistema imune são novas estratégias terapêuticas no tratamento (CHILDERS *et al.*, 2007).

Para concluir, este estudo mostra que o uso de melatonina na dose de 3mg, V.O. 2 horas antes de dormir, melhora a eficiência do sono e reduz os níveis de nitrito no CAE de pacientes com FC. Sugere-se que a terapia com melatonina poderia ser útil para esses pacientes, associando a melhora do sono com uma ação antioxidante.

REFERÊNCIAS

1. WATERHOUSE, D. F.; MCLAUGHLIN, A. M.; GALLAGHER, C. G. Time course and recovery of arterial blood gases during exacerbations in adults with Cystic Fibrosis. **J. Cyst. Fibros.**, v. 8, p. 9-13, 2009.
2. DRUMM, M. L.; KONSTAN, M. W.; SCHLUCHTER, M. D *et al.* Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. **N. Engl. J. Med.** v. 353, p. 1443-1453, 2005.
3. WARD, C.; MASSIE, J.; GLAZNER, J. *et al.* Problem behaviours and parenting in preschool children with cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child.**, v. 94, p. 341-347, 2009.
4. YUE, H. J.; CONRAD, D.; DIMSDALE, J. E. Sleep disruption in cystic fibrosis. **Med. Hypotheses**, v. 71, p. 886-888, 2008.
5. DOBBIN, C. J.; BARTLETT, D.; MELEHAN, K. *et al.* The effect of infective exacerbations on sleep and neurobehavioral function in cystic fibrosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v.172, p. 99-104, 2005.
6. FOLKERTS, G.; KLOEK, J.; MUIJSERS, R. B. *et al.* Reactive nitrogen and oxygen species in airway inflammation. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 429, p. 251-262, 2001.
7. ROTTNER, M.; FREYSSINET, J. M.; MARTINEZ, M. C. Mechanisms of the noxious inflammatory cycle in cystic fibrosis. **Respir. Res.**, v. 10, p. 23, 2009.
8. ROBROEKS, C. M.; ROSIAS, P. P.; VAN VLIET, D. *et al.* Biomarkers in exhaled breath condensate indicate presence and severity of cystic fibrosis in children. **Pediatr. Allergy Immunol.**, v. 19, p. 652-659, 2008.
9. VASS, G.; HUSZAR, E.; BARAT, E.; HORVATH, I. [Exhaled breath condensate and its analysis--a new method in pulmonology]. **Orv. Hetil.**, v. 144, p. 2517-2524, 2003.
10. CAMPOS, F. L.; SILVA-JUNIOR, F. P.; DE BRUIN, V. M. *et al.* Melatonin improves sleep in asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Am. J. Respir. Crit Care Med.**, v. 170, p. 947-951, 2004
11. NUNES, D. M.; MOTA, R. M.; MACHADO, M. O. *et al.* Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 41, p. 926-931, 2008.
12. MEDEIROS, C. A.; CARVALHEDO DE BRUIN, P. F.; *et al.* Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. **J. Neurol.**, v. 254, p. 459-464, 2007.

13. KOCH, B. C.; NAGTEGAAL, J. E.; HAGEN, E. 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, p. 68-75, 2009.
14. SEABRA, M. L.; BIGNOTTO, M.; PINTO, L. R. *et al.* Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. **J. Pineal Res.**, v. 29, p. 193-200, 2000.
15. BUSCEMI, N.; VANDERMEER, B.; HOOTON, N. *et al.* Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. **BMJ**, v. 332, p. 385-393, 2006.
16. BUYSSE, D. J.; REYNOLDS, C. F.; III, MONK, T. H. *et al.* The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Res.**, v. 28, p. 193-213, 1989.
17. JOHNS, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v. 14, p. 540-5.1991
18. SHWACHMAN, H.; KULCZYCKI, L. L. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. **AMA. J. Dis. Child**, v. 96, p. 6-15, 1958.
19. POLGAR, G. Pulmonary function tests in children. **J. Pediatr.**, v. 95, p. 168-170, 1979.
20. GULMANS, V. A.; VAN VELDHOFEN, N. H.; DE MEER, K. *et al.* The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 22, p. 85-89, 1996.
21. SADEH, A.; LAVIE, P.; SCHER, A. *et al.* Actigraphic home-monitoring sleepdisturbed and control infants and young children: a new method for pediatric assessment of sleep-wake patterns. **Pediatrics**, v. 87, p. 494-499, 1991.
22. GREEN, L. C.; TANNENBAUM, S. R.; GOLDMAN, P. Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. **Science**, v. 212, p. 56-58, 1981.
23. MONTUSCHI, P.; CORRADI, M.; CIABATTONI, G. *et al.* Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. **Am. J. Respir. Crit Care Med.**, v. 160, p. 216-220, 1999.
24. JANKELOWITZ, L.; REID, K. J.; WOLFE, L. *et al.* Cystic fibrosis patients have poor sleep quality despite normal sleep latency and efficiency. **Chest**, v. 127, p. 1593-1599, 2005.
25. AMIN, R.; BEAN, J.; BURKLOW, K. *et al.* The relationship between sleep disturbance and pulmonary function in stable pediatric cystic fibrosis patients. **Chest**, v. 128, p. 1357-1363, 2005.

26. MILROSS, M. A.; PIPER, A. J.; DOBBIN, C. J. *et al.* Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. **Sleep Med. Rev.**, v. 8, p. 295-308, 2004.
27. YANG, C. M.; SPIELMAN, A. J.; D'AMBROSIO, P. *et al.* A single dose of melatonin prevents the phase delay associated with a delayed weekend sleep pattern. **Sleep**, v. 24, p. 272-281, 2001.
28. HIRATA, F. C.; LIMA, M. C.; DE BRUIN, V. M. *et al.* Depression in medical school: the influence of morningness-eveningness. **Chronobiol. Int.**, v. 24, p. 939-946, 2007.
29. REITER, R. J.; TAN, D. X.; BURKHARDT, S. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin. **Mech. Ageing Dev.**, v. 123, p. 1007-1019, 2002.
30. TAN, D. X.; MANCHESTER, L. C.; TERRON, M. P. *et al.* One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? **J. Pineal Res.**, v. 42, p. 28-42, 2007
31. REITER, R. J.; TAN, D. X.; OSUNA, C. *et al.* Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. **J. Biomed. Sci.**, v. 7, p. 444-458, 2000.
32. CHILDERS, M.; ECKEL, G.; HIMMEL, A. *et al.* A new model of cystic fibrosis pathology: lack of transport of glutathione and its thiocyanate conjugates. **Med. Hypotheses**, v. 68, p. 101-112, 2007.

5 CONCLUSÕES

A arquitetura do sono em pacientes clinicamente estáveis com fibrose cística e comprometimento pulmonar apresenta poucas alterações quando comparada aos casos sem comprometimento pulmonar significativo.

- A SpO₂ basal, a SpO₂ média, a SpO₂ mínima e o tempo com SpO₂<90% estão reduzidos nos casos com fibrose cística e comprometimento pulmonar.
- Os casos com fibrose cística com e sem comprometimento pulmonar apresentam síndrome da apneia do sono obstrutiva.
- Nos pacientes com fibrose cística e comprometimento pulmonar.
- A idade correlaciona-se diretamente com a pior qualidade do sono, avaliada pelo IQSP e com o IAH.
- A idade correlaciona-se negativamente com o VEF₁, CVF, eficiência do sono e quantidade de sono REM.
- O escore S-K correlaciona-se diretamente com os valores da SpO₂ basal e média.
- O IQSP correlaciona-se inversamente com a quantidade de sono REM.
- O VEF₁ correlaciona-se diretamente com a eficiência do sono, com os valores de SpO₂ basal, médio e mínimo.
- A eficiência do sono correlaciona-se inversamente com o IAH.
- A latência do sono correlaciona-se inversamente com a SpO₂ mínima.
- O sono REM correlaciona-se diretamente com a SpO₂ mínima.
- O VEF₁< 64% foi preditivo de dessaturação noturna apresentando boa sensibilidade e especificidade.

As alterações estruturais pulmonares, avaliadas por tomografia de alta resolução do tórax, são comuns em pacientes com fibrose cística, mesmo em pacientes jovens e com formas clínicas leves.

- As alterações pulmonares mais comumente encontradas são as bronquiectasias seguidas de espessamento peribrônquico.
- O escore de BHALLA apresenta boa sensibilidade/especificidade na detecção da gravidade clínica avaliada pelo VEF1.
- O escore de SHWACHMAN-KULCZYCKI apresenta, em segundo lugar, boa sensibilidade/especificidade na detecção da gravidade clínica avaliada pelo VEF1.
- As medidas do SpO2 basal e o teste da caminhada não apresentam boa sensibilidade/especificidade na detecção da gravidade clínica avaliada pelo VEF1.

A melatonina na dose de 3mg VO, 2 horas antes de dormir, melhora os parâmetros do sono e reduz os níveis de nitrito no condensado do ar exalado.

REFERÊNCIAS

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standardization of Spirometry, 1994 Update. **Am. J. Respir. Crit Care Med.**, v. 152, n. 3, p. 1107-1136, 1995.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Standardization of spirometry: 1987 update. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 136, p. 1285-1298, 1987.

AMIN, R.; BEAN, J.; BURKLOW, K. *et al.* The relationship between sleep disturbance and pulmonary function in stable pediatric cystic fibrosis patients. **Chest**, v. 128, p. 1357-1363, 2005.

ANCIOLI-ISRAELI, S.; COLE, R.; ALESSI, C. *et al.* The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. **Sleep**, v. 26, p. 342-392, 2003.

ANDERSON, M. P.; GREGORY, R. J.; THOMPSON, S.; SOUZA, D. W.; PAUL, S.; MULLIGAN, R. C. *et al.* Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. **Science**, v. 253, p. 202-205, 1991.

ANTUNES, E. T. Epidemiologia. *In*: LUDWIG NETO, N. **Fibrose cística**: um enfoque multidisciplinar. Florianópolis: Secretaria de Saúde, 2008.

ARIAS, M.; BOZANO, G. P.; OSÉS, J. S.; ALLUÉ, I. P. Fibrosis quística; aspectos nutricionales. **An. Esp. Pediatr.**, v. 54, p. 575-581, 2001.

EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. **Sleep**, v. 15, n. 2, p. 173-184, 1992.

AVITAL, A.; SANCHEZ, I.; HOLBROW, J.; KRYGER, M.; CHERNICK, V. Effect of theophylline on lung function tests, sleep quality, and nighttime SpO₂ in children with cystic fibrosis. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 144, n. 6, p. 1245-1249, 1991.

BALLARD, R. D.; SUTARIK, J. M.; CLOVER, C. W. *et al.* Effects of non-REM sleep on ventilation and respiratory mechanics in adults with cystic fibrosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 153, p. 266-271, 1996.

BANDLA, H.; SPLAINGARD, M. Sleep problems in children with common medical disorders. **Pediatr. Clin. N. Am.**, v. 51, p. 203-227, 2004

BEERS, S. R.; YAWORSKI, J. A.; STILLEY, C.; EWING, L.; BARKSDALE, E. M. Cognitive deficits in school-age children with severe short bowel syndrome. **J. Pediatr. Surg.**, v. 35, p. 860-865, 2000.

BELLIS, G.; CAZES, M. H.; PARANT, A.; GAIMARD, M.; TRAVERS, C.; LE ROUX, E. *et al.* Cystic fibrosis mortality trends in France. **J. Cyst. Fibros**, v. 6, n. 3, p. 179-186, 2007.

BHALLA, M.; TURCIOS, N.; APONTE, V.; JENKINS, M.; LEITMAN, B. S.; MCCAULEY, D. I. *et al.* Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. **Radiology**, v. 179, n. 3, p. 783-788, 1991.

BLOQUIT, S.; REGNIER, A.; DANNHOFFER, L.; FERMANIAN, C.; NALINE, E.; BOUCHER, R.; CHINET, T. Ion and fluid transport properties of small airways in cystic fibrosis **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 174, n. 3, p. 299-305, aug. 2006.

BOUCHER, R. C. Relationship of airway epithelial ion transport to chronic bronchitis. **Proc. Am. Thorac. Soc.**, v. 1, n. 1, p. 66-70, 2004.

BRADLEY, S.; SOLIN, P.; WILSON, J.; JOHNS, D.; WALTERS, E. H.; NAUGHTON, M. T. Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis. **Chest.**, v. 116, p. 647-654, 1999.

BRODY, A. S.; KLEIN, J. S.; MOLINA, P. L.; QUAN, J.; BEAN, J. A.; WILMOTT, R. W. High-resolution computed tomography in young patients with cystic Fibrosis: distribution of

abnormalities and correlation with pulmonary function tests. **J. Pediatr.**, v. 145, p. 32-38, 2004.

BRODY, A. S.; MOLINA, P. L.; KLEIN, J. S.; ROTHMAN, B. S.; RAMAGOPAL, M.; SWARTZ, D. R. High-resolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate. **Pediatr. Radiol.**, v. 29, p. 731-735, 1999.

BRODY, A. S.; SUCHAREW, H.; CAMPBELL, J. D.; MILLARD, S. P.; MOLINA, P. L.; KLEIN, J. S. *et al.* Computed tomography correlates with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 172, n. 9, p. 1128-1132, 2005.

BUCHDAHL, R. M.; BABIKER, A.; BUSH, A.; CRAMER, D. Predicting hypoxaemia during flights in children with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 56, n. 11, p. 877-879, 2001.

BURKER, E. J.; CARELS, R. A.; THOMPSON, L. F.; RODGERS, L.; EGAN, T. Quality of life in patients awaiting lung transplant: cystic fibrosis versus other end-stage lung diseases. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 30, n. 6, p. 453-460, 2000.

BUSCEMI, N.; VANDERMEER, B.; HOOTON, N. *et al.* Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. **BMJ**, v. 332, p. 385-393, 2006.

BUYSSE, D. J.; REYNOLDS, C. F.; MONK, T. H.; BERMAN, S. R.; KUPFER, D. J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Res.**, v. 28, p. 193-213, 1989.

CADEMARTIRI, F.; LUCCICHENTI, G.; PALUMBO, A. A.; MAFFEI, E.; PISI, G.; ZOMPATORI, M. *et al.* Predictive value of chest CT in patients with cystic fibrosis: a single-center 10-year experience. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v. 190, n. 6, p. 1475-1480, 2008.

CAMARGOS, P. A. M.; GUIMARÃES, M. D. C.; REIS, F. J. C. Prognostic aspects of cystic fibrosis in Brazil. **Ann. Trop. Pediatr.**, v. 20, n. 4, p. 287-291, 2000.

CAMPOS, F. L.; SILVA-JUNIOR, F. P.; DE BRUIN, V. M. *et al.* Melatonin improves sleep in asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Am. J. Respir. Crit Care Med.**, v. 170, p. 947-951, 2004

CHILDERS, M.; ECKEL, G.; HIMMEL, A. *et al.* A new model of cystic fibrosis pathology: lack of transport of glutathione and its thiocyanate conjugates. **Med. Hypotheses**, v. 68, p. 101-112, 2007.

COLLINS, F. S. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. **Science**, v. 256, p. 774-779, 1992.

CORREIA, C. A. A. **Prevalência de seis mutações no gene CFTR em portadores de fibrose cística da região de Campinas.** 2005. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.

CROSSLEY J. R.; ELLIOTT R. B.; SMITH P. A. Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. **Lancet.**, v. 1, p. 472-474, 1979.

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

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION. Consensus Conferences. **The Diagnosis of Cystic Fibrosis.** [s. l.]: Consensus Statement, 1996. v. 2, sec. 1.

CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSIS CONSORTIUM. **The cystic fibrosis mutation database.** Disponível em: <<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>>. Acesso em: 23 jan. 2005.

DAHL, M.; NORDESTGAARD, B. G.; LANGE, P.; TYBJAERG-HANSEN, A. Fifteen year follow-up of pulmonary function in individuals heterozygous for the cystic fibrosis $\Delta F508$ deletion. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 107, n. 5, p. 818-823, 2001.

DAKIN, C. J.; PEREIRA, J. K.; HENRY, R. L.; WANG, H.; MORTON, J. R. Relationship between sputum inflammatory markers, lung function, and lung pathology on high-resolution computed tomography in children with cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 33, n. 6, p. 475-482, 2002.

DAKIN, C.; HENRY, R. L.; FIELD, P.; MORTON, J. Defining an exacerbation of pulmonary disease in cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 31, n. 6, p. 436-442, 2001.

DANCEY, D. R.; TULLIS, E. D.; HESLEGRAVE, R.; THORNLEY, K.; HANLY, P. J. Sleep quality and daytime function in adults with cystic fibrosis and severe lung disease. **Eur. Respir. J.**, v., 19, n. 3, p. 504-510, 2002.

DARBY, M., KUZMISKI, J. B., PANENKA, W., FEIGHAN, D.; MACVICAR, B. A. ATP released from astrocytes during swelling activates chloride channels. The **Journal of Neurophysiology**, v. 89, p. 1870–1877, 2003.

DAVIS, P. B.; DRUMM, M.; KONSTAN, M. W. Cystic Fibrosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 154; p. 1229-1256, 1996.

DE JONG, P. A.; LINDBLAD, A.; RUBIN, L.; HOP, W. C.; DE JONGSTE, J. C.; BRINK, M. *et al.* Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 61, n. 1, p. 80-85, 2006.

DE JONG, P. A.; NAKANO, Y.; LEQUIN, M. H. *et al.* Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. **Eur. Respir. J.**, v. 23, p. 93-97, 2004.

DE JONG, P. A.; OTTINK, M. D.; ROBBEN, S. G.; LEQUIN, M. H.; HOP, W. C.; HENDRIKS, J. J. *et al.* Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. **Radiology**, v. 231, n. 2, p. 434-439, 2004.

DENNING, C. R.; HUANG, N. N.; CUASAY, L. R.; SHWACHMAN, H.; TOCCI, P.; WARWICK, W.J. Cooperative study comparing three methods of performing sweat tests to diagnose cystic fibrosis. **Pediatrics**, v. 66, p. 752-757, 1980.

DEVLIN, T. M. **Manual de bioquímica com correlação clínica**. 4. ed. São Paulo, SP: Edgard Bluchner, 1998.

DOBBIN, C. J.; BARTLETT, D.; MELEHAN, K. *et al.* The effect of infective exacerbations on sleep and neurobehavioral function in cystic fibrosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v.172, p. 99-104, 2005.

DODGE, J. A.; MACPHERSON, C. Colonic strictures in cystic fibrosis. **J. R. Soc. Med.**, v. 88, suppl. 25, p. 3, 1995.

DODGE, J. A.; MORISON, S.; LEWIS, P.A Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968-1988: incidence, population and survival. **Pediatr. Perioat. Epidemiol.**, v. 7, p. 157-166,1993.

DODGE, J.A.; LEWIS, P. A.; STANTON, M.; WILSHER, J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. **Eur. Respir. J.**, v. 29, p. 522-526, 2007.

DORLOCHTER, L.; NES, H.; FLUGE, G.; ROSENDAHL, K. High resolution CT in cystic fibrosis--the contribution of expiratory scans. **Eur. J. Radiol.**, v. 47, n. 3, p. 193-198, 2003.

DOUGLAS, N. J. Respiratory physiology: control of ventilation. In: KRYGER, M. H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. **Principles and practice of sleep medicine**. 4. ed. 2005. p. 224-231.

DRUMM, M. L.; KONSTAN, M. W.; SCHLUCHTER, M. D *et al.* Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. **N. Engl. J. Med.** v. 353, p. 1443-1453, 2005.

EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. **Sleep**, v. 15, p. 173-184, 1992.

ELBORN, J. S.; SHALE, D. J.; BRITTON, J. R. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. **Thorax**, v. 46, n. 12, p. 881-885, 1991.

ELPHICK, H. E.; MALLORY, G. Oxygen therapy for cystic fibrosis. **Cochrane Database Syst. Rev.**, 2009.

ESTERLEY, J.R.; OPPENHEIMER E.H. Cystic fibrosis of the pancreas: structural changes in peripheral airways. **Thorax**, v. 23, p. 270-275, 1968.

FARBER, S. Pancreatic function and disease in early life. V- Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. **Arch. Pathol.**, v. 37, p. 238, 1944.

FARREL, P. M.; KOSOROK, M. R.; ROCK, M. J. *et al.* Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term grow. **Pediatrics**, v. 107, p. 1-12, 2001.

FARRELL, P. M.; KOSOROK, M. R.; LAXOVA, A.; SHEN, G. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 337, p. 963-969, 1997.

FAUROUX, B.; BURGEL, P. R.; BOELLE, P. Y. *et al.* Practice of Noninvasive Ventilation for Cystic Fibrosis: A Nationwide Survey in France. **Respir. Care**, v. 53, p. 1482-1489, 2008.

FOLKERTS, G.; KLOEK, J.; MUIJSERS, R. B. *et al.* Reactive nitrogen and oxygen species in airway inflammation. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 429, p. 251-262, 2001.

FRANGOLIAS, D. D.; HOLLOWAY, C. L.; VEDAL, S.; WILCOX, P. G. Role of exercise and lung function in predicting work status in cystic fibrosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 167, n. 2, p. 150-157, 2003.

FRANGOLIAS, D. D.; WILCOX, P. G. Predictability of oxygen desaturation during sleep in patients with cystic fibrosis: clinical, spirometric, and exercise parameters. **Chest**, v. 119, n. 2, p. 434-441, 2001.

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

GREEN, L. C.; TANNENBAUM, S. R.; GOLDMAN, P. Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. **Science**, v. 212, p. 56-58, 1981.

GULMANS, V. A.; VAN VELDHoven, N. H.; DE MEER, K.; HELDERS, P. J. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 22, p. 85-89, 1996.

HADFIELD, P. J.; ROWE-JONES, J. M.; MACKAY, I. S. The prevalence of polyps nasal in adults with cystic fibrosis. **Clin. Otolaryngol. Allied Sci.**, v. 25, p. 19-22, 2000.

HART, N.; TOUNIAN, P.; CLÉMENT, A. *et al.* Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 80, p. 1201-1206, 2004.

HELBICH, T. H.; HEINZ-PEER, G.; EICHLER, I.; WUNDERBALDINGER, P.; GOTZ, M.; WOJNAROWSKI, C. *et al.* Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. **Radiology**, v. 213, n. 2, p. 537-544, 1999.

HIATT P, EIGEN H, YU P, TEPPER RS. Bronchodilator responsiveness in infants and young children with cystic fibrosis. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 137, p.119-122, 1988.

HIRATA, F. C.; LIMA, M. C.; DE BRUIN, V. M. *et al.* Depression in medical school: the influence of morningness-eveningness. **Chronobiol. Int.**, v. 24, p. 939-946, 2007.

HOIBY, N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. **Acta Paediatr. Scand.**, v. 30, p. 33-54, 1982.

HULL, J. Basic science of cystic fibrosis. **Current Paediatr.**, v. 13, p. 253-258, 2003.

JANKELLOWITZ, L.; REID, K. J.; WOLFE, L.; CULLINA, J.; ZEE, P. C.; JAIN, M. Cystic fibrosis patients have poor sleep quality despite normal sleep latency and efficiency. **Chest.**, v. 127, p. 1593-1599, 2005.

JOHNS, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v. 14, n. 6, p. 540-545, 1991.

KALNINS, D.; STEWART, C.; TULLIS, E.; PENCHARZ, P. B. Nutrition. In: YANKASKAS, J. R.; KNOWLES, M. R. **Cystic fibrosis in adults**. Philadelphia: Lippincott Raven, 1999. p. 289-307.

KEREM, E.; KEREM, B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 22, p. 387-95, 1996.

KING, M. A.; STONE, J. A.; DIAZ, P. T.; MUELLER, C. F.; BECKER, W. J.; GADEK, J. E. Alpha 1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. **Radiology**, v. 199, n. 1, p. 137-141, 1996.

KNOWLES, M. R.; GATZY, J.; BOUCHE, R. R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 305, p. 1489-1495, 1981.

KOCH, B. C.; NAGTEGAAL, J. E.; HAGEN, E. 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, p. 68-75, 2009.

KOELLING, T. M.; DEC, G. W.; GINNS, L. C.; SEMIGRAN, M. J. Left ventricular diastolic function in patients with advanced cystic fibrosis. **Chest**, v. 123, n. 5, p. 1488-1494, 2003.

KOLETZKO, S.; REINHARDT, D. Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. **Early Human Development**, v. 65, p. S53-S61, 2001.

KONSTAN, M. W.; BERGER, M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 24, n. 2, p.137-142, aug. 1997.

KONSTAN, M. W.; BUTLER, S. M; SCHIDLOW, D. V.; MORGAN, W. J.; JULIUS, J. R.; JONHSON, C. A. Patterns of medical practice in cystic fibrosis: part II. Use of therapies. Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 28, n. 4, p. 248-254, 1999.

LASK, B. Psychological aspects of cystic fibrosis. In: HODSON, M. E.; DUNCAN, M. G. (Ed.). **Cystic fibrosis**. London, UK: Chapman and Hall, 1995. p. 315-327.

LEVI-VALENSI, P.; WEITZENBLUM, E.; RIDA, Z. *et al.* Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. **Eur. Respir. J.**, v. 5, p. 301-307, 1992.

MACLUSHY, I.; LEVISON, H. Cystic fibrosis. In: CHEMICK, V.; BOATE, T. E. **Kendig's disorders of the respiratory track in children**. Philadelphia: Saunders, 1990. p. 692-729.

MAFFESSANTI, M.; CANDUSSO, M.; BRIZZI, F.; PIOVESANA, F. Cystic fibrosis in children: HRCT findings and distribution of disease. **J. Thorac. Imaging**, v. 11, n. 1, p. 27-38, 1996.

MALLORY, G. B.; FULLMER, J. J.; VAUGHAN, D. J. Oxygen therapy for cystic fibrosis. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n. 4, CD003884, Oct. 2005.

MARCHAND, E.; CHAVAILLON, J. M.; DUGUET, A. [Who are the patients in which air travel comprises a risk of respiratory insufficiency?]. **Rev. Mal. Respir.**, v. 24, n. 4, pt. 3, p. 4S42-4S52, 2007.

MASTELLA, G.; RAINISIO, M.; HARMS, H. K.; HODSON, M. E.; KOCH, C.; NAVARRO, J.; STRANDVIK, B.; MCKENZIE, S. G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. **Eur. Respir. J.**, v. 16, n. 3, p. 464-471, 2000.

MEDEIROS, C. A. M. **Avaliação sobre o efeito da melatonina na disfunção motora e no sono na doença de Parkinson: um estudo randomizado, duplo cego e controlado com placebo.** 2005. 104 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2005.

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

MELENDRES, M. C.; LUTZ, J. M.; RUBIN, E. D.; MARCUS, C. L. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. **Pediatrics**, v. 114, p. 768-775, 2004.

MILROSS, M. A.; PIPER, A. J.; DOBBIN, C. J.; BYE, P. T.; GRUNSTEIN, R. R. Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. **Sleep Med. Rev.**, v. 8, n. 4, p. 295-308, aug. 2004.

MILROSS, M. A.; PIPER, A. J.; NORMAN, M. *et al.* Low-flow oxygen and bilevel ventilatory support: effects on ventilation during sleep in cystic fibrosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 163, p. 129-134, 2001.

MILROSS, M. A.; PIPER, A. J.; NORMAN, M. *et al.* Predicting sleep-disordered breathing in patients with cystic fibrosis. **Chest.**, v. 120, p. 1239-1245, 2001.

MILROSS, M. A.; PIPER, A. J.; NORMAN, M. *et al.* Subjective sleep quality in cystic fibrosis. **Sleep Med.**, 3, p. 205-212, 2002.

MONTGOMERY, M.; WIEBICKE, W.; BIBI, H.; PAGTAKHAN, R. D.; PASTERKAMP, H. Home measurement of oxygen saturation during sleep in patients with cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 7, p. 29-34, 1989.

MONTUSCHI, P.; CORRADI, M.; CIABATTONI, G. *et al.* Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. **Am. J. Respir. Crit Care Med.**, v. 160, p. 216-220, 1999.

NAQVI, S. K.; SOTELO, C.; MURRY, L.; SIMAKAJORNBOON, N. Sleep architecture in children and adolescents with cystic fibrosis and the association with severity of lung disease. **Sleep Breath**, v. 12, p. 77-83, 2008.

NATHANSON, I.; CONBOY, K.; MURPHY, S.; AFSHANI, E.; KUHN, J. P. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: a new scoring system. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 11, n. 1, p. 81-86, 1991.

NISSIM-RAFINIA, M.; KEREM, B.; KEREM E. Molecular biology of cystic fibrosis: CFTR processing and functions, and classes of mutations. In: HODSON, M.; GEDDES D.; BUSH, A. (editors). **Cystic Fibrosis**. London: Hodder Arnold; 2007. p 49-58.

NUNES, D. M.; MOTA, R. M.; MACHADO, M. O. *et al.* Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 41, p. 926-931, 2008.

OBJECTIVES and Outline. Disponível em:

<http://www.lclark.edu/~bkbaxter/200lecture/o_and_o/mar_23.htm>. Acesso em: 20 Jan. 2007.

PIETCHER, O. B.; ZUCATTO, A. E.; PREISSLER, L. C.; HENTSCHEL, E. L.; PAIXÃO, L. Q. Sinusopatia na fibrose cística. **RBORL.**, v 63, p. 446-475,1997.

PIPER, A. J.; BYE, P. T. B.; GRUNSTEIN, R. R. Sleep and Breathing in Cystic Fibrosis. **Sleep Med. Clin.**, v. 2, p. 87-97, 2007.

POLGAR, G. Pulmonary function tests in children. **J. Pediatr.**, v. 95, p. 168-170, 1979.

POLLIT, E. Developmental sequel from early nutritional deficiencies: conclusive and probability judgments. **J. Nutr.**, v. 130, p. 3505-3535, 2000.

QUINTON, P. M. Chloride impermeability in cystic fibrosis. **Nature**, v. 301, p. 421-422, 1983.

RABE, K. F.; HURD, S.; ANZUETO, A. *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, p. 532-555, 2007.

RAMSEY, B. W. Outcome measures for development of new therapies in cystic fibrosis: are we making progress and what are the next steps? **Proc. Am. Thorac. Soc.**, v. 4, n. 4, p. 367-369, 2006.

RAMSEY, B. W.; BOAT, T. F. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. **J. Pediatr.**, v. 124, n. 2, p. 177-192, 1994.

RASKIN, S.; PHILLIPS III, J. A.; KRISHNAMANI, M. R. S. DNA analysis of cystic fibrosis in brazil by direct PCR amplification from guthrie cards. **Am. J. Med. Genet.**, v. 46, p. 665-669, 1993.

RASKIN, S.; PHILLIPS, J. A.; KAPLAN, G.; MCCLURE, M.; VNENCAK-JONES, C.; ROZOV, T. *et al.* Geographic heterogeneity of 4 non world wide cystic fibrosis non- $\Delta F508$ mutations in Brazil. **Hum. Biol.**, v. 71, n. 1, p. 111-121, 1999.

RATJEN, F.; DORING, G. Cystic fibrosis. **Lancet**, v. 361, n. 9358, p. 681-689, 2003.

RATJEN, F.; DÖRING, G. Cystic fibrosis. **Lancet**. v. 22, p. 681-689, 2003.

REGISTRO Latino-Americano de Fibrosis Quística (REGLAFQ). **Informe del cuarto año**. Buenos Aires, 1993.

REIS, F. J. C.; DAMACENO, N. Fibrose cística. **J. Pediatr.**, v. 74, p. S46-94, 1998.

REIS, F.I.C.; CAMARGOS, P. A. M.; ROCHA, S. F. Survival analysis for cystic fibrosis in Minas Gerais State. **Brazil. J. Trop. Pediatr.**, v. 44, p. 329-321, 1998.

REITER, J. R.; TAN, D. X.; OSUNA, C.; GITTO, E. Actions of Melatonin in the Reduction of Oxidative Stress. **J. Biomed. Sci.**, v. 7, p. 444-458, 2000.

REITER, R. J.; TAN, D. X.; BURKHARDT, S. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin. **Mech. Ageing Dev.**, v. 123, p. 1007-1019, 2002.

REITER, R. J.; TAN, D. X.; OSUNA, C. *et al.* Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. **J. Biomed. Sci.**, v. 7, p. 444-458, 2000.

RIBEIRO, J. D.; RIBEIRO, M. A. G.; RIBEIRO, A. F. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. **J. Pediatr.**, v. 78, supl. 2, p. 171-186, 2002.

ROBROEKS, C. M.; ROSIAS, P. P.; VAN VLIET, D. *et al.* Biomarkers in exhaled breath condensate indicate presence and severity of cystic fibrosis in children. **Pediatr. Allergy Immunol.**, v. 19, p. 652-659, 2008.

RODRIGUEZ, C.; MAYO, J. C.; SAINZ, R. M. *et al.* Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J. Pineal. Res.*, v. 36, p. 1-9, 2004.

ROGERS, D.; PRASAD, S. A.; DOULL, I. Exercise testing in children with cystic fibrosis. *J. R. Soc. Med.*, v. 96, supl. 43, p. S23-S29, 2003.

ROSENFELD M.; EMERSON J.; WILLIAMS-WARREN J.; SMITH A. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J. Pediatr.*, v. 139, n. 3, p. 359-365, sep. 2001.

ROSENFELD, M.; GIBSON, R. L.; MCNAMARA, S.; EMERSON, J.; BURNS, J. L.; CASTILE, R. *et al.* Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.*, v. 32, n. 5, p. 356-366, 2001.

ROSENTEIN, B. J.; CUTING, G. R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J. Pediatr.*, v. 132, n. 4, p. 589-595, 1998a.

ROSENTEIN, R. J. What is a cystic fibrosis diagnosis? *Clin. Chest Med.*, v. 19, n. 3, p. 423-441, 1998 b.

ROTTNER, M.; FREYSSINET, J. M.; MARTINEZ, M. C. Mechanisms of the noxious inflammatory cycle in cystic fibrosis. *Respir. Res.*, v. 10, p. 23, 2009.

ROVEDDER, P. M.; ZIEGLER, B.; PINOTTI, A. F. *et al.* Prevalence of pulmonary hypertension evaluated by Doppler echocardiography in a population of adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J. Bras. Pneumol.*, v. 34, p. 83-90, 2008.

SADEH, A.; LAVIE, P.; SCHER, A. *et al.* Actigraphic home-monitoring sleepdisturbed and control infants and young children: a new method for pediatric assessment of sleep-wake patterns. *Pediatrics*, v. 87, p. 494-499, 1991.

SANT'AGNESE, P. A.; DARLING, R. C.; PEREIRA, G. A.; SCHEA, E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*, v.12, p. 549-?, 1953.

SANTAMARIA, F.; GRILLO, G.; GUIDI, G.; ROTONDO, A.; RAIA, V.; DE RITIS, G. *et al.* Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? **Pediatrics**, v. 101, n. 5, p. 908-913, 1998.

SANTIS, G. Basic Molecular Genetics. In: HODSON, M.; GUEDES, D. **Cystic fibrosis**. London: Chapman & Hall Medical, 1995.

SANTOS, C. I.; RIBEIRO, J. D.; RIBEIRO, A. F.; HESSEL, G. Critical analysis of scoring systems used in the assessment of Cystic Fibrosis severity: State of the art. **J. Bras. Pneumol.**, v. 30, n. 3, p. 286-298, 2005.

SATTLER, J. M. **Assesment of children**. 3. ed. San Diego, CA: Jerome M. Sattler, 1992.

SAWYER, S. M.; CARLIN, J. B.; DECAMPO, M.; BOWES, G. Critical evaluation of three chest radiograph scores in cystic fibrosis. **Thorax**, v. 49, n. 9, p. 863-866, 1994.

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

SHAH, R. M.; SEXAUER, W.; OSTRUM, B. J.; FIEL, S. B.; FRIEDMAN, A. C. High-resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v. 169, n. 2, p. 375-380, 1997.

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

SHWACHMAN, H.; LEBENTHAL, E.; KHAW, K.T. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. **Pediatrics**, v. 55, p. 86, 1975.

SINAASAPPEL, M.; STERN, M.; LITTLEWOOD, J.; WOLFE, S.; STEINKAMP, G.; HEIJERMAN, G. M.; ROBBERECHT, E.; DÖRING, G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. **J. Cystic Fibrosis**, v. 1, p. 51-75, 2002.

SLEEP-RELATED breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. **Sleep**, v. 22, n. 5, p. 667-689, 1999.

SLEEP-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. **Sleep**, v. 22, p. 667-689, 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. **J. Pneumol.**, v. 28, Supl. 3, p. S1-S238, 2002.

SONI, R.; DOBBIN, C. J.; MILROSS, M.A.; YOUNG, I. H.; BYE, P. P. Gas exchange in stable patients with moderate-to-severe lung disease from cystic fibrosis. **J. Cyst. Fibros.**, v. 7, p. 285-291, 2008.

SPIER, S.; RIVLIN, J.; HUGHES, D.; LEVISON, H. The effect of oxygen on sleep, blood gases, and ventilation in cystic fibrosis. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 129, p. 712-718, 1984.

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

TAN, D. X.; MANCHESTER, L. C.; TERRON, M. P. *et al.* One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? **J. Pineal Res.**, v. 42, p. 28-42, 2007

TEPPER, R. S.; SKATRUD, J. B.; DEMPSEY, J. A. Ventilation and oxygenation changes during sleep in cystic fibrosis. **Chest.**, v. 84, p. 388-393, 1983.

THOMSON, M. A.; WILMOTT, R. W.; WAINWRIGHT, C.; MASTERS, B.; FRANCIS, P. J.; SHEPHERD, R. W. Resting energy expenditure, pulmonary inflammation, and genotype in the early course of cystic fibrosis. **J. Pediatr.**, v. 129, p. 367, 1996.

TIDDENS, H. A.; BRODY, A. S. Monitoring cystic fibrosis lung disease in clinical trials: is it time for a change? **Proc. Am. Thorac. Soc.**, v. 4, n. 4, p. 297-298, 2007.

TSUI, L. C. The Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. **Am. J. Resp. Crit. Care Med.**, v. 151, p. 47-53, 1995.

TSUI, L. C.; ROMMENS, J.; KEREM, B. S.; ZIELENSKI, J.; CHOU, L.; BOZON, D. Molecular genetics of cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, Supl 5, p. 58-59, 1990.

UYAN, Z. S.; OZDEMIR, N.; ERSU, R. *et al.* Factors that correlate with sleep oxygenation in children with cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 42, p. 716-722, 2007.

VAN DER BRUGGEN-BOGAARTS, B. A.; VAN DER BRUGGEN, H. M.; VAN WAES, P. F.; LAMMERS, J. W. Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radiography and high-resolution CT. **Chest**, v. 109, n. 3, p. 608-611, 1996.

VASS, G.; HUSZAR, E.; BARAT, E.; HORVATH, I. [Exhaled breath condensate and its analysis--a new method in pulmonology]. **Orv. Hetil.**, v. 144, p. 2517-2524, 2003.

VERSTEEGH, F. G.; BOGAARD, J. M.; RAATGEVER, J. W.; STAM, H.; NEIJENS, H. J.; KERREBIJN, K. F. Relationship between airway obstruction, desaturation during exercise and nocturnal hypoxaemia in cystic fibrosis patients. **Eur. Respir. J.**, v. 3, p. 68-73, 1990.

WARD, C.; MASSIE, J.; GLAZNER, J. *et al.* Problem behaviours and parenting in preschool children with cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child.**, v. 94, p. 341-347, 2009.

WATERHOUSE, D. F.; MCLAUGHLIN, A. M.; GALLAGHER, C. G. Time course and recovery of arterial blood gases during exacerbations in adults with Cystic Fibrosis. **J. Cyst. Fibros.**, v. 8, p. 9-13, 2009.

WELSH, M. J.; RAMSEY, B. W.; ACCURSO; FAND CUTTING, G. R. **Cystic fibrosis**. In: SCRIVER, C. R.; BEAUDET, A. L.; SLY, W. S.; VALLE, D. (Ed.). **The metabolic and molecular bases of inherited disease**. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 5121-5180.

WINKLHOFER-ROOB, B. M.; ELIEMUNTER, H.; FRUHWIRTH, M. *et al.* Plasma vitamin C concentrations in patients with cystic fibrosis: evidence of association with lung inflammation. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 65, p. 1858-1866, 1997.

WORLITZSCH, D.; TARRAN, R.; ULRICH, M. *et al.* Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of cystic fibrosis patients. **J. Clin. Invest.**, v. 109, n. 3, p. 317-325, 2002.

WYCKOFF, G. J.; LI, J.; WU, C. I. Molecular evolution of functional genes on the mammalian Y chromosome. **Mol. Biol. Evol.**, v. 19, n. 9, p. 1633-1666, sep. 2002.

YANG, C. M.; SPIELMAN, A. J.; D'AMBROSIO, P. *et al.* A single dose of melatonin prevents the phase delay associated with a delayed weekend sleep pattern. **Sleep**, v. 24, p. 272-281, 2001.

YUE, H. J.; CONRAD, D.; DIMSDALE, J. E. Sleep disruption in cystic fibrosis. **Med. Hypotheses**, v. 71, p. 886-888, 2008.

ZEMEL, B. S.; JAWARDM, A. F.; FITZ SIMMONS, S.; STALLING, V. A. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. **J. Pediatr.**, v. 137, n. 3, p. 374-380, 2000.

ZIAIAN, T.; SAWYER, M. G.; REYNOLDS, K. E.; CARBONE, J. A.; CLARK, J. J.; BAGHURST, P. A. *et al.* Treatment burden and health-related quality of life of children with diabetes, cystic fibrosis and asthma. **J. Paediatr. Child Health**, v. 42, n. 10, p. 596-600, 2006.

ZINMAN, R.; COREY, M.; COATES, A. L. *et al.* Nocturnal home oxygen in treatment of hypoxemic cystic fibrosis patients. **J. Pediatr.**, v. 114, p. 368-377, 1989.

ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

Nome do sujeito da pesquisa: _____

Identidade: _____ Sexo: () M () F

Data de nascimento: ____ / ____ / ____

Endereço: _____

CEP: _____ - _____

Cidade: _____ Estado: _____

Telefone: _____ Celular: _____

II. DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

Pesquisadora: Cláudia Castro e Silva – Médica e Doutoranda em Ciências Médicas

III. EXPLICAÇÕES SOBRE A PESQUISA AO PACIENTE

1. Justificativa e objetivos da pesquisa:

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar as alterações do sono, as alterações do funcionamento dos pulmões em pacientes com fibrose cística.

Essa pesquisa é importante, dado que a fibrose cística é uma doença prolongada e progressiva que necessita ser tratada de forma correta.

2. Procedimentos que serão utilizados:

A sua participação na pesquisa será voluntária e será realizada no ambulatório do Hospital Infantil Albert Sabin e no Laboratório de Sono do Hospital Universitário Walter Cantídio.

Após sua aceitar a participar do estudo, inicialmente, você irá fazer um exame clínico por meio de uma ficha de avaliação. Em seguida, responderá a questionários e realizará um estudo do sono, que se trata de um exame que não corta nem fura a pele. Também fará um exame da capacidade do pulmão, necessário apenas soprar em um tubo com toda a força que você tiver.

3. Desconforto e riscos esperados

Esse estudo não é perigoso e não causa dor ou qualquer desconforto. Para realização dos testes, será necessário que você durma num quarto do laboratório de sono do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, que foi montado com todo o cuidado para que você tenha uma boa noite de sono. Esta sala consta de uma cama, ar-condicionado e espaço para realização do estudo, com um banheiro ao lado.

IV. ESCLARECIMENTOS DADOS PELA PESQUISADORA SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

Você terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre a pesquisa, os procedimentos utilizados, os benefícios que poderão ser obtidos.

Você terá liberdade para retirar seu consentimento a qualquer momento e desistir de participar do estudo.

O estudo será totalmente confidencial ou seja ninguém saberá nada sobre você.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES E NÚMEROS DE TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA

Claudia de Castro e Silva – médica - 3101.4200, (85)99844696

VI. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pela pesquisadora e haver entendido o que me foi explicado, concordo em participar da presente pesquisa.

Fortaleza, _____ de _____ de _____

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável

Assinatura da testemunha

ANEXO 2

FIBROSE CÍSTICA

01. NOME: _____ DATA: ___/___/___
02. FILIAÇÃO: PAI: _____ H.C: _____
MÃE: _____ F.R.: _____
03. DOMICÍLIO: Rua/Av.: _____ Nº _____
Apto _____ Bairro: _____
CIDADE: _____ UF: _____
CEP: _____ TELEFONE: (____) _____
04. SEXO: M F COR: B () Pd Pt
05. NASCIMENTO: ___/___/___; IDADE: ___ a ___ m; DIAGNÓSTICO: ___/___/___
06. ANO INGRESSO: _____

DADOS ÉPOCA DO DIAGNÓSTICO

07. ÍLEO MECONIAL: SIM / NÃO Clínico / Cirúrgico P_N: _____
Alt_N: _____
Dificuldade eliminação de mecônio, por _____ dias.
08. TESTES SUOR: # 1 # 2 # 3 # 4
- DATAS: ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___
- PESO (g): ° _____ ° _____ ° _____ ° _____ ° _____ ° _____
° _____ ° _____
- CLORETOS (mEq/L): _____, _____, _____, _____, _____, _____
_____, _____
- SÓDIO (mEq/L): _____, _____, _____, _____, _____
_____, _____, _____
09. CRITÉRIOS: R* _____ P* _____ F* _____
(Quais e quando) S* _____ F508 _____ A* _____

10. IRMÃOS: VIVOS: _____ c/FC (idade, sexo) _____
 s/FC (idade, sexo) _____
 MORTOS: Dnasc Dob R* P* F* S* A*
 Outra
 01 HEREDOGRAMA c/idade
 02
 03
 Pais consanguíneos: sim/não
11. PESO (___/___): ____, __kg p>___; ALTURA (___/___): ____, ___m
 p>___IMC _____ mm/aa _____ mm/aa
12. EDEMA (___/___): SIM/NÃO; ALBÚMINA: ____, ___ g% (___/___);
 Hb : ____, ___g% (___/___) mm/aa mm/aa mm/aa
13. GORDURA FECAL (72hs) : DATA (mm/aa) PESO (g) GORDURA
 (g/24hs) % PERDA
 # 1 (___/___) _____ g _____ (g/24hs) _____ %
 # 2 (___/___) _____ g _____ (g/24hs) _____ %
 # 1 (___/___) _____ g _____ (g/24hs) _____ %
14. EXAME FÍSICO : FR : _____ FC _____ ; _____
 ESPIROMETRIA : SIM (data) _____ / _____ / _____ NÃO
 VEF1 CVF VEF1 / CVF POS – BD*
15. BACTERIOLOGIA: DATA CÓDIGO* DATA CÓDIGO* DATA CÓDIGO*
 1 – (___/___) 4 – (___/___) 7 – (___/___)
 2 – (___/___) 5 – (___/___) 8 – (___/___)
 3 – (___/___) 6 – (___/___) 9 – (___/___)
16. HEPATOGRAMA (___/___) : TO= TP= GGT= FA= NR=Não feito
17. OUTROS SINAIS: DATA CÓDIGO* DATA CÓDIGO* DATA CÓDIGO*
 1 – (___/___) 4 – (___/___) 7 – (___/___)
 2 – (___/___) 5 – (___/___) 8 – (___/___)
 3 – (___/___) 6 – (___/___) 9 – (___/___)
18. OUTROS DADOS: Códigos*
19. SCORE DE SCHWACHMANN : (ver folha anexa)
 DATA ATIVIDADE EX. PULMONAR NUTRIÇÃO Rx TORAX
TOTAL PONTOS
 (___/___/___)
 (___/___/___)
20. TCAR

ANEXO 3

Escala de Pittsburgh para Avaliação da Qualidade do Sono

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Nome: _____ Idade: _____
 Entrevistador: _____ Data: ___/___/___

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

- 1 **Durante o mês passado, quando você geralmente foi se deitar?**
 HORA DE DORMIR USUAL _____
- 2 **Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) geralmente você levou para pegar no sono em cada noite?**
 NÚMERO DE MINUTOS _____
- 3 **Durante o mês passado, quando você geralmente se levantou de manhã?**
 HORA DE DESPERTAR USUAL _____
- 4 **Durante o mês passado, quantas horas de sono você teve a noite? (Este número pode ser diferente do número de horas que você passa na cama)**
 HORAS DE SONO POR NOITE _____

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

- 5 **Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir em razão de**
 - 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 do 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 do 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 do 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 do que uma vez por semana	3 Três ou mais vezes por semana

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

- Sem companheiro(a) / Mora sozinho(a)
- Companheiro(a) ou "convivente" dorme no mesmo quarto, mas não na mesma cama
- Companheiro(a) ou "convivente" dorme em outro quarto
- Companheiro(a) dorme na mesma cama

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

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

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

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

c) Movimentos bruscos com as pernas enquanto dormia?

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

d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono?

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

e) Outros transtornos enquanto você dorme: Por favor, descreva:

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

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

A Escala de Pittsburgh para Avaliação da Qualidade de Sono (PSQI) contém 19 questões autoavaliativas e 5 questões avaliadas pelo companheiro(a) ou "convivente" (se um destes for disponível). Apenas as questões auto-avaliativas são incluídas na pontuação. Os 19 itens autoavaliativos são combinados para formar sete componentes de pontuação, cada um tendo de zero a três escores. Em todos os casos, um escore "0" indica nenhuma dificuldade, enquanto um escore "3" indica dificuldade severa. Os sete componentes de pontuação são posteriormente adicionados para formar um escore "global", tendo de 0 a 21 pontos, "0" indicando nenhuma dificuldade e "21" indicando dificuldades severas em todas as áreas.

A pontuação procede da seguinte forma:

Componente 1 - Qualidade de sono subjetiva

#Escore 6 (0-3)

Escore do Componente 1: _____

Componente 2 - Latência do sono

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

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

Escore do Componente 2: _____

Componente 3 - Duração do sono

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

Escore do Componente 3: _____

Componente 4 - Eficiência do sono habitual

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

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

Escore do Componente 4: _____

Componente 5 - Distúrbios do sono

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

Escore do Componente 5: _____

Componente 6 - Uso de medicação para dormir

#Escore 7

Escore do Componente 6: _____

Componente 7 - Disfunções no período do dia

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

Escore do Componente 7: _____

Escore Global do PSQI: _____

ANEXO 4

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Nome: _____

Data: ___ / ___ / ___ Idade: _____ Sexo: _____

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

0 - nunca cochila

1 - pequena chance de cochilar

2 - chance razoável ou moderada de cochilar

3 - chance alta ou razoavelmente provável que cochile

Situações:

() Sentado e lendo

() Assistindo à 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 5

ESTABILIDADE CLÍNICA PARA PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

NOS ÚLTIMOS 30 DIAS

1. A tosse está: inalterada melhorou piorou está sem tosse
2. Teve febre acima de 38° C: Sim não
 - durante esta última semana? Sim não
 - está sem febre há quantos dias? _____ dias
3. Como está o catarro (escarro)? Inalterado diminuiu aumentou
 - mudou de cor? Sim não
 - o catarro está: claro amarelo esverdeado com sangue
4. Esteve internado ou foi ao pronto socorro? Sim não
 - por piora clínica? Sim não Há quantos dias? _____ ou
 - fez internação programada? Sim não . Há quantos dias? _____
5. Teve falta de ar maior que o habitual? Sim não
6. Usa O₂? Sim não
 - diariamente só à noite só nas crises de falta de ar
 - necessitou de O₂ ou aumentou o n° de litros/min? Sim não
7. Necessitou usar medicação a mais nos últimos 30 dias? Sim não
 - antibiótico
 - broncodilatadores
 - outros _____
8. Faltou à escola ou ao trabalho por piora clínica? Sim não

PARA USO DO ENTREVISTADOR – CRITÉRIOS PARA ADIAR A ENTREVISTA

- 1 (piora) + 2 (durante última semana) + 3 (aumento, esverdeado ou com sangue) + 5 (sim) e/ou 6 (necessidade maior de uso de O₂) e/ou 8 (sim)
- Internação por piora clínica nos últimos 30 dias
- Internação programada nos últimos 15 dias

ANEXO 6

SISTEMA DE AVALIAÇÃO DE GRAVIDADE CLÍNICA DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Graduação	Pontos	Atividade geral	Exame físico	Nutrição	Achados Radiológicos
Excelente (86-100)	25	Atividade integral. Brinca – Joga bola. Vai à escola regularmente etc.	Normal Não tosse. FC e FR normais. Pulmões livres. Boa postura.	Mantém peso e altura acima do percentil 25. Fezes bem formadas. Boa musculatura e tônus.	Campos Pulmonares limpos.
Bom (71-85)	20	Irritabilidade e cansaço no fim do dia Boa frequência à escola	FC e FR normais em repouso. Tosse rara. Pulmões livres. Pouco enfisema	Peso e altura abaixo do percentil 25 mas acima do percentil 10. Fezes Discretamente Alteradas	Pequena acentuação da trama vasobrônquica. Enfisema discreto.
Médio (56-70)	51	Necessita repousar durante o dia. Cansaço fácil após exercícios. Diminui a frequência à escola.	Tosse ocasional, às vezes de manhã. FR levemente aumentada. Médio enfisema. Discreto Baqueteamento de dedos.	Peso e altura abaixo do percentil 10 mas acima do percentil 3. Fezes anormais, pouco formadas. Distensão abdominal. Hipotrofia muscular.	Enfisema de Média intensidade. Aumento da Trama vasobrônquica.
Moderado (41-55)	10	Dispneia após Pequenas caminhadas. Repouso em grande parte.	Tosse frequente Produtiva, Retração torácica. Enfisema moderado, pode ter deformidade do tórax. Baqueteamento 2a3 +	Peso e altura igual ou abaixo do percentil 3. Fezes anormais. Volumosa redução da massa muscular.	Moderado enfisema. Áreas de atelectasia. Áreas de infecção discreta. Bronquectasia.
Grave (40 ou menos)	5	Ortopneia. Confinado ao leito.	Tosse intensa. Períodos de taquipneia e taquicardia e extensas alterações pulmonares. Pode mostrar sinais de falência cardíaca direita. Baqueteamento 3a4+.	Peso e altura abaixo do percentil 3 com outros sinais de desnutrição intensa distensão abdominal, edema, prolapso retal.	Extensas alterações. Fenômenos obstrutivos. Infecção, atelectasia, bronquectasia.

ANEXO 7**HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Rua Tertuliano Sales 544 – Vila União – Fortaleza – Ceará
FoneFax: (85) 3101.4212 – 3101.4283

Fortaleza, 28 de maio de 2008.

Registro no CEP: 019/08

Data da Aprovação: 28/05/08

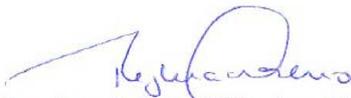
Pesquisador Responsável: Claudia de Castro e Silva

Instituição / Serviço: Hospital Infantil Albert Sabin

Título do Projeto: “Sono e Fibrose Cística – Um estudo sobre as alterações polissonográficas e sobre os efeitos da melatonina”

Levamos ao conhecimento de V. S^a, que o Comitê de Ética em Pesquisa – COMEPE, do Hospital Infantil Albert Sabin – Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, aprovou o projeto supracitado.

A pesquisadora deverá apresentar uma cópia do relatório final ao Comitê de Ética.


Regina Lúcia Ribeiro Moreno
Coord^a. do Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO 8



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 4011-8213 - FAX: (85) 281-4961 - E-MAIL: ccphuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 032.05.07

Pesquisadora Responsável: Cláudia de Castro e Silva

Departamento / Serviço:

Título do Projeto: "Alterações do sono e suas implicações sobre a função respiratória, o desempenho cognitivo e a qualidade de vida em pacientes com Fibrose Cística"

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou na sessão do dia 04/06/07 o projeto de pesquisa: "**Alterações do sono e suas implicações sobre a função respiratória, o desempenho cognitivo e a qualidade de vida em pacientes com Fibrose Cística**", tendo como pesquisadora responsável Cláudia de Castro e Silva.

Baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), o Comitê de Ética resolve classificar o referido projeto como: **APROVADO.**

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 04/06/08).

Fortaleza, 04 de junho de 2007.


Coordenadora do CEP-HUWC

Prof.ª Dr.ª Maria M. das Chagas Medeiros
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
CEPHUWC/UFCE