

MARCELO ATAIDE DE LIMA

ESTUDO DA SONOLÊNCIA DIURNA EM PACIENTES COM  
DOENÇA DE PARKINSON UTILIZANDO O TESTE DAS  
MÚLTIPLAS LATÊNCIAS DO SONO

Recife

2013

MARCELO ATAIDE DE LIMA

ESTUDO DA SONOLÊNCIA DIURNA EM PACIENTES COM  
DOENÇA DE PARKINSON UTILIZANDO O TESTE DAS  
MÚLTIPLAS LATÊNCIAS DO SONO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, área de concentração em Neurologia, pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), como requisito para obtenção do título de Mestre em Neurologia.

Orientador:  
Prof. Dr. Otávio Gomes Lins

Co-orientadora:  
Dra. Clelia Maria Ribeiro Franco

Recife

2013

Ficha catalográfica elaborada pela  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

L732e

Lima, Marcelo Ataíde de.

Estudo da sonolência diurna em pacientes com doença de parkinson utilizando o teste das múltiplas latências do sono / Marcelo Ataíde de Lima. – Recife: O autor, 2013.

153 f.: il.; tab.; quadr.; 30 cm.

Orientador: Otávio Gomes Lins.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2013.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Doença de Parkinson. 2. Polissonografia. 3. Distúrbios do sono por sonolência excessiva. 4. Tono muscular. I. Lins, Otávio Gomes (Orientador). II. Título.

616.8 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2013-141)

**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO  
MESTRANDO MARCELO ATAIDE DE LIMA**

No dia 31 de maio de 2013, às 9h, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco os Professores: Maria das Graças Wanderley de Sales Cariolano, Doutora Professora do Departamento de Anatomia da Universidade Federal de Pernambuco; Luciana Patrícia Alves de Andrade Valença, Doutora Professora do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco; Luiz Ataíde Junior, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco; componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram o Mestrando MARCELO ATAIDE DE LIMA, sobre a sua Dissertação intitulada “**ESTUDO DA SONOLÊNCIA DIURNA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON UTILIZANDO O TESTE DAS MÚLTIPLAS LATÊNCIAS DO SONO**”, orientado pelo professor Otavio Gomes Lins. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do Mestrando as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Profª Dra. Maria das Graças Wanderley de Sales Cariolano \_\_\_\_\_

Profª. Dra. Luciana Patrícia Alves de Andrade Valença \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Luiz Ataíde Junior \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Profª. Dra Maria das Graças Wanderley de Sales Cariolano

\_\_\_\_\_  
Profª. Dra. Luciana Patrícia Alves de Andrade Valença

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Luiz Ataíde Junior  
Presidente da Banca

Dedico este estudo ao meu filho, Pedro, minha maior realização, e a minha maravilhosa esposa, Luciana, que foi uma companheira onipresente durante a realização dessa obra. E também aos meus pais, Zaldo e Gorett, pelo o amor de uma vida inteira e ao meu irmão, Ricardo, pela amizade de sempre.

## **Agradecimentos**

Meus agradecimentos a todos que permitiram a realização desse estudo, particularmente:

Aos meus orientador, Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Otávio Gomes Lins, e co-orientadora, Dr<sup>a</sup> Clelia Maria Ribeiro Franco, pelos ensinamentos adquiridos durante a realização dessa obra,

Aos colegas do Programa Pró-Parkinson do HC - UFPE, em especial a, Dr<sup>o</sup> Amdore Asano e Prof<sup>a</sup> Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano,

As técnicas em polissonografia, Maria e Marta, pela indispensável ajuda na realização dos exames e coleta de dados,

Aos servidores do Hospital das Clínicas da UFPE,

E um especial agradecimento aos pacientes e acompanhantes do Programa Pró-Parkinson do HC – UFPE que contribuíram enormemente para estudo e que se tornaram pedra fundamental no entendimento dos distúrbios do sono associado a Doença de Parkinson.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mais graças a Deus, não sou o que era antes.”

*Marthin Luther King*

## RESUMO

Os distúrbios do sono são uma das principais manifestações não motoras dos pacientes com Doença de Parkinson (DP) expressando-se clinicamente de forma variada, desde a fragmentação do sono até quadros complexos como os Distúrbios Comportamentais do Sono REM. Estudos têm descrito alterações neurofisiológicas do sono noturno, em grande parte havendo desorganização em sua arquitetura, porém pouco se sabe sobre as características do sono diurno. O objetivo dessa dissertação é estudar as características do sono durante o cochilo diurno em pacientes com DP, analisando como é seu início, as características de sua estrutura e a forma em que se apresenta a sincronização da atividade motora e eletrencefalográfica (EEG), através da análise dos parâmetros do Teste das Múltiplas Latências do Sono e de possíveis fatores influenciadores. Amostra foi constituída de 22 pacientes com DP, ambos os sexos, idade acima de 40 anos. Foi utilizado um aparelho digital com quatro canais ativados de EEG para registro da atividade elétrica cerebral, além de canais para os movimentos oculares e para o tônus muscular mentual durante o sono diurno. Feita a leitura dos registros dos cochilos, estagiando a presença de vigília ou sono, latência e estágio de início do sono (NREM ou REM) e sua arquitetura (estágios). Foi realizado o estudo do tônus muscular em quinze pacientes com DP e oito controles saudáveis, sendo a atividade muscular mentoniana medida de pico a pico, a cada 30 segundos, durante a vigília e as fases de sono. Após a análise da correlação entre vários fatores como tempo de doença, sintomas motores, tratamento e distúrbios de sono com a latência do sono diurno, apenas o uso de medicamentos agonistas dopaminérgico resultou em uma redução significativa da latência do sono ( $12,5 \pm 4,9$  vs  $18,9 \pm 1,9$  minutos,  $p=0,005$ ). Aproximadamente um quarto dos pacientes apresentou uma falsa percepção do sono, sendo a acurada percepção mais significativa nos registros com menores latências do sono ( $6,2 \pm 3,9$  vs  $12,6 \pm 5,9$  minutos,  $p < 0,001$ ). Parkinsonianos apresentaram tônus muscular maior que os controles durante todas as fases do sono (não significativo), porém com manutenção do decremento fisiológico durante as fases iniciais do sono. O efeito de medicações agonistas dopaminérgicos exerceu influência promotora sobre o sono diurno em parkinsonianos. A percepção do sono dependeu da latência do sono diurno. Os parkinsonianos preservaram a flutuação fisiológica do tônus muscular nas transições entre vigília-sono e entre fases do sono diurno no início dos sintomas motores.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson. Polissonografia. Distúrbios do Sono por Sonolência Excessiva. Tono muscular.

## ABSTRACT

Sleep disorders are major non-motor manifestations of patients with Parkinson's disease (PD) with several clinical presentations, from fragmentation sleep up complex frameworks such as REM Sleep Behavior Disorders. Neurophysiological studies have described changes in nighttime sleep, but little is known about the characteristics of daytime sleep. The objective is to study the characteristics of sleep during the daytime nap in PD patients, analyzing its initiation, the characteristic of its structure and the way in which it presents the synchronization of motor activity and electroencephalographic (EEG), by analyzing the parameters of Multiple Sleep Latency Test and possible influencing factors. The sample consisted of 22 patients with PD, both genders, aged over 40 years. We used a digital device with four channels activated EEG to record brain electrical activity, as well as channels for eye movements and chin muscle tone during daytime sleep. It was read the records of naps, scoring the presence of wakefulness or sleep, moreover latency, onset stage (NREM or REM) and architecture of sleep. We conducted the study of muscle tone in fifteen patients with PD and eight healthy controls, and chin muscle activity measured from peak to peak, every 30 seconds, during wakefulness and sleep stages. After the analysis of correlation between various factors such as disease duration, motor symptoms, and sleep disorders with sleep latency daytime, only the use of dopamine agonist drug resulted in a significant reduction in the daytime sleep latency ( $12,5 \pm 4,9$  vs  $18,9 \pm 1,9$  minutes,  $p=0,005$ ). Approximately one quarter of the patients had a false perception of sleep, being a accurate perception records more significant with lower sleep latency ( $6,2 \pm 3,9$  vs  $12,6 \pm 5,9$  minutes,  $p < 0,001$ ). The muscle tone of patients with PD was higher than controls during all stages of sleep (not significant), although maintaining the physiological decrement during the early stages of sleep. The effect of dopamine agonist medications exerted influence on daytime sleepiness in patients with PD. The perception of sleep depended on daytime sleep latency. PD patients preserved the physiological fluctuation of muscle tone in sleep-wake transitions and between stages of daytime sleep in the early motor symptoms.

**Keywords:** Parkinson's disease. Polysomnography. Disorders of Excessive Somnolence. Muscle tone.

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.:
<u>Métodos</u>	
Figura 1 – Medição da atividade muscular .....	62
<u>Resultados</u>	
• Artigo I	
Figura 1 - Proporção de pacientes de acordo com a latência de sono diurno .....	75
• Artigo III	
Figura 1 - Proporção das latências de sono diurno em pacientes com Doença de Parkinson e controle .....	108
Figura 2 - Tônus muscular dos pacientes com Doença de Parkinson (DP) e controle (C) durante a realização do TMLS .....	111
Figura 3 – Tempo de vigília e de estágios de sono NREM entre os pacientes com Doença de Parkinson e controle. ....	113
Figura 4 - Tônus muscular durante vigília e sono nos pacientes com Doença de Parkinson e controle .....	114
Figura 5 - Tônus muscular durante vigília e sono, ao longo do dia, entre pacientes com Doença de Parkinson e controle .....	115
Figura 6 - Tônus muscular durante a vigília, sonolência e sono realmente estabelecido entre pacientes com Doença de Parkinson e controle .....	117
Figura 7 - Tônus muscular durante a vigília, sonolência e sono realmente estabelecido, de acordo com o horário do registro, entre pacientes com Doença de Parkinson e controle.....	118

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Pág.:

### Revisão da Literatura

Tabela 1 - Perda funcional do Sistema de ativação ascendente na Doença de Parkinson .....	31
---	----

### Revisão Sistemática

Tabela 2 - Estudos com Teste das Múltiplas Latências do Sono em pacientes com Doença de Parkinson sem queixas de sonolência .....	37
Tabela 3 - Estudos com Teste das Múltiplas Latências do Sono em pacientes com Doença de Parkinson com queixas de sonolência .....	40

### Métodos

Tabela 1 - Configurações de filtros e sensibilidade .....	59
Quadro 1 - Estagiamento das fases do sono .....	63

### Resultados

- Artigo I:

Tabela 1- Dados demográficos e características clínicas dos 22 pacientes com Doença de Parkinson participantes do estudo .....	74
Tabela 2 - Comparação entre os grupos de acordo com a latência de sono diurno	75
Tabela 3 - Comparação entre idade e a latência de sono diurno .....	76
Tabela 4 - Comparação entre gênero e a latência de sono diurno .....	76
Tabela 5 - Comparação entre tempo de doença e a latência de sono diurno .....	77
Tabela 6 - Comparação entre sintomas motores, pela Escala modificada de Hoehn & Yahr modificada, e a latência de sono diurno .....	78
Tabela 7 - Comparação entre sintomas motores, leve versus moderado/grave de acordo com Escala modificada de Hoehn & Yahr, e a latência de sono diurno .....	79

Tabela 8 - Comparação entre sintomas motores, pelo UPDRS-III, e a latência de sono diurno .....	79
Tabela 9 - Comparação entre a dose de Levodopa e a latência de sono diurno.....	80
Tabela 10 - Comparação entre a dose dopaminérgica equivalente (intervalo 400mg) e a latência de sono diurno .....	80
Tabela 11 - Comparação entre a dose dopaminérgica equivalente (intervalo 300mg) e a latência de sono diurno .....	81
Tabela 12 - Comparação entre uso de Levodopa versus Levodopa/Pramipexol e a latência de sono diurno .....	81
Tabela 13 - Comparação entre os grupos que utilizavam Levodopa e Levodopa/Pramipexol .....	83
Tabela 14 - Comparação entre SAOS e a latência de sono diurno .....	83

- Artigo II:

Tabela 1 - Dados demográficos e características clínicas dos 22 pacientes com Doença de Parkinson participantes do estudo .....	95
Tabela 2 - Latências do sono diurno de acordo com a presença ou não de sonolência subjetiva .....	96
Tabela 3 - Sonolência Subjetiva pela ESE de acordo com a média de latência do sono .....	97
Tabela 4 - Percepção da vigília e do sono durante os registros do TMLS .....	97
Tabela 5 – Proporção de percepção de acordo com a presença de vigília ou sono .	97
Tabela 6 - Comparação dos Dados demográficos e características clínicas dos pacientes parkinsonianos com e sem acurada percepção do sono-vigília .....	98

- Artigo III:

Tabela 1- Dados demográficos e características clínicas dos pacientes com Doença de Parkinson e controles participantes do estudo .....	109
Tabela 2 – Amplitude do tônus muscular dos pacientes com Doença de Parkinson e controles .....	110

Tabela 3 – Tabela de efeitos de análise de variância entre vigília, sonolência e sono realmente estabelecido .....	110
Tabela 4 – Tempo de vigília e dos estágios de sono, em cada registro, entre os pacientes com Doença de Parkinson e controles .....	112
Tabela 5 - Comparação do tônus muscular durante vigília e sono entre pacientes com Doença de Parkinson e controles .....	113
Tabela 6 - Comparação do tônus muscular durante vigília e sono, em cada registro, entre pacientes com Doença de Parkinson e controles .....	115
Tabela 7 - Comparação do tônus muscular durante a vigília, sonolência e sono realmente estabelecido entre pacientes com Doença de Parkinson e controles .....	116

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASM – *American Academy of Sleep Medicine* (Academia Americana de Medicina do Sono)

ATV – Área Tegmentar Ventral

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

DP – Doença de Parkinson

DCSR – Distúrbios Comportamentais do Sono REM

EEG – Eletrencefalograma

EMG – Eletromiograma

EOG – Eletro-oculograma

ESE – Escala de Sonolência de Epworth

GABA – Ácido gama-aminobutírico

HC – Hospital das Clínicas

H&Y – Hoehn & Yahr

IAH – Índice apneia-hipopnéia

NREM - *Non-rapid eye movement* (Sem movimentos oculares rápidos)

REM – *Rapid eye movement* ( Movimentos oculares rápidos)

SAOS – Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono

SED – Sonolência Excessiva Diurna

SOREMP -*Sleep Onset Rapid Eye Movement Period* (Intrusões do sono REM)

SRAA – Sistema Reticular Ativador Ascendente

SRSA – Sono REM sem atonia

TMLS – Teste das Múltiplas Latências de Sono

UFPE – Universidade Federal de Pernambuco

UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (Escala unificada de avaliação da Doença de Parkinson)

## LISTA DE SÍMBOLOS

Hz - Hertz

mg – miligrama

min - minutos

ms – milisegundos

$\mu\text{V}$  – micro-volts

## SUMÁRIO

	Pag
1. Apresentação.....	19
2. Revisão da Literatura.....	20
2.1.História do sono .....	20
2.2.O sono .....	21
2.2.1. Neurofisiologia do sono .....	22
2.2.2. Atividade muscular durante o sono .....	23
2.3.O sono na Doença de Parkinson .....	25
2.3.1. Conceitos gerais .....	25
2.3.2. Os distúrbios do sono na Doença de Parkinson .....	27
2.3.3. Fatores que influenciam o sono na Doença de Parkinson .....	30
2.4.Avaliação da sonolência diurna .....	32
2.5.Revisão Sistemática: Sonolência diurna e Doença de Parkinson - Contribuição dos Testes de Múltiplas Latências do Sono.....	34
2.5.1. Resumo .....	34
2.5.2. Abstract .....	35
2.5.3. Metodologia da revisão .....	36
2.5.4. Dados gerais .....	36
2.5.5. Comparação das latências do sono diurno entre pacientes com Doença de Parkinson e controles .....	42
2.5.6. Presença de SOREMP's .....	42
2.5.7. Influência da atividade de doença .....	43
2.5.8. Influência das medicações dopaminérgicas .....	44
2.5.9. Influência dos distúrbios do sono .....	46
2.5.10. Sonolência excessiva diurna: Comparação das análises subjetivas e objetivas .....	47
2.5.11. Arquitetura do sono diurno .....	49
2.5.12. Discussão .....	49
3. Objetivos .....	53
3.1.Objetivos gerais .....	53
3.2.Objetivos específicos .....	53
4. Métodos.....	54

4.1. Delineamento da pesquisa .....	54
4.2. Área de estudo .....	54
4.3. População de estudo .....	54
4.4. Critérios de elegibilidade .....	55
4.5. Variáveis do estudo .....	55
4.6. Coleta dos dados .....	56
4.7. Análise dos dados .....	65
4.8. Considerações éticas .....	65
5. Resultados .....	67
5.1. Artigo I: Fatores que influenciam a latência do sono diurno em pacientes com Doença de Parkinson .....	67
5.1.1. Resumo .....	67
5.1.2. Abstract .....	68
5.1.3. Introdução .....	69
5.1.4. Sujeitos e Métodos .....	71
5.1.5. Resultados .....	73
5.1.6. Discussão .....	83
5.1.7. Conclusão .....	88
5.2. Artigo II: Avaliação subjetiva e objetiva da sonolência diurna em pacientes com Doença de Parkinson.....	89
5.2.1. Resumo .....	89
5.2.2. Abstract .....	90
5.2.3. Introdução .....	91
5.2.4. Sujeitos e Métodos .....	93
5.2.5. Resultados .....	94
5.2.6. Discussão .....	99
5.2.7. Conclusão .....	101
5.3. Artigo III: Estudo do tônus muscular mental por eletromiografia de superfície em indivíduos com Doença de Parkinson durante sono diurno .....	102
5.3.1. Resumo .....	102
5.3.2. Abstract .....	103
5.3.3. Introdução .....	104

5.3.4. Sujeitos e Métodos .....	105
5.3.5. Resultados .....	107
5.3.6. Discussão .....	118
5.3.7. Conclusão .....	122
6. Considerações Finais .....	123
Referências .....	125
Apêndice .....	134
Apêndice A: Dados Gerais .....	134
Apêndice B: Registro do Teste das Múltiplas Latências de Sono .....	136
Apêndice C: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	137
Anexo .....	144
Anexo A: Atividade de doença .....	144
Anexo B: Escala de Sonolência de Epworth .....	149
Anexo C: Inventário de Depressão de Beck .....	150

## 1. APRESENTAÇÃO

Esta Dissertação de Mestrado foi elaborada conforme a “Dissertação e Tese: Regulamentação da defesa e normas de apresentação. Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)”, e se encontra estruturada da seguinte forma:

O item 2 refere-se à uma revisão de literatura. Neste item descrevemos a relevância e a caracterização do problema, bem como a justificativa para a realização do estudo.

Nessa sessão esta incluída uma revisão sistemática da literatura, redigida em formato de artigo que será enviado a uma revista da área. O título do artigo é:

1. Sonolência Diurna e Doença de Parkinson: Contribuição dos Testes das Múltiplas Latências do Sono.

No item 3 estão descritos os objetivos da dissertação. O item 4 refere-se à metodologia. Neste item descrevemos o método da coleta dos dados, o protocolo elaborado e desenvolvido para a coleta e os métodos de tratamento e análise dos dados.

O item 5 relativo aos resultados está estruturado no formato de três capítulos, redigidos em formato de artigos, que serão compilados posteriormente e enviados à revistas da área. Os títulos dos capítulos são:

1. Fatores que influenciam a latência do sono diurno em pacientes com Doença de Parkinson,
2. Comparação da sonolência subjetiva e objetiva em pacientes com Doença de Parkinson,
3. Estudo do tônus muscular mental por eletromiografia de superfície em indivíduos com Doença de Parkinson durante sono diurno.

No item 6 estão descritas as considerações finais, seguido das limitações do estudo. As referências bibliográficas são seguidas dos anexos e apêndices.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Este item refere-se à uma revisão de literatura. Foi realizada uma descrição da relevância e a caracterização do problema, bem como a justificativa para a realização do presente estudo.

### 2.1.HISTÓRIA DO SONO

Poucas condições fisiológicas despertam tanta atenção de poetas e cientistas como o sono. Várias explicações são elaboradas com a finalidade de entender esse estado fisiológico. Conhecimento remoto greco-romano sobre os estados de sono e vigília baseavam-se em crenças de que estes eram controlados por deuses e deusas. Afirmavam que a deusa da noite, Nyx, tinha dois filhos: Hipnos, o deus do sono, e Tanatos, seu irmão gêmeo e deus da morte. Para causar adormecimento, Hipnos polvilhava nos olhos das pessoas gotas de leite de papoula (SWICK, 2012). Na idade média, Lucrecius propôs a conceitualização do sono como a ausência de vigília, conceito que perdurou por muitos séculos.

Embora ainda cercado por mitos e achados inexpressivos, a hipótese de que existia um controle neural sobre o sono apenas foi estabelecida no início do século 20. Entre 1916 a 1928, o mundo foi devastado por uma epidemia de gripe, com dezenas de milhares de mortes, entre esses com numerosos sinais e sintomas neurológicos. Nesse período, o neurologista romeno Constantin von Economo publicou um artigo sobre a encefalite letárgica, onde observou que pacientes com insônia tinham lesões na porção anterior do hipotálamo e, inversamente, pacientes com hipersonolência tinham lesões na porção posterior. Estas observações contradiziam os conceitos prevalentes na época, defendidos por Lhermite e Dejerine, até então, onde o sono não tinha origem em áreas específicas do cérebro, sendo visto como fenômeno difuso. Hans Berger, em 1928, demonstrou que o cérebro produzia uma atividade elétrica identificável através de eletrodos colocados na superfície do couro cabeludo, com diferentes padrões de atividade caracterizando estados de sono e vigília (THORPY, 2011; SWICK 2012).

Mais recentemente, a partir da metade do século vinte, fica estabelecido que o sono e a vigília são diferentes estados controlados pelo cérebro e que o sono não é meramente um período passivo de atividade. Estudos clássicos de Moruzzi e Magoun identificaram o sistema reticular ativador ascendente (SRAA), e Jovet, observou a existência de sítios específicos no tronco encefálico responsáveis pelo controle de estágios do sono. Aserinsky e Kleitman caracterizam graficamente, por estudos de eletrencefalograma (EEG), dois estados de sono: um sem movimentos oculares rápidos (sono NREM) e com movimentos oculares rápidos (sono REM), enquanto Dement and Kleitman, descrevem a ciclicidade dos estágios do sono (THORPY, 2011; SWICK, 2012).

## 2.2.O SONO

A definição de sono tem levantado discussão entre os cientistas durante vários séculos. O conceito lucreciano de “ausência de vigília” perdurou por vários séculos. Uma variação do mesmo conceito foi expressa por Hartley e Macnish, definindo o sono como “uma suspensão da percepção sensitiva”.

Os conceitos mais modernos definem o sono baseados em achados comportamentais observados ao adormecer e nas mudanças fisiológicas na atividade elétrica cerebral durante o sono. Os critérios comportamentais incluem: a ausência ou diminuição da mobilidade, os olhos fechados, a postura característica, a reduzida resposta a estímulos externos, o aumento do tempo de reação, o elevado limiar para despertar e um estado de não consciência reversível. Os achados fisiológicos são baseados em sinais gráficos do EEG, eletro-oculograma (EOG) e eletromiograma (EMG), bem como alterações fisiológicas observadas na respiração e na circulação. A avaliação destes dados permitem a caracterização dos 2 padrões fundamentais de sono: o sono NREM e o sono REM (FERNANDES; 2006).

O sono NREM é composto por três etapas em grau crescente de profundidade: os estágios N1, N2 e N3, conforme as recomendações da “*American Academy of Sleep Medicine*” (AASM). No sono NREM, há um relaxamento muscular comparativamente à vigília em repouso, porém se mantém sempre alguma tonicidade basal. O EEG exhibe aumento progressivo de ondas lentas, conforme se avança do estágio N1 para o estágio N3 do sono NREM (SILBER, 2012).

O sono REM recebe também a denominação de sono dessincronizado. Em estudos com animais, é conhecido como sono paradoxal. Apesar de ser um estágio profundo no tocante à dificuldade de se despertar, o indivíduo nesta fase exhibe padrão eletrencefalográfico que se assemelha ao da vigília com olhos abertos, ou mesmo do sono NREM superficial (estágio N1), sendo este um dos seus aparentes paradoxos. Além disto, apesar da atonia muscular que acompanha este estágio, observam-se movimentos corporais fásicos e erráticos, de diversos grupamentos musculares, principalmente na face e nos membros, bem como emissão de sons. Ou seja, mesmo em meio a inibição motora, há liberação fásica de atividade muscular de localização multifocal, outro aparente paradoxo. O padrão predominantemente rápido e de baixa voltagem das ondas cerebrais neste sono, justifica o termo dessincronizado para o mesmo (FERNANDES, 2006; SILBER, 2012).

#### 2.2.1. NEUROFISIOLOGIA DO SONO

Em relação à anátomo-fisiologia do sono, o padrão eletrencefalográfico do ciclo sono-vigília é consequência da atividade neural nos circuitos tálamo-corticais, decorrente da interação entre vários núcleos localizados no tronco encefálico (ALOE et al, 2005).

O sono é ativamente gerado pela ação de neurônios promotores do sono localizados na área pré-óptica ventro lateral, no hipotálamo anterior e no prosencéfalo basal. Os neurônios da área pré-óptica ventro lateral tornam-se ativos no sono NREM, sendo fortemente influenciados pelos estímulos térmicos que acompanham o declínio da temperatura corporal, de forma circadiana, durante o dia. A ativação desses neurônios leva a uma supressão direta das vias ascendente de ativação cortical bem como dos neurônios promotores da vigília localizados no tronco encefálico. Essa inibição é mediada por aminoácidos inibitórios como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a glicina (JONES, 2011; SWICK, 2012).

Em relação aos núcleos do tronco encefálico, foi observado que os neurônios dopaminérgicos de regiões do mesencéfalo, como a área tegmentar ventral (ATV) e Substância nigra inervam áreas envolvidas na regulação do sono. Um grupo de neurônios dopaminérgicos origina-se principalmente da porção compacta da Substância nigra e terminam no *striatum* dorsal. Por outro lado, além das três regiões citadas anteriormente, outras estruturas nos núcleos basais, como o *Striatum* e o globo pálido, recebem inervações de neurônios do tronco encefálico, hipotálamo e prosencéfalo basal, os quais participam na

regulação do ciclo sono-vigília. Estas últimas incluem os neurônios serotoninérgicos do Núcleo Dorsal da Rafe, os neurônios noradrenérgicos do *Locus Ceruleus*, os neurônios histaminérgicos dos núcleos túbulo-mamilares, os neurônios colinérgicos dos núcleos pedúnculo pontinos e tegmento laterodorsal, além dos neurônios orexinérgicos do hipotálamo lateral. (MONTI; MONTI, 2007).

Por essa razão, os neurônios GABAérgicos da área pré-óptica ventro lateral são considerados neurônios “NREM-on”, enquanto os neurônios serotoninérgicos, noradrenérgicos, histaminérgicos e colinérgicos apresentavam uma redução de suas atividades da vigília para o sono NREM, sendo denominados neurônios “NREM-off” (JONES, 2011). No caso específico da dopamina, evidências suportam a relação deste neurotransmissor na regulação da dessincronização cortical, achado característico da vigília, independente da atividade locomotora (MONTI; MONTI, 2007). Essa redução na atividade dos neurônios do tronco encefálicos é de particular importância dada a influência desses neurotransmissores sobre os motoneurônios hipoglossal, por exemplo. (HORNER, 2008).

### 2.2.2. ATIVIDADE MUSCULAR DURANTE O SONO

Como citado previamente, a redução da mobilidade constitui um dos achados comportamentais definidores do sono, ao lado do registro de uma redução da atividade muscular pela eletromiografia de superfície. A passagem da vigília para as primeiras fases do sono NREM é acompanhada por uma diminuição no grau de contração das fibras musculares somáticas, ou melhor, um declínio gradual na atividade muscular. Em geral, os processos motores que ocorrem durante o sono NREM são comparáveis a aqueles presentes durante a vigília relaxada. Por sua vez, é durante o sono REM que ocorre uma atonia somatomotora ou uma completa ausência de do tônus na maioria dos músculos somáticos (CHASE, 2001).

Estudos da década de 70 evidenciaram que a atividade inspiratória do músculo cricoaritenóide posterior, durante o sono REM, correspondeu a 73% da atividade na vigília e 83% da atividade no sono NREM. Já a atividade expiratória (tônica) desse músculo apresentou uma redução maior; a atividade no sono REM foi de apenas 29% da atividade observada na vigília e 59% da atividade no sono NREM (OREM *et al*, 2002).

Por causa dos poucos achados comportamentais existentes no sono NREM, a grande maioria dos estudos sobre a atividade somatomotora durante o sono consiste na descrição dos eventos motores que ocorre durante o sono REM. A perda da atividade muscular tônica durante essa fase de sono é devido a uma hiperpolarização sustentada dos motoneurônios e, conseqüentemente, cessação de sua atividade. Comportamentos motores complexos da vigília e aqueles que podem ocorrer no sono NREM, como o reposicionamento corporal ou o sonambulismo, são impossíveis durante o sono REM saudável (CHASE, 2001).

Várias estruturas pontinas e mesopontinas, incluindo o núcleo tegmental pendunculopontino, a região retrorubral e a porção ventral dos núcleos reticulares pontinos orais são vistos participarem dos mecanismos de atonia do sono. Entretanto, a região pontina crítica para a atonia muscular do sono REM é o tegmento pontino dorsal, especialmente a formação reticular pontina justa ventral ao *Locus coeruleus*. Uma segunda estação dos principais geradores da atonia são os núcleos reticulares magnocelular bulbares. Esta região é um *relay* ou uma estação de retransmissão, onde os neurônios do tegmento dorsal pontino e porção ventral dos núcleos reticulares pontinos orais excita os núcleos bulbares e, onde através de uma via descendente, exerce uma influência inibitória sobre os motoneurônios. Os principais neurotransmissores envolvidos nessas vias são o glutamato e a acetilcolina (MCCARLEY, 2011; SWICK, 2012).

Estudos iniciais, baseados em registros intracelulares e microiontoforese, observaram que a hiperpolarização desses motoneurônios durante o sono REM são devido a liberação de glicina e GABA através de vias descendentes desse sistema pontobulbar inibitório. Outros neurotransmissores também estão envolvidos na supressão da atividade muscular durante o sono REM. Foram observados diminuição na liberação de norepinefrina, principalmente, e serotonina sobre os motoneurônios, atuando como fator chave na regulação do tônus muscular. Pelo fato dessas aminas serem conhecidas por suas propriedades excitatórias sobre os motoneurônios e a glicina e GABA, serem inibitórias, a atividade coordenadas desses grupos celulares, pela combinação de inibição e facilitação, produz a hiperpolarização dos motoneurônios e a atonia no sono REM (MCCARLEY, 2011).

O envolvimento do tegmento pontino na atonia do sono REM tem uma apresentação clínica correlacionada: os distúrbios comportamentais do sono REM. Os pacientes afetados por essa desordem não apresentam a supressão do tônus muscular durante o sono REM e, durante o sono, apresentam comportamentos motores muito ativos e, geralmente, violentos. Ao contrário, a supressão súbita do tônus muscular durante a vigília (cataplexia) ou persistência da atonia do sono REM ao despertar (paralisia do sono) são comuns na

narcolepsia, uma frequente condição patológica relacionada a desregulação do sono REM. (REINOSO-SUAREZ, et al 2001).

Em relação ao sono NREM, Brooks et al observou que a antagonização de receptores de glicina e GABA em motoneurônios trigeminais de ratos levou a um aumento potencial da atividade muscular do masseter durante a vigília e, principalmente, durante o sono NREM. Dessa forma, acredita-se que liberação desses neurotransmissores, especificamente a glicina, reduz a atividade muscular durante o sono NREM, ao lado da redução da atividade dos neurônios glutamatérgicos e noradrenérgicos (BROOKS; PEEVER, 2008).

### 2.3.O SONO NA DOENÇA DE PARKINSON

Queixas relacionadas ao sono são freqüentes em pacientes com Doença de Parkinson e, em alguns casos, podem ser a manifestação inicial da doença. Os achados clínicos clássicos foram descritos por James Parkinson, em 1817. Ele observou, ao lado dos sintomas diurnos, que alguns de seus pacientes apresentavam um “sono bastante perturbado”, associado a sonolência diurna, *delirium* e sinais de exaustão extrema. No final do século 19, Jean-Martin Chacort realizou várias descrições do impacto da rigidez muscular grave e da bradicinesia sobre o sono (TRENKWALDER, 2005):

*“This need of change of position is principally exhibited at night in bed ... Half an hour, a quarter of an hour, has scarcely elapsed until they require to be turned again, and if ...(this is not) gratified they give vent to moans, which...testify to the intense uneasiness the experience.”*

#### 2.3.1. CONCEITOS GERAIS

A Doença de Parkinson é uma das principais enfermidades neurodegenerativas afetando humanos, com uma prevalência mundial estimada de 1 a 2% da população acima de 55 anos. O fator idade é um elemento chave no diagnóstico, sendo menos comum a apresentação clínica de sintomas abaixo dos 50 anos. O gênero masculino é o mais afetado, com um aumento de 1,5 vezes no risco relativo de desenvolver a doença em relação ao gênero

feminino, e quanto à raça, acomete principalmente a hispânica e a negra, segundo estudos americanos (KASTEN; CHADE; TANNER, 2007; VAN DEN EEDEN 2003).

A causa exata da DP ainda é desconhecida, entretanto, alterações na neurotransmissão dopaminérgica fazem parte da sua fisiopatologia. O estudo histopatológico sistemático de casos levou a um sistema de classificação da DP baseado na progressão dos corpos de Lewy, que consistem em agregados intracitoplasmáticos, esféricos e eosinofílicos, de determinadas proteínas, como proteínas neurofilamentares, ubiquitina e, principalmente,  $\alpha$ -sinucleína, do bulbo (e bulbo olfatório) para o mesencéfalo, diencéfalo e neocórtex. O estágio 1 é caracterizado pela presença dos corpos de Lewy nos núcleos motores do IX e X nervos cranianos e/ou zona reticular intermediária; existe também o envolvimento do plexo mioentérico. O estágio 2 afeta o bulbo e o tegmento pontino e consiste dos achados patológicos do estágio 1 mais as lesões no núcleo caudal da Rafe, núcleo reticular gigantocelular e complexo *Coeruleus-subcoeruleus*; o bulbo olfatório também é envolvido. O estágio 3 refere aos achados do estágio 2 acrescido de lesões mesencefálicas, particularmente na porção compacta da Substancia nigra. O estágio 4 inclui o envolvimento do prosencéfalo basal e mesocórtex, além das lesões no mesencéfalo, ponte e bulbo. O estágio 5 estende-se a áreas de associações sensitivas do neocórtex e o estágio 6 inclui lesões em áreas de associação sensitiva de primeira ordem e áreas pré-motoras, sendo que ocasionalmente existem também alterações em áreas sensitivas primárias e campo motor primário (BRAAK, 2003).

A apresentação clínica que tipicamente caracteriza a doença compõe-se dos chamados sinais cardinais: tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural (FAHN, 2007). Mas outras manifestações não motoras da doença podem mesmo preceder o quadro clínico “clássico” e, muitas vezes, não serem valorizadas, tais como transtorno do humor, ansiedade, alterações autonômicas e distúrbios do sono (IRANZO, 2006; ONDO et al, 2001).

Em relação a rigidez, esta constitui um aumento do tônus muscular visto em doenças que acometem os núcleos da base, ditas doenças extra-piramidais. Pacientes com DP não relaxam de forma adequada e frequentemente apresentam leve contração durante o repouso. Os achados no EMG de superfície da rigidez parkinsoniana são similares àqueles observados na contração voluntária do músculo, diferentemente da espasticidade onde o EMG é eletricamente silencioso (HOEFER; PUTNAM, 1940 apud SHAHED; JANKOVIC, 2007). Esse padrão extra-piramidal de hipertonía é secundário a reflexos de longa latência. Neurofisiologicamente, esse padrão é distinto do aumento dos reflexos de curta latência vistos na espasticidade. Quando um músculo relaxado é estirado, em geral um reflexo de curta

latência é produzido. Quando o músculo estirado está contraído, ou seja, ativo, um ou mais reflexos de longa latência são produzidos, seguido do reflexo de curta latência e antes do tempo necessário para produzir uma resposta voluntária ao estiramento. Estes reflexos são reconhecidos como separado por causa do curto intervalos de tempo entre eles, dando lugar ao aparecimento de "*humps*" no traçado na eletromiografia. Cada reflexo, seja de curta ou longa latência, tem a mesma duração, aproximadamente 20-40ms. Enquanto os reflexos de longa latência estão normalmente ausente no repouso, eles são proeminentes na DP. Como alguns reflexos de estiramento de longa latência são mediados por uma alça através dos cortex sensitivo e motor, o aumento desse reflexos tem sido atribuído a um aumento da excitabilidade dessa alça (FAHN, 2011).

### 2.3.2. OS DISTÚRBIOS DO SONO NA DOENÇA DE PARKINSON

Em torno de 60 a 90% dos parkinsonianos são afetados por distúrbios do sono, sofrendo impacto negativo em sua qualidade de vida (IRANZO, 2006; CHAUDHURI; SCHAPIRA, 2009; VIDENOVIC; COMELLA 2011). Estudo populacional, avaliando 245 pacientes com DP, demonstrou que mais de dois terços (75%) apresentavam queixas compatíveis com distúrbios do sono, queixas estas encontradas em menor proporção nos diabéticos (46%) e em indivíduos considerados controles (33%) (TANDBERG; LARSEN; KARLSEN, 1998). Martinez-Martin *et al* (2007) evidenciaram que 31% dos pacientes parkinsonianos relatavam sonolência diurna, 46% tinham insônia, 42% sofriam de Síndrome das Pernas Inquietas e 34% experimentavam sonhos vívidos (MARTINEZ-MARTIN *et al*, 2007). Problemas na manutenção do sono e dificuldade para início do sono são as mais precoces e as mais frequentes alterações do sono nessa população. Cerca de 90% desses pacientes freqüentemente tem queixa de dificuldade na manutenção do sono, com despertares noturnos frequentes (ARNULF, 2009).

Vários estudos vêm comparando a arquitetura de sono entre os parkinsonianos e a população controle, encontrando as seguintes características (WETTER; *et al*, 2000; GARCIA-BORREGUERO; LARROSA; BRAVO, 2003):

- Parkinsonianos têm uma redução do tempo total de sono. Há uma redução na

eficiência do sono e aumento no número de despertares. Fragmentação do sono é um achado bastante consistente e freqüentemente inicia-se de forma precoce, onde 80% dos pacientes relatam ter 2 a 5 despertares/noite. Há número aumentado de microdespertares, quando comparado a população controle.

- Redução dos estágios profundos do sono NREM e do sono REM, além de redução na latência do sono REM;
- Persistência de sintomas motores à noite, como rigidez e bradicinesia, que pode causar desconforto e prejudicar as mudanças posturais durante o sono.

Neste espectro dos distúrbios do sono, existem algumas apresentações clínicas típicas em paciente com DP. Uma delas é a ocorrência de ataques súbitos de sono, geralmente associado ao uso de agonistas dopaminérgicos, com prevalência estimada de até 32% (IRANZO, 2006). Definem-se esses ataques como uma irresistível e profunda sonolência que ocorre sem pródromos, ou com estes sendo tão breves que impossibilitam a realização de medidas de proteção apropriadas. Pacientes que usam agonistas dopaminérgicos tem um risco de ataques de sono duas vezes maior que os usuários de Levodopa (AVORN; et al, 2005). Esse risco está relacionado com o aumento da dose diária, especialmente durante a fase de titulação, e diminui com a suspensão da droga, sendo o efeito de pico ocorrendo 3h30min a 5h30min depois da ingestão da droga e não sendo relacionado com hipotensão (MICALLEF; et al, 2009). Para explicar este fenômeno clínico, tem sido proposto que os agonistas dopaminérgicos induzem um *down-regulation* dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos em sistemas promotores da vigília no tronco cerebral, hipotálamo e prosencéfalo basal, através da estimulação de receptores dopaminérgicos pré-sinápticos (MONTI; MONTI, 2007).

Outra apresentação típica corresponde os Distúrbios Comportamentais do Sono REM (DCSR), que foram descritos inicialmente em 1986, com prevalência estimada de 1% na população geral. Trata-se de uma parassonia, caracterizada por dois achados típicos: a perda da atonia muscular durante a fase de sono REM e comportamentos potencialmente injuriosos durante o sono, como se paciente estivesse vivenciando seus sonhos. Durante o sono, o paciente pode apresentar uma variedade de movimentos, relacionado a pesadelos, por exemplo, levando a uma interrupção na continuidade do sono. Nos casos mais extremos, essa atividade motora pode consistir desde abalos musculares a movimentos mais complexos e violentos, socos e empurrões, podendo comprometer a segurança do paciente e/ou cônjuge (SCHENCK; MAHOWALD, 2002). Estudos consideram que este distúrbio do sono possa ser

um marcador pré-clínico de processos neurodegenerativos, especialmente as sinucleinopatias, como a DP e Atrofia de Múltiplos Sistemas. A prevalência dos DCSR nos pacientes com DP idiopática varia de 15 a 46% em estudos baseados na história clínica e de 46 a 58% em estudos baseados em video-polissonografia (ZANIGNI, S.; et al 2011). Um estudo clínico observou um aumento de 38% no risco de desenvolvimento da DP, no período de 13 anos de seguimento, em pacientes DCSR (SCHENCK; BUNDLIE; MAHOWALD, 1996). Fisiopatologicamente, o DCSR reflete uma disfunção de estruturas do tronco cerebral relacionadas à modulação do sono REM, envolvendo o núcleo reticular gigantocelular, região *subceruleus* e amígdala, além do tegmento pontino dorsolateral (IRANZO; SANTAMARIA; TOLOSA, 2009). Ocorre predominantemente em pacientes com o subtipo acinético-rígido, maior tempo de doença, hipotensão ortostática e uso de maiores doses de drogas dopaminérgicas. Também tem sido observado um maior risco de desenvolvimento de alterações cognitivas nesses pacientes (ZANIGNI, S.; et al 2011).

A insônia, por sua vez, é relativamente comum nos pacientes com DP e tem uma importante influência na qualidade de vida. Estudos evidenciaram uma ocorrência de 32% em pacientes com DP (KUMAR; BHATIA; BEHARI, 2002), chegando a 54 a 60% após acompanhamento por oito anos (GJERSTAD, M.D.; et al, 2007). Nesses pacientes, o prejuízo na manutenção do sono parece ser a forma mais comum de insônia, sendo provavelmente causada por distúrbios motores noturnos. Apesar de ser atribuída a várias causas, a prevalência da insônia aumenta com a progressão da doença aliado ao processo natural de envelhecimento, sugerindo que a gravidade dos sintomas parkinsonianos tem um impacto nesse distúrbio do sono. Além disso, apresenta correlação com sintomas depressivos (SUZUKI; et al 2011).

E por último, a sonolência excessiva diurna (SED) também tem sido reconhecida como um sintoma comum em indivíduos com DP. É definida como uma dificuldade em manter o estado de alerta em situações cotidianas rotineiras, como por exemplo, assistir televisão, ler ou dirigir, interferindo com a qualidade de vida familiar, profissional e social (ARNULF, 2009). Estudos norte-americanos na população em geral, evidenciaram taxas de 0,3 a 16,3% (OHAYON, 2006). Dependendo do método de avaliação, na população parkinsoniana foi evidenciada uma prevalência de 15,5 a 74% (IRANZO, 2006).

A SED deve ser diferenciada de outros sintomas bastante comuns em pacientes com DP, como a fadiga - que é um estado de cansaço extremo, fraqueza ou exaustão, cansaço físico, mental ou ambos - e apatia - que é a falta de interesse ou emotividade (ARNULF; et al, 2002). A sonolência pode preceder os sintomas parkinsonianos clássicos, como visto em um

estudo asiático, onde a incidência de DP foi três vezes maior em homens com SED comparado com aqueles sem SED, persistindo a associação entre o surgimento da SED e o risco para o desenvolvimento da DP após análise de outros fatores (ABBOT; et al, 2005). Estudos de avaliação da sonolência utilizando uma escala subjetiva, como a Escala de Sonolência de Epworth (ESE), considerou que em um escore maior que sete (os valores variam de 0 a 24, onde um escore maior que 10 é considerado como sonolência anormal), aproximadamente 71 a 75% dos pacientes com DP apresentam uma sensibilidade de 75% de risco para acidentes automobilísticos (HOBSON; et al, 2003).

### 2.3.3. FATORES QUE INFLUENCIAM O SONO NA DOENÇA DE PARKINSON

Vários autores concordam que o sono, e mais especificamente a sonolência diurna, em pacientes com DP pode ser influenciado por três fatores: a própria doença, ao uso de medicações - particularmente os agonistas dopaminérgicos ou secundariamente a privação de sono noturno, devido a distúrbios do sono coexistentes.

A sonolência diurna pode ser parte integrante da própria doença, pois leva a perda funcional, não apenas dos neurônios dopaminérgicos, como também de neurônios envolvidos no controle do ciclo sono-vigília como no *locus coeruleus*, na rafe mediana, nos núcleos pendulopontinos e no prosencéfalo basal, como comentado na secção de fisiologia do sono, constituintes do SRAA (vide tabela 1)

Tabela 1: Perda funcional do Sistema de ativação ascendente na Doença de Parkinson

<b>Núcleos</b>	<b>Neurotransmissor</b>	<b>Perda neuronal (%)</b>
<i>Locus ceruleus</i>	Noradrenalina	40 – 50
Rafe mediana	Serotonina	20 – 40
Substância cinzenta periaquedutal	Dopamina	09
Pedunculo pontino	Acetilcolina	57
Túbero-mamilar	Histamina	Atividade enzimática inalterada
Hipotálamo lateral	Hipocretina	23-62
Prosencéfalo basal	Acetilcolina	32-93

\*Adaptado de Arnulf et al, Parkinsonism and Related Disorders 15S3 (2009)

Em relação aos efeitos sedativos da terapia dopaminérgica, uma complexa interação medicação-doença está presente. Os estudos iniciais observaram que a monoterapia com levodopa causou sonolência dose-dependente em 14% dos pacientes (COMELLA, 2007). Entretanto, atualmente acredita-se que a ação das drogas dopaminérgicas no sono seja através de um efeito bifásico, a depender da dose total de medicação, onde as menores doses são promotoras do sono de ondas lentas e do sono REM através dos autoreceptores D2, levando a uma redução da vigília e, conseqüentemente, a sonolência diurna, e doses mais elevadas apresentam um efeito oposto, possivelmente devido a ativação diferencial dos receptores D1 (CHAUDHURI; SCHAPIRA, 2009).

E por último, em associação com o processo de adoecimento e as medicações utilizadas, tem sido postulado que a privação de sono noturno, seja pela presença noturna dos sintomas motores parkinsonianos, como a rigidez, acinesia e distonia dolorosa, bem como os distúrbios do sono associados, como a apnéia do sono, síndrome das pernas inquietas/movimentos periódicos dos membros e fragmentação do sono (VIDENOVIC; COMELLA, 2011) podem contribuir para o desenvolvimento da sonolência diurna. Um estudo do final da década de 90 evidenciou que os pacientes com DP queixam-se mais de fragmentação do sono que os pacientes saudáveis e portadores de outras doenças crônicas (TANDBERG; LARSEN; KARLSEN, 1998).

Os distúrbios respiratórios relacionados ao sono são a segunda causa mais comum de sonolência diurna na população geral (PARTINEN, 2011); porém, em pacientes com DP essa

relação é controversa. Estudos encontraram altas prevalências (20 a 60%) de apnéia do sono em pacientes com DP em relação aos controles. Outros estudos não encontraram diferenças ou, até mesmo, uma menor prevalência de apnéia do sono em pacientes com DP que em controles hospitalizados (ZOCIOLELLA; et al, 2011). Cochen De Cock et al observaram que sintomas geralmente associados com a apnéia do sono, como SED, ronco, noctúria, declínio cognitivo e sintomas depressivos, podiam ser observados em pacientes com DP independente da presença ou não de apnéia do sono (COCHEN DE COCK; et al, 2010).

#### 2.4.AVALIAÇÃO DA SONOLÊNCIA DIURNA

A sonolência diurna pode ser investigada através de estudos subjetivos e objetivos. Os estudos subjetivos são baseados na utilização de questionários padronizados que devem ser respondidos pelos pacientes e correspondem a métodos completamente dependentes da percepção do pacientes sobre sua sonolência, o que pode ser um problema quando eles não estão alerta sobre a gravidade de seus sintomas ou quando apresentam alterações cognitivas. Várias escalas de sonolência têm sido publicadas, porém a mais utilizada é a ESE (JOHN, 1991), sendo recentemente recomendada pela *Movement Disorders Society* (HOGL; et al, 2010). Porém alguns problemas foram identificados neste tipo de avaliação subjetiva, como a ambiguidade dos termos utilizados, a avaliação principalmente de sonolência passiva (SANTAMARIA, 2004) e ser influenciada por fatores psicológicos, como ansiedade, depressão e somatização (HOGL; et al, 2010).

Dentre os métodos objetivos, o Teste das Múltiplas Latências do Sono (TMLS) é a técnica mais largamente utilizada, sendo considerada pela *American Academy of Sleep Medicine* o método padrão para avaliação objetiva de sonolência (LITTNER; et al, 2005), desde que nenhum outro teste afere objetivamente esse fenômeno, e sendo a interpretação dos resultados independente de fatores externos, como a própria percepção do sono pelo paciente. O TMLS é uma forma objetiva de medir a tendência de adormecer e é particularmente útil na avaliação de pacientes com suspeita de narcolepsia ou hipersonia idiopática.

Empregado inicialmente na Universidade de Stanford, na década de 70, por Carskadon e Dement, esse teste neurofisiológico afere a tendência fisiológica do sono, através dos registros obtidos nos canais eletrencefalográficos, eletro-oculográficos e eletromiográficos,

em um ambiente altamente soporífero, livre de fatores ambientais, como temperatura, luz, ruídos e movimentação. É baseado no conceito de que a sonolência fisiológica diminui a latência do sono. Recentemente tem sido sugerido que a latência de sono é também uma medida da capacidade de transição para o sono (ARAND; et al, 2005). Uma meta-análise determinou que a latência média de sono diurno (desvio-padrão) na população saudável é de  $10,5 \pm 4,6$  minutos. A latência de sono diurno entre cinco e dez minutos indica uma moderada sonolência com menos consequências patológicas. Porém uma média de latência menor que cinco minutos tem sido relacionado a prejuízo no desempenho, sendo considerado um nível patológico de sonolência diurna (SULLIVAN; KUSHIDA, 2008). A mais recente Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono tem utilizado uma latência média de sono normal entre 10 e 20 minutos, e a média abaixo de 8 minutos como definição de sonolência para propostas diagnósticas (AASM, 2005). Em pacientes com sonolência patológica, como hipersonia idiopática e narcolepsia, a latência média de sono foi de  $6,2 \pm 3,0$  e  $3,1 \pm 2,9$  minutos, respectivamente (SULLIVAN; KUSHIDA, 2008).

Outro dado avaliado no TMLS é a presença de SOREMP's que correspondem a intrusões do sono REM com duração maior que 15 segundos em qualquer época. Seu surgimento, um intervalo de sono menor que 15 minutos, é considerado anormal e a presença de dois ou mais SOREMPs é altamente específico para o diagnóstico de hipersonias, tipicamente a narcolepsia (AASM, 2005). Estudos na população americana encontraram prevalências de dois ou mais SOREMP's que variaram 3,9% (SINGH; DRAKE; ROTH, 2006) na população geral a 13,1% em homens e 5,6% em mulheres (MIGNOT; et al, 2006).

## 2.5. REVISÃO SISTEMÁTICA: SONOLÊNCIA DIURNA E DOENÇA DE PARKINSON - CONTRIBUIÇÃO DOS TESTES DAS MÚLTIPLAS LATÊNCIAS DO SONO

Este item corresponde a uma revisão sistemática da literatura dos estudos prévios que utilizaram o Teste das Múltiplas Latências do Sono em pacientes com Doença de Parkinson.

### 2.5.1. RESUMO

**Introdução:** Os distúrbios do sono são uma das principais manifestações não motoras dos pacientes com Doença de Parkinson (DP), sendo a sonolência excessiva diurna (SED) um dos sintomas mais comuns. **Objetivos:** Revisar todos os estudos utilizando Teste das Múltiplas Latências do Sono (TMLS) em pacientes com DP, avaliando as possíveis influências sobre a sonolência diurna. **Método:** Após consultas nas bases de dados eletrônicas, foram encontrados 21 estudos. **Resultados:** A presença de SED foi observada em 12,7% a 37% dos pacientes sem queixas de sono e em 47% a 66,7% com queixas de sono. Apesar de ser reconhecida por vários autores, a análise da correlação dos resultados do TMLS com variáveis, como gravidade dos sintomas motores, uso de medicações dopaminérgicas e distúrbios de sono associados, apresentou dados contraditórios. Também foi observada a ausência de estudos específicos sobre a macroestrutura do sono nessa população. **Conclusão:** A variabilidade dos resultados pode estar relacionada ao fato de ter sido realizado com uma amostra reduzida, sem contar com a heterogeneidade neuropatológica da doença. Com isso, antes da realização de estudos longitudinais com amostras significativas, análises cautelosas devem ser feitas ao se atribuir a um agente específico a responsabilidade da SED em pacientes com DP.

**Palavra-chaves:** Testes de múltiplas latências do sono, Sonolência diurna, Doença de Parkinson.

### 2.5.2. ABSTRACT

**Background:** Sleep disorders are major non-motor manifestations of patients with Parkinson's disease (PD), and Excessive Daytime Sleepiness (EDS) is one of the most common symptoms. **Objective:** Review all studies using the Multiple Sleep Latency Test (MSLT) in PD patients, evaluating possible influences on daytime sleepiness. **Methods:** A Medline search found 21 studies. **Results:** The presence of EDS was observed in 12.7% to 37% of patients without sleep complaints and 47% to 66.7% with sleep complaints. Despite being recognized by several authors, the correlation analysis of the results of the MSLT variables, such as severity of motor symptoms, use of dopaminergic medications and associated sleep disturbances, presented contradictory data. **Conclusions:** Available data suggest that the variability of the results may be related to the fact that it was conducted with a small sample size, not counting the neuropathological heterogeneity of the disease. Thus, before carrying out longitudinal studies with significant samples, careful analysis should be done by assigning a specific agent on the responsibility of EDS in patients with PD.

**Keywords:** Parkinson's disease, Excessive Daytime Sleepiness, Multiple Sleep Latency Test.

### 2.5.3. METODOLOGIA DA REVISÃO

Bases de dados eletrônicas (*MEDLINE, PubMed, Scielo, Lilacs, Cochrane*) foram consultadas retrospectivamente de janeiro de 1990 até dezembro de 2011, usando as seguintes palavras-chave: “*Multiple Sleep Latency Test*”, “*MSLT*”, “*Parkinson's Disease*” e “*parkinsonism*”. A busca se limitou a artigos em inglês. Artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram avaliados independentemente por dois autores, conforme os seguintes critérios de inclusão: pacientes com Doença de Parkinson idiopática, avaliação de sonolência através de Teste de Múltiplas Latências de Sono. Foram excluídos os estudos referentes apenas a relato ou série de casos ou que avaliaram outras síndromes parkinsonianas, como Atrofia de Múltiplos Sistemas.

Após revisão sistemática, foram selecionados 21 estudos, sendo 12 com pacientes com DP sem queixas prévias de sonolência (RYE; et al, 2000; BLIWISE; et al, 2002; NOMURA;

et al 2003; RAZMY; LANG; SHAPIRO, 2004; STEVENS; et al, 2004; MÖLLER; et al, 2005; KAYNAK; et al 2005; SHPIRER; et al, 2006; COMPTA; et al, 2009; PORYAZOVA; et al, 2010; BUŠKOVÁ; et al, 2011; YONG; et al, 2011) e 9 com queixa prévia de sonolências (ARNULF; et al, 2000; MÖLLER; et al, 2002; ARNULF; et al, 2002; ROTH; et al, 2003; MERINO-ANDREU; et al, 2003; BAUMANN; et al, 2005; ONDO; et al, 2005; MONACA; et al, 2006; DUSEK; et al, 2010), sendo realizado análise dos resultados ao dividir os estudos nesses dois grupos (vide Tabela 2 e 3).

#### 2.5.4. DADOS GERAIS

Através do uso do TMLS, estudos com portadores de DP encontraram resultados de latências do sono diurno que variaram de  $7,2 \pm 5,6$  (STEVENS; et al, 2004) a  $14,9 \pm 6,9$  minutos (SHPIRER; et al, 2006) em grupos que não tinham queixas prévias de sono e  $4,0 \pm 2,5$  (BAUMANN; et al, 2005) a  $10 \pm 5,5$  minutos (MONACA; et al, 2006) em grupos com queixas de sonolência. No primeiro grupo, uma latência do sono diurno menor que cinco minutos foi observada em 12,7% (YONG; et al, 2011) a 47% (STEVENS; et al, 2004) e no segundo grupo, foi encontrada em 42% (ROTH; et al, 2003) a 66,7% (BAUMANN; et al, 2005). A presença de SOREMPs variou amplamente de 0 (RAZMY; LANG; SHAPIRO, 2004; STEVENS; et al, 2004, PORYAZOVA; et al, 2010; YONG; et al, 2011) a 100% dos pacientes (NOMURA; et al 2003).

**Tabela 1 – Estudos com Teste das Múltiplas Latências do Sono em pacientes com Doença de Parkinson sem queixas de sonolência**

<b>Autores (País)</b>	<b>Nível de evidencia</b>	<b>Desenho do estudo / População</b>	<b>Procedimento diagnóstico</b>	<b>Resultados</b>
Rye <i>et al</i> , 2000 (EUA)	Não-randomizados	Estudo populacional (caso-controle) / n: 27	TMLS	Os pacientes com DP não apresentavam menores latências do sono diurno em relação ao controle ( $11 \pm 6,1$ vs $11,8 \pm 5,3$ min). Não foi observada correlação entre presença de sonolência diurna objetiva com as seguintes variáveis: idade, gênero, duração de doença e escala de H&Y. Seis apresentaram um ou mais SOREMP's durante o TMLS, sendo significativamente mais sonolentos que os demais ( $12,4 \pm 6,3$ vs $6,0 \pm 1,3$ min, respectivamente, $p < 0,0005$ ). A presença de SOREMP's foi maior nos pacientes que fizeram uso de selegilina (3/4 vs 3/23, chi-square: 7,5 $p < 0,001$ ).
Bliwise <i>et al</i> , 2002 (EUA)	Não-randomizados	Estudo populacional (transversal) / n:32 (DP idiopática: 27; Parkinsonismo: 5)	TMLS	A latência do sono diurno foi $11,5 \pm 6,0$ min, não existindo diferença entre os pacientes com DP idiopática e aqueles com a forma secundária.
Nomura <i>et al</i> , 2003 (Japão)	Não-randomizados	Estudo populacional (transversal) / (n:22) Porém 3 pacientes realização TMLS	TMLS	Todos apresentam latências do sono diurno que excedia 10 minutos, porém com a presença de dois ou mais SOREMP's A latência do sono REM, que variou de 0,9 a 6,1 minutos.
Razmy <i>et al</i> , 2004 (Canadá)	Não-randomizados	Estudo populacional (transversal) / n:80 (pramipexol: 29, ropinirol: 28 e Bromcriptina/Pergolide: 23)	ESE, TMLS	A latência do sono diurno foi de 12,1 (5,1) min, onde 15 (18,8%) exibiram sonolência excessiva diurna (TLMS < 5 min). Não houve diferença entre os grupos bem como não houve correlação significativa entre a ESE com os resultados do TMLS ( $p_{80} = -0,12$ ; $p=0,27$ ) Associação de fator de risco univariada ( $p < 0,10$ ) entre a sonolência patológica diurna e a quantidade de dose dopaminérgica total (OR, 4,2; 95% CI. 1,3 – 13,7).
Moller <i>et al</i> , 2005 (Alemanha)	Não-randomizados	Estudo populacional (transversal) / n:20	ESE, TMLS	Não houve diferenças em relação a latência do sono diurno ( $14,6 \pm 4,9$ vs $11,6 \pm 5,6$ , $p=0,22$ ) entre paciente com ou sem ataques de sono Ataques de sono podem estar relacionados a ESE que ao TLMS.
Kaynak <i>et al</i> , 2005 (Turquia)	Não-randomizados	Estudo populacional (caso-controle) / n:15 (antes e após tratamento)	ESE, TMLS	O escore da ESE foi $3,6 \pm 2,5$ antes do tratamento e nenhum paciente queixava-se de sonolência diurna ou ataques de sono. Após tratamento, o escore foi $5,5 \pm 3,1$ ( $p < 0,05$ ). Dois pacientes apresentaram escore maior que

				<p>10.</p> <p>A latência do sono diurno foi significativamente menor após tratamento (<math>8,1 \pm 4,7</math> min) que o obtido antes do tratamento (<math>13,6 \pm 4</math>) min, <math>p &lt; 0,005</math>) (Duração do tratamento: <math>9,8 \pm 2</math> meses).</p> <p>Três pacientes sonolentos (42,8%) tinha dois ou mais SOREMP's após tratamento</p> <p>Análise de regressão múltipla evidenciou que a melhor explicação para variabilidade do TMLS foi a dose de levodopa (beta= 0,01, <math>p &lt; 0,05</math>).</p>
Shpirer <i>et al</i> , 2005 (Israel)	Randomizado	Estudo populacional (caso-controle) / n:46 (controles: 30)	ESE, TMLS	<p>A latência de sono foi de <math>14,9 \pm 6,9</math> minutos.</p> <p>O TLMS não mostrou diferenças significativas entre os pacientes com SED VS sem SED (<math>14,5 \pm 6,6</math> vs <math>15,2 \pm 6,7</math> min).</p> <p>Ausência de diferenças entre a sonolência diurna, seja pela ESE ou pelo TMLS, entre os pacientes tratados com Levodopa isoladamente e pacientes tratados com uma combinação de Levodopa e agonistas dopaminérgicos.</p>
Stevens <i>et al</i> , 2004 (EUA)	Não-randomizados	Estudo populacional (transversal) / n: 20	ESE, PSG, TMLS, TMV	<p>A latência do sono diurno foi de <math>7,2 \pm 5,6</math> minutos, sendo que nove pacientes (47%) apresentavam latência menor que 5 min.</p> <p>O escore da ESE foi de <math>11,4 \pm 5,2</math>. Não houve correlação significativa entre o escore de ESE e a latência do sono diurno (<math>r: -0,16</math>)</p> <p>A percentagem da fase 1 do sono NREM foi o mais forte preditor do escore de TMLS.</p>
Compta <i>et al</i> , 2009 (Espanha)	Não-randomizados	Estudo populacional (caso-controle) / n:41 (Demência: 20, Sem demência: 21) (controles: 22) Realizaram TMLS: 15	ESE, TMLS, vPSG, Hipocretina-1	<p>Ambos os pacientes DP com e sem demência tinha maiores escores da ESE que os controles (DP sem demência = <math>10,34 \pm 5,6</math>; DP com demência = <math>13,25 \pm 5,0</math> e controles = <math>5,32 \pm 2,73</math>, <math>p &lt; 0,001</math>). A ESE não diferiu entre pacientes com e sem demência (<math>p=0,063</math>). Valores maiores que 10 foram significativamente mais frequentes em pacientes com demência (<math>p=0,04</math>).</p> <p>Não existiram diferenças entre a latência do sono diurno entre os pacientes com DP com e sem demência (<math>481,0 \pm 361,9</math> vs <math>484,5 \pm 387,1</math> seg, respectivamente, <math>p=0,81</math>)</p> <p>Não existiram diferenças entre a latência do sono diurno dos pacientes com DP com escore de Epworth <math>\leq</math> ou <math>&gt; 10</math> (<math>480,5 \pm 498,76</math> vs <math>484,12 \pm 306,15</math> seg, respectivamente, <math>p=0,73</math>)</p> <p>Não houve correlação entre a latência de sono com ESE (Spearman test: <math>r=0,19</math>, <math>p=0,54</math>), com os níveis de hipocretina-1, no LCR (Spearman test: <math>r=0,49</math>, <math>p=0,10</math>) bem como entre o IAH e de movimentos periódicos dos membros.</p>

Poryazova <i>et al</i> , 2010 (Suíça)	Não-randomizados (Consecutivo não selecionado)	Estudo populacional (transversal) / n:30	ESE, TMLS, PSG	A latência do sono diurno foi de $9,2 \pm 6,4$ minutos, com 11 (37%) dos pacientes com sonolência diurna patológica. Uma correlação negativa altamente significativa entre ESE e TLMS foi observada ( $r = -0,65, p < 0,001$ ). Pacientes com sintomas <i>wearing-off</i> (n:11) apresentaram menores latências de sono ( $5,9 \pm 5,8$ vs $11 \pm 6,1$ min, $p < 0,031$ ). Pacientes com latência do sono diurno $\leq 5$ minutos tinham mais altos escores da ESE ( $14 \pm 2$ vs $8 \pm 5$ , $p = 0,001$ ) e maiores IAH ( $24 \pm 26$ vs $9 \pm 15/h$ , $p = 0,026$ ) que pacientes com latência de sono $> 5$ minutos. Dez pacientes (33%) apresentaram falsa percepção do sono, sendo que foi mais significativo nos pacientes com maior latência do sono diurno em comparação aos demais pacientes ( $17,2 \pm 3,8$ vs $7,5 \pm 5,6$ , $p < 0,001$ ).
Buskova <i>et al</i> , 2011 (República Tcheca)	Não-randomizados	Estudo populacional (caso controle) / n:20 (controles: 30) OBS.: Realização TMLS: 15	ESE, TMLS, PSG	Não houve diferença entre as latências do sono diurno dos pacientes com DP e controles ( $11,7 \pm 4$ vs $12,5 \pm 2$ min, n.s.). Nenhuma correlação foi observada entre o TMLS e ESE bem como o IAH. Nenhuma das medidas de distúrbios de sono correlacionou-se com a gravidade da sonolência, através do ESE e TMLS.
Yong <i>et al</i> , 2011 (Cingapura)	Não-randomizados (não selecionados)	Estudo populacional (caso-controle) / n:56 (controles: 68)	ESE, TLMS, PSG	A latência do sono diurno foi menor no grupo controle ( $9,5 \pm 4,2$ min) que nos pacientes com DP ( $12,5 \pm 5,6$ min) ( $p = 0,010$ ). Sonolência patológica excessiva foi observada em 16,7% dos controles e 12,7% dos pacientes parkinsonianos ( $p = 0,544$ ). Nenhum episódio de SOREMP foi observado. A latência do sono diurno não foi significativamente associada com a idade, gênero, duração da doença, gravidade dos sintomas motores, dose dopaminérgica ou uso de agonistas dopaminérgicos.

DP: Doença de Parkinson, TLMS: Teste das Múltiplas Latências do Sono, REM: Movimentos rápidos oculares, SOREMP: Intrusão aguda do sono REM, EES: Escala de Sonolência de Epworth, SED: Sonolência Excessiva Diurna, PSG: Polissonografia, PSQI: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, TMV: Teste de Manutenção da Vigília, IAH: Índice de Apnéia e Hipopnéia.

**Tabela 2 – Estudos com Teste das Múltiplas Latências do Sono em pacientes com Doença de Parkinson com queixa de sonolência**

<b>Autores (País)</b>	<b>Nível de evidência</b>	<b>Desenho do estudo / População</b>	<b>Procedimento diagnóstico</b>	<b>Resultados</b>
Arnulf <i>et al</i> 2000 (França)	Não-randomizados (consecutivos)	Estudo populacional (transversal) / n:18 (Alucinação: 8 / Sem alucinação: 10)	TMLS	A latência do sono diurno foi menor no grupo de pacientes com alucinações em relação ao grupo controle ( $8 \pm 1$ vs $11 \pm 1$ min). A presença de SOREMP's foi maior no primeiro grupo em relação ao segundo ( $1,9 \pm 1,5$ vs $0,4 \pm 1$ ).
Moller <i>et al</i> , 2002 (Alemanha)	Não-randomizados	Estudo populacional (transversal) / n:6 (ataques de sono)	TMLS	A latência do sono diurno foi de $9,4 \pm 3,2$ minutos, sendo que quatro (66,7%) tinha latência de sono menor que 10 minutos. A sonolência diurna foi primariamente consequência da interrupção do sono noturno.
Arnulf <i>et al</i> , 2002 (França)	Não-randomizados (Consecutivo)	Estudo populacional (transversal) / n: 54	ESE, TMLS	O escore da ESE foi de $14,3 \pm 4,1$ . A latência do sono diurno foi de $6,3 \pm 0,6$ minutos, sendo que 27 (50%) apresentavam latência de sono menor que 05 minutos. Vinte e um pacientes (39%) preenchiam critérios. polissonográficos de narcolepsia, com latências do sono diurno menores que o demais pacientes ( $4,6 \pm 0,9$ vs $7,4 \pm 0,7$ min, respectivamente, $p=0,02$ ) Existia uma fraca correlação entre a ESE e TMLS ( $r= - 0,34$ ; $p=0,02$ ) e a dose diária de Levodopa ( $r=0,3$ ; $p=0,03$ ).
Roth <i>et al</i> , 2003 (EUA)	Não-randomizados	Estudo populacional (transversal) / n:24 (ataques de sono: 16 / sem ataques de sono: 8)	TMLS	A latência do sono diurno foi de $7,2 \pm 5,1$ minutos no grupo com ataques de sono e $8,7 \pm 4,8$ minutos no grupo sem ataques de sono ( $p=0,489$ ). A SED foi observada em 42% dos pacientes. Não houve diferenças significantes entre os três tipos de agonistas dopaminérgicos (Pergolida, Pramipexol, Ropinirol) em relação às latências de sono diurno.
Merino-Andreu <i>et al</i> , 2003 (França)	Não-randomizados	Estudo populacional (transversal) / n: 47	ESE, TMLS	Não houve diferença entre as latências do sono diurno entre os pacientes com percepção acurada dos cochilos (28/55%) dos pacientes com falsa percepção dos cochilos (23/45%) ( $6,0 \pm 0,5$ vs $7,1 \pm 0,7$ min).
Baumann <i>et al</i> , 2005 (Italia)	Não-randomizados (Não descrito escolha de pacientes)	Estudo populacional (transversal) / n: 14 (DP idiopática: 10)	ESE, TMLS, PSG	O escore da ESE dos pacientes com DP foi $11,4 \pm 1,7$ . A latência do sono diurno dos pacientes com DP foi de $4,0 \pm 2,5$ minutos e sete pacientes apresentavam latência menor que 5 minutos.

				<p>Apenas dois (14%) pacientes apresentavam SOREMP, sendo que um preenchia critérios de narcolepsia.</p> <p>Não foi observado associação entre os níveis de hipocretina com a latência do sono diurno.</p> <p>Os distúrbios respiratórios relacionados ao sono e da síndrome dos movimentos periódicos dos membros contribuíram para a sonolência em pacientes com parkinsonismo.</p>
Ondo <i>et al</i> , 2005 (EUA)	Randomizados	Estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado (caso-controle) / (modafenil: 19, placebo:18)	TMLS	<p>A latência do sono diurno no grupo que utilizou modafenil (n:19) foi inicialmente de <math>6,4 \pm 5,1</math> minutos e após, de <math>4,9 \pm 3,6</math> minutos. No grupo que utilizou placebo (n:18) , a latência do sono diurno foi inicialmente de <math>4,5 \pm 3,9</math> minutos e após de <math>4,1 \pm 3,4</math> minutos, não havendo diferenças significativa entre os grupos.</p> <p>Quatro pacientes apresentaram episódios de SOREMP's</p>
Monaca <i>et al</i> , 2006 (França)	Não-randomizados	Estudo populacional (transversal) / n: 36	ESE, TMLS, PSG	<p>A latência do sono diurno foi de <math>10 \pm 5,5</math> minutos. Dez (27,8%) pacientes (3/5 dos que apresentavam ataques de sono) tinham dois ou mais SOREMP's.</p> <p>Pacientes com ataques de sono apresentavam significamente menores latências de sono diurno, <math>3,5 \pm 1,5</math> minutos, que os pacientes sem SED, <math>12 \pm 5</math> minutos, ou pacientes com apenas SED, <math>9 \pm 5,5</math> minutos.</p> <p>O escore ESE foi de <math>13 \pm 5,8</math> e apresentou correlação significativa com a TMLS (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Não houve correlação entre os dados polissonográficos e a latência do sono diurno.</p>
Dusek <i>et al</i> , 2010 (República Tcheca)	Não-randomizados	Estudo populacional n: 33 (MSLT: 8)	ESE, TMLS, PSG	<p>A latência do sono diurno no grupo Ropinirol de liberação imediata foi de <math>7,4 \pm 4</math> minutos e no grupo Ropinirol de liberação prolongada foi de <math>7 \pm 6</math> minutos, não havendo diferença significativa.</p> <p>Nenhum SOREMP foi evidenciado.</p>

DP: Doença de Parkinson, TLMS: Teste das Múltiplas Latências do Sono, REM: Movimentos rápidos oculares, SOREMP: Intrusão aguda do sono REM, EES: Escala de Sonolência de Epworth, SED: Sonolência Excessiva Diurna, PSG: Polissonografia, TMV: Teste de Manutenção da Vigília, IAH: Índice de Apnéia e Hipopnéia.

### 2.5.5. COMPARAÇÃO DAS LATÊNCIAS DO SONO DIURNO ENTRE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON E CONTROLES

Três estudos caso-controle (RYE; et al, 2000; BUŠKOVÁ; et al, 2011; YONG; et al, 2011) compararam os resultados da latência do sono diurno em pacientes com DP sem queixas prévias de sono e pacientes saudáveis.

Para Rey et al (2000), quando comparando com grupo controle, os pacientes com DP não apresentavam maior sonolência no TMLS, mesmo resultado observado por Buskova et al (2011).

Entretanto para Yong et al (2011), a latência do sono diurno foi significativamente menor no grupo controle que nos pacientes com DP. Porém a sonolência patológica excessiva foi observada em 16,7% dos controles e 12,7% dos parkinsonianos, não havendo diferença significativa entre eles.

Outros dois estudos compararam os resultados do TMLS de acordo com as outras síndromes parkinsonianas e sintomas cognitivos. Bliwise et al (2002) conduziram um estudo com pacientes com DP idiopática e pacientes com parkinsonismo secundário não sendo observado diferença significativa entre as latências. Em relação a presença de disfunção cognitiva, um estudo espanhol não observou diferença na latência de sono diurno em pacientes com ou sem demência (COMPTA; et al, 2009).

### 2.5.6. PRESENÇA DE SOREMP's

De um total de nove estudos (RYE; et al, 2000; NOMURA; et al 2003; RAZMY; LANG; SHAPIRO, 2004; STEVENS; et al, 2004; KAYNAK; et al 2005; COMPTA; et al, 2009; PORYAZOVA; et al, 2010; BUŠKOVÁ; et al, 2011; YONG; et al, 2011), em parkinsonianos sem queixas prévias de sonolência, apenas quatro estudos observaram a presença de SOREMP's durante os cochilos diurnos (RYE; et al, 2000; NOMURA; et al 2003; KAYNAK; et al 2005; COMPTA; et al, 2009). Sua prevalência foi de 10 (COMPTA; et al, 2009) a 22,2 % (RYE; et al, 2000) dos pacientes com DP, sendo que 14,8 (RYE; et al, 2000) a 20% (KAYNAK; et al 2005) tinham dois ou mais SOREMP's, um padrão

“*narcolepsia-like*”. Em um estudo caso-controle, não foram observados SOREMP’s na população controle (BUŠKOVÁ; et al, 2011).

Um estudo observou que pacientes com SOREMP’s apresentavam menores latências de sono diurno que pacientes sem SOREMP’s. Este estudo relatou que mais da metade dos pacientes com dois ou mais SOREMP’s apresentavam alucinações (RYE; et al, 2000). Nomura et al (2003), ao conduzir um estudo em pacientes com DP idiopática, divididos em grupos de acordo com a presença ou não de alucinações, realizou o TMLS em três pacientes com alucinações e evidenciou a presença de dois ou mais SOREMP’s em todos.

Por outro lado, seis estudos (ARNULF; et al, 2000; MÖLLER; et al, 2002; ARNULF; et al, 2002; ROTH; et al, 2003; BAUMANN; et al, 2005; MONACA; et al, 2006) em parkinsonianos com queixa prévia de sonolência investigaram a presença de SOREMP’s, sendo detectado em cinco estudos (ARNULF; et al, 2000; ARNULF; et al, 2002; ROTH; et al, 2003; BAUMANN; et al, 2005; MONACA; et al, 2006). A presença de SOREMP’s nos cochilos diurnos ocorreu em 20% (BAUMANN; et al, 2005) a 53,7% (ARNULF; et al, 2002) dos pacientes com DP, sendo que 11,1% (BAUMANN; et al, 2005) a 39% (ARNULF; et al, 2002) deles tinham dois ou mais SOREMP’s, um padrão de “*narcolepsia-like*”.

Arnulf et al (2000) observaram que pacientes com alucinações apresentavam menores latência de sono diurno em relação ao grupo dos pacientes sem alucinações e que a presença de SOREMP’s foi maior no primeiro grupo em relação ao segundo. Em um novo estudo, os autores evidenciaram que os pacientes com quadro “*narcolepsia-like*” tinham menores latências de sono diurno que o grupo não “*narcolepsia-like*” (ARNULF; et al, 2002). Roth et al (2003) também descreveu resultados semelhantes ao evidenciar que a latência de sono diurno em pacientes que apresentavam SOREMP’s era significativamente menor em relação aos pacientes que não apresentavam SOREMP’s.

#### 2.5.7. INFLUÊNCIA DA ATIVIDADE DE DOENÇA

Quatro estudos conduzidos (RYE; et al, 2000; STEVENS; et al, 2004; PORYAZOVA; et al, 2010; YONG; et al, 2011) em pacientes com DP sem queixas prévias de sonolência, estudaram a associação dos resultados de TLMS com a presença dos sintomas motores parkinsonianos, estratificando os pacientes pelo tempo de doença ou através das escalas de gravidade dos sintomas, utilizando a Escala modificada de Hoehn & Yahr e a Escala unificada

de avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS). Dois estudos foram tipo caso-controle (RYE; et al, 2000; YONG; et al, 2011) e outros dois, estudos transversais (STEVENS; et al, 2004; PORYAZOVA; et al, 2010).

Nenhum destes estudos acima observou correlação entre a latência do sono diurno versus o tempo de duração da doença ou a gravidade dos sintomas parkinsonianos. Rye et al (2000), em um dos primeiros estudos sobre o assunto, não evidenciaram correlação entre presença de sonolência diurna com as seguintes variáveis: duração de doença e sintomas motores, pela Escala modificada de Hoehn & Yahr, entretanto os pacientes que apresentavam um ou mais SOREMP's tinham maior tempo de doença que os pacientes que não apresentavam SOREMP's. Outro estudo americano, também não evidenciou correlação significativa entre a duração dos sintomas e o UPDRS-III com o TMLS (STEVENS; et al, 2004). Poryazova et al (2010) também não evidenciaram diferenças, em relação a duração e a gravidade dos sintomas, entre os paciente com ou sem sonolência excessiva no TMLS, porém os pacientes com sintomas de *wearing-off* (36,7%) apresentaram as menores latências de sono diurno. Yong et al, semelhante aos demais, também observou que a latência do sono diurno não foi significativamente associada com a duração da doença e com os sintomas motores (YONG; et al, 2011).

Apenas um estudo transversal descreveu a correlação da duração e gravidade dos sintomas, em um grupo de pacientes parkinsonianos com queixas de sonolência, com os resultados do TMLS (ARNULF; et al, 2002). Nesse estudo foi observada que 50% apresentavam latência de sono menor que 5 minutos e que 30% tinham entre 5 e 10 minutos. Não foi observada correlação entre a latência do sono diurno com a duração dos sintomas e com os sintomas motores. Vinte e um pacientes (39%) tinham critérios polissonográficos de narcolepsia ( $\geq 2$  SOREMP) e também não foi observada diferenças entre a duração e gravidade dos sintomas parkinsonianos com os pacientes sem critérios para narcolepsia.

#### 2.5.8. INFLUÊNCIA DAS MEDICAÇÕES DOPAMINÉRGICAS

Seis estudos conduzidos (RYE; et al, 2000; RAZMY; LANG; SHAPIRO, 2004; KAYNAK; et al 2005; SHPIRER; et al, 2006; COMPTA; et al, 2009; PORYAZOVA; et al, 2010; YONG; et al, 2011) em pacientes com DP sem queixas de sonolência, estudaram a

associação dos resultados de TMLS com uso de medicações dopaminérgicas, sendo quatro estudos casos-controles (RYE; et al, 2000; KAYNAK; et al 2005; SHPIRER; et al, 2006; YONG; et al, 2011) e dois estudos transversais (RAZMY; LANG; SHAPIRO, 2004; PORYAZOVA; et al, 2010).

Em três estudos foram evidenciados correlação com a dose dopaminérgica. O estudo conduzido por Razmy et al (2004) avaliou a relação dos episódios de sonolência com as diferenças farmacodinâmicas entre os diferentes agonistas dopaminérgicos (Pramipexol, Ropinirol e Bromcriptina/Pergolide), evidenciando uma associação de fator de risco univariada entre a sonolência patológica diurna e a quantidade de dose dopaminérgica. Um estudo suíço evidenciou que a latência de sono diurno correlacionou-se significativamente com a dose de agonistas dopaminérgicos equivalentes, o mesmo não sendo observado quando foi analisada a dose de Levodopa equivalente, encontrando-se um efeito dose dependente com os agonistas dopaminérgicos, porém não com uso de Levodopa isoladamente. Desta forma, os autores concluíram que o uso de agonistas dopaminérgicos e a dose de Levodopa equivalente estão associados com a sonolência excessiva diurna (PORYAZOVA; et al, 2010). Em relação a presença de sonolência em pacientes antes e após o tratamento com drogas dopaminérgicas, Kaynak et al (2005) observaram que latência de sono diurno foi significativamente menor após tratamento que a obtida antes do tratamento, sendo que 42,8% apresentaram dois ou mais SOREMP's, fato não observado antes do tratamento.

Por outro lado, três estudos não encontraram correlação sonolência versus dose dopaminérgica. Rey et al (2000) observaram que não houve diferença significativa na presença de sonolência diurna entre os pacientes livres de tratamento em relação aos demais pacientes medicados. Na comparação entre os pacientes que receberam versus aqueles que não receberam medicações específicas, a latência do sono diurno não apresentou diferença significativa com uso de Levodopa/Carbidopa, Amantadina, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e antipsicóticos. Entretanto, presença de sonolência significativa bem como a presença de SOREMP's foi maior nos pacientes que fizeram uso de Selegilina. Em um estudo utilizando a população asiática, a latência do sono diurno também não foi significativamente associada ao uso de medicações dopaminérgicas (YONG; et al, 2011). Quando os pacientes foram divididos em grupos, de acordo com uso de Levodopa isoladamente ou em combinação com agonistas dopaminérgicos, Shpirer et al (2006) também não evidenciaram diferenças em relação aos resultados do TMLS.

Apenas um estudo transversal francês descreveu a correlação entre o uso de medicações dopaminérgicas e queixas de sonolência (ARNULF; et al, 2002). Este estudo observou uma

fraca correlação entre a latência de sono diurno e a dose diária de Levodopa, com intensidade da sonolência similar entre pacientes tratados apenas com Levodopa e aqueles tratados com agonistas dopaminérgicos e Levodopa. Não houve correlação específica entre a sonolência e uso de agonistas dopaminérgicos ou dose dopaminérgica equivalente. Entretanto, a dose diária de Levodopa foi inversa e fracamente correlacionada com a intensidade da sonolência, sugerindo que em alguns pacientes a Levodopa poderia ter uma propriedade promotora da vigília.

### 2.5.9. INFLUÊNCIA DOS DISTÚRBIOS DO SONO

Oito estudos (RYE; et al, 2000; STEVENS; et al, 2004; KAYNAK; et al 2005; SHPIRER; et al, 2006; COMPTA; et al, 2009; PORYAZOVA; et al, 2010; BUŠKOVÁ; et al, 2011; YONG; et al, 2011), conduzidos em pacientes com DP, sem queixas prévias relativas ao sono, estudaram os distúrbios respiratórios relacionados ao sono. O índice apnéia-hipopnéia (IAH) variou de  $3,6 \pm 4$ /hora (KAYNAK; et al 2005) a  $18,0 \pm 17,8$ /hora (COMPTA; et al, 2009). A presença da Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) variou entre 21,7 (SHPIRER; et al, 2006) a 49,1% (YONG; et al, 2011). Em pacientes controles, esses resultados variaram de 13 (SHPIRER; et al, 2006) a 65,7% (YONG; et al, 2011). Porém em apenas seis estudos (três transversais – RYE; et al, 2000; STEVENS; et al, 2004; PORYAZOVA; et al, 2010- e três caso-controles – KAYNAK; et al 2005, COMPTA; et al, 2009, BUŠKOVÁ; et al, 2011) foi avaliada correlação com resultados do TMLS.

Cinco estudos (RYE; et al, 2000; STEVENS; et al, 2004; KAYNAK; et al 2005; COMPTA; et al, 2009; BUŠKOVÁ; et al, 2011) não identificaram a presença de distúrbios respiratórios do sono como fator preditor para o desenvolvimento de SED. Em estudo americano, não houve correlação significativa entre o IAH e a latência de sono diurno (STEVENS; et al, 2004). Resultado semelhante foi observado em pacientes tchecos (BUŠKOVÁ; et al, 2011). Alguns aspectos específicos foram apresentados em outros estudos. Rye et al (2000) observaram que os pacientes com SOREMP's não se distinguiram dos demais pacientes em relação a presença de SAOS. Por sua vez, Kaynak et al (2005) também observou nenhuma correlação significativa tanto antes como após o início do tratamento com dopaminérgicos. E por último, um estudo espanhol avaliando pacientes com DP, com e sem

demência, também não observou correlação do IAH com os resultados do TMLS (COMPTA; et al, 2009).

De outra forma, um estudo transversal observou uma correlação significativa entre o IAH e o TMLS, onde os pacientes com latência de sono diurno menor que cinco minutos apresentaram maiores IAH comparado aos pacientes com latências do sono diurno maior que 5 minutos (PORYAZOVA; et al, 2010). Shpirer et al (2006) observaram que, em relação aos achados noturnos, os pacientes com SED tinham maiores IAH que os pacientes sem SED

Por outro lado, três estudos transversais de latência do sono diurno (ARNULF; et al, 2002, BAUMANN; et al, 2005, MONACA; et al, 2006), conduzidos em pacientes com DP e queixa de sonolência diurna, descreveram a presença de distúrbios respiratórios relacionados ao sono. O IAH variou de  $10 \pm 13$ /hora (ARNULF; et al, 2002) a  $16,1 \pm 15,5$ /hora (BAUMANN; et al, 2005). A presença da SAOS variou entre 48,1 (ARNULF; et al, 2002) a 100% (BAUMANN; et al, 2005). Não foram realizados estudos em pacientes controles. Porém, em apenas dois estudos (ARNULF; et al, 2002; MONACA; et al, 2006) foram realizados estudos de correlação com resultados do TMLS.

Nos dois estudos que apresentaram análise estatística, não foram observados correlação dos distúrbios respiratórios relacionados ao sono e o resultado do TMLS. Arnulf et al (2002) não observaram correlação entre os resultado do TMLS com o IAH, nem tampouco diferenças entre os grupos com sintomas “*narcolepsia-like*” e sem sintomas “*narcolepsia-like*” em relação a intensidade dos sintomas respiratórios. Da mesma forma, Monaca et al (2006) não evidenciaram correlação entre os resultados do TMLS e os resultados polissonográficos, incluindo o IAH.

#### 2.5.10. SONOLÊNCIA EXCESSIVA DIURNA: COMPARAÇÃO DAS ANALÍSES SUBJETIVAS E OBJETIVAS

Dos sete estudos analisados em pacientes com DP e sem queixa prévia de sonolência (RAZMY; LANG; SHAPIRO, 2004; STEVENS; et al, 2004; KAYNAK; et al 2005; SHPIRER; et al, 2006; COMPTA; et al, 2009; PORYAZOVA; et al, 2010; BUŠKOVÁ; et al, 2011), apenas um observou correlação entre os escores de ESE e os resultados do MSLT (PORYAZOVA; et al, 2010).

Poryazova et al (2010) observaram que 57% dos pacientes apresentavam um escore na ESS maior que 10, enquanto 37% tinham uma sonolência patológica diurna pelo TMLS. Uma correlação negativa altamente significativa entre escore da ESE e TLMS foi observada sendo que os pacientes com latência do sono diurno menor ou igual a 5 minutos tinha mais altos escores da ESS que pacientes com latência do sono diurno maior que 5 minutos.

Entretanto, Razmy et al (2004), ao analisarem se os episódios de sonolência podiam estar diretamente relacionado a diferenças farmacodinâmicas bem como a quantidade total dos diferentes agonistas dopaminérgico, observaram que 43% dos pacientes apresentavam sonolência subjetiva excessiva, entretanto sem correlação significativa entre a ESS com os resultados do TMLS. Com a finalidade de medir a sonolência em pacientes submetidos ao tratamento antiparkinsoniano e identificar possíveis fatores relacionados, Stevens et al (2004) também não observaram correlação significativa entre a ESE e a latência do sono diurno. Kaynak et al (2005), ao avaliarem as características clínicas do sono em pacientes sem uso prévio de medicamentos, evidenciaram um escore da ESE de  $3,6 \pm 2,5$ , antes do tratamento, sendo que, após o tratamento, o escore foi de  $5,5 \pm 3,1$  ( $p < 0,05$ ), porém nenhuma correlação foi obtida entre o TMLS e variáveis clínicas e subjetivas/objetivas do sono antes e após tratamento. De forma semelhante, Buskova et al (2011), ao estudarem pacientes com DP, recém diagnosticados e que nunca receberam medicações antiparkinsonianas, não encontraram correlação entre a ESE e a latência do sono diurno.

Quando os pacientes foram divididos em grupos, pelo escore da ESE, em menor ou igual a 10 e maior que 10, Shpirer et al (2006) observaram que o TMLS não mostrou diferenças significativas entre os grupos e que nenhuma correlação foi encontrada entre os grupos e a latência do sono diurno. Compta et al (2009) conduziram um estudo em pacientes parkinsonianos, com e sem demência, e não evidenciaram correlação entre a latência do sono diurno com a ESE. E por último, apesar de não ter sido realizado estudos de correlação entre ESE e TMLS, ao analisarem as características de sonolência de DP em pacientes asiáticos, Yong et al (2011) observaram que os pacientes com DP apresentavam mais sonolência diurna excessiva subjetivamente, através da ESE, porém estes dados não foram suportados objetivamente pelos resultados do TMLS.

Por sua vez, em três estudos conduzidos em pacientes com DP que tinha queixa prévia de sonolência (ARNULF; et al, 2002; ROTH; et al, 2003; MONACA; et al, 2006), apenas dois estudos observaram correlação entre as avaliações subjetivas e objetivas de sonolência (ARNULF; et al, 2002; MONACA; et al, 2006).

Arnulf et al (2002) conduziram um estudo em pacientes com DP onde não foi observado diferenças do escore da ESE em relação ao grupo com ou sem padrão de “*narcolepsia-like*”. Existia uma fraca correlação entre os resultados da ESS e do TMLS. De forma semelhante, Monaca et al (2006) evidenciaram uma correlação significativa entre a ESE e os resultados do TMLS.

Entretanto, Roth et al (2003) conduziram um estudo com a finalidade de determinar se os pacientes com DP, que faziam uso de agonistas dopaminérgicos e relatavam episódios de sono não intencionado, exibiam sonolência diurna definida fisiologicamente. Apenas pacientes que apresentavam um escore da ESE maior ou igual a 10 participaram. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a afirmação ou negação de episódios de sono não intencionado, não sendo observado diferença em relação a presença de sonolência patológica pelo TMLS.

#### 2.5.11. ARQUITETURA DO SONO

Pacientes acometidos por doenças neurodegenerativas ou lesões cerebrais podem manifestar uma desestruturação dos parâmetros fisiológicas do sono. Entretanto, não foram identificados estudos que avaliassem os parâmetros da arquitetura do sono diurno, especificamente a análise do tônus muscular, durante a realização do TMLS em parkinsonianos. Em apenas um estudo foi relatada a presença de episódios de atonia ou movimentos oculares rápidos rudimentares durante fases do sono não REM no TMLS (BAUMANN; et al, 2005). Em estudos com polissonografia noturna, Kaynak et al (2005) relataram presença de episódios de sono REM sem atonia muscular, em 46,6% dos pacientes antes de início de tratamento dopaminérgico e 60%, após tratamento.

#### 2.5.12. DISCUSSÃO

Os distúrbios do sono relacionados a DP já tinham sido observados, desde o século 19 por James Parkinson. Apesar da própria fisiopatologia da DP envolver centros regulatórios do

controle do ciclo sono-vigília, não foi observada diferenças entre os resultados do TMLS em pacientes com sintomas parkinsonianos e população controle, exceto na população asiática, onde Yong et al (2011) observaram que os pacientes controles eram mais sonolentos. Este viés pode estar associado ao número reduzido da amostra.

Em relação a presença de SOREMP's durante os cochilos diurnos, vários autores citaram um provável síndrome de narcolepsia-like associado a DP, principalmente quando acompanhada com alucinações. Acredita-se que a perda massiva das células hipocretinérgicas, bem como em outras áreas como no núcleo subcoeruleus, induzem uma pressão excessiva do sono REM durante o dia, contribuindo para o fenótipo narcoléptico dos pacientes com DP. Essa perda pode ser de 23% nas fases iniciais, chegando a 62% nas fases mais avançadas da doença (Thannickal; Lai; Siegel, 2007). Entretanto, pelos artigos revisados, Baumann et al (2005) evidenciaram níveis reduzidos de hipocretino-1 em apenas 20% dos pacientes estudados, sem associação com a latência no TMLS e Compta et al (2009) também não observaram diferenças entre os níveis de hipocretina coletados a nível lombar dos pacientes parkinsonianos e dos controles como também não houve correlação entre a latência de sono com os níveis de hipocretina no LCR.

- ATIVIDADE DE DOENÇA

Ao lado da disfunção dos neurônios hipocretinérgicos, outros potenciais mecanismos relacionados aos distúrbios do sono são a disfunção na sinalização dopaminérgica e o acúmulo de  $\alpha$ -sinucleínas em regiões do tronco cerebral. É possível que a interrupção da sinalização dopaminérgica cause uma falha no controle da vigília, resultando em um aumento excessivo na sonolência diurna (ROTHMAN; MATTSON, 2012) através de uma redução dos ritmos talamocorticais durante o sono noturno (redução do sono de ondas lentas, redução no fuso de sono) (RYE; et al, 2000). Na segunda hipótese, essas alterações estão relacionadas ao acúmulo de  $\alpha$ -sinucleínas e corpos de Lewy, com consequente perda neuronal, algumas seletivas, de regiões do tronco cerebral envolvidas na regulação do sono, vigília e despertar (ARNULF, 2005; (ROTHMAN; MATTSON, 2012).

Nos estudos com TMLS, independentemente da queixa de início de distúrbios do sono, a latência de sono diurna não mostrou correlação nem com a duração nem com a intensidade dos sintomas motores parkinsonianos. Um dos questionamentos pode ser pelo fato que os

pacientes são avaliados na fase “*on*” dos sintomas, podendo não correlacionar com as alterações neuropatológicas vigentes.

- MEDICAÇÕES DOPAMINÉRGICAS

Os efeitos das medicações dopaminérgicas podem ser avaliados de duas formas: pela quantidade total de dose dopaminérgica ou pelo tipo de medicação utilizada.

Os efeitos das drogas dopaminérgicas no sono podem estar relacionados a dose, apresentando um padrão bifásico, onde as menores doses são promotoras do sono de ondas lentas e sono REM através dos autoreceptores D2, levando a uma redução da vigília e, conseqüentemente, a SED, e doses mais elevadas apresentam um efeito oposto, possivelmente devido a ativação diferencial dos receptores D1 (CHAUDHURI, et al. 2009).

Kaynak et al (2005), após análise da correlação com variáveis clínicas, sugeriram que a sonolência não pode ser atribuída a evolução da doença, e, após análise de regressão múltipla, os escores do MSLT foram melhor explicados pelas altas doses de levodopa, sugerindo um efeito preditivo de sonolência excessiva diurna. Por se tratar de um estudo com agonistas dopaminérgicos, Razmy et al (2004) observaram que apenas as altas doses foram independentemente associados a SED. Entretanto o mesmo não foi observado em estudos na população asiática (YONG; et al, 2011) e espanhola (COMPTA; et al, 2009).

Nos estudos com TMLS em pacientes com DP, apenas um observou essa associação específica com a dose de agonistas dopaminérgicos (PORYAZOVA; et al, 2010) e não estando relacionado ao tipo específico de medicamento (RAZMY; LANG; SHAPIRO, 2004). Isto poderia relacionar-se aos efeitos sedativos dependentes dos autorreceptores pré-sinápticos. Entretanto essa hipótese não se mostra compatível com os achados clínicos, onde as doses dos agonistas dopaminérgicos utilizadas são altas e estimulariam preferencialmente os receptores pós-sinápticos e que a diminuição da dose estaria relacionado a diminuição da sonolência e vice-versa (ARNULF, 2005). A ausência de associação observada na maioria dos estudos pode ser resultado de prováveis fatores não identificados, como a expressão regional desses receptores, a localização pré ou pós-sináptica e a afinidade dos mensageiros acoplados aos subtipos de receptores.

- DISTÚRBIOS DO SONO

Os distúrbios respiratórios relacionados ao sono são a segunda causa mais comum de SED (PARTINEN, 2011) e a prevalência encontrada nos estudos com TMLS estão em concordância com resultados da literatura, porém as correlações também foram contraditórias. A influência da SAOS sobre a SED foi observada em apenas um dos estudos com TMLS (PORAYZOVA, et al, 2010). Acredita-se que os fenômenos motores, como a rigidez e discinesias diafragmática, distúrbios autonômicos e disfunção nos mecanismos de controle respiratórios podem levar a redução da função dos músculos respiratórios, causando um padrão restritivo na dinâmica respiratória e precipitando as apneias de sono. Entretanto essas contradições nos resultados encontrados pode se dever ao fato que a apneia do sono possa não representar a principal etiologia da SED em função de dificuldades de avaliação desses distúrbios através dos métodos convencionais utilizados atualmente.

### 3. OBJETIVOS

Os objetivos dessa dissertação foram divididos em geral e específicos.

#### 3.1.OBJETIVO GERAL:

Estudar a sonolência e as características do sono diurno em pacientes com Doença de Parkinson utilizando o Teste de Múltiplas Latências do Sono.

#### 3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar a latência do sono diurno dos pacientes parkinsonianos, observando a influência de variáveis como tempo de doença, gravidade dos sintomas parkinsonianos, uso de medicações e distúrbios do sono associados,
- Definir o tipo de entrada em sono (NREM ou REM), durante os registros do sono diurno nos pacientes com Doença de Parkinson,
- Correlacionar a sonolência diurna subjetiva com os resultados obtidos no Teste de Múltiplas Latências do Sono,
- Avaliar a existência de dissociação entre os componentes eletrofisiológicos definidores do sono, especificamente a atividade eletrencefalográfica e o tônus muscular durante o sono diurno

## 4. MÉTODOS

A seguir segue a descrição detalhada da metodologia empregada na realização dessa dissertação.

### 4.1.DELINEAMENTO DA PESQUISA

O desenho do estudo corresponde a um estudo transversal uma vez que nossa causística é composta por um grupo examinado em um determinado momento do tempo.

### 4.2.ÁREA DE ESTUDO

O estudo foi realizado no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) e em uma clínica de sono particular (SOS Neuro®).

### 4.3.POPULAÇÃO DE ESTUDO

Vinte e oito pacientes que preencheram os critérios clínicos para Doença de Parkinson idiopática, segundo o *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria* e/ou *NINDS diagnostic criteria for Parkinson Disease* (FAHN, 2007) e independente da presença de queixa prévia de sonolência, participaram do inicialmente do estudo. Porém seis pacientes desistiram do estudo durante a realização de exames, por motivos pessoais, não concluindo a investigação, perfazendo ao total, vinte e dois pacientes que completaram o estudo.

Como pacientes controles, foram selecionados oito pacientes, familiares e/ou acompanhantes, que não preencheram os critérios clínicos para Doença de Parkinson idiopática, porém com faixa etária semelhante ao grupo de estudo.

#### 4.4.CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão e exclusão serão observados a partir do preenchimento de uma ficha de registro de dados dos sujeitos participantes do estudo (Apêndice A).

**Critérios de inclusão:** Foram incluídos os participantes que fizeram a leitura e, após concordaram com o estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B) e que atenderam aos seguintes critérios:

- Ambos os gêneros,
- Idade acima 40 anos,
- Critérios clínicos para Doença de Parkinson idiopática, segundo o *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria* e/ou *NINDS diagnostic criteria for Parkinson Disease* (FAHN, 2007).

**Critérios de exclusão:** Foram excluídos os sujeitos que não aceitarem participar do estudo e que apresentaram:

- Achados clínicos sugestivos de síndromes parkinsonianas outras, tais como: Atrofia de Múltiplos Sistemas, Paralisia Supranuclear Progressiva, Demência por Corpos de Lewy bem como os que apresentaram causas vasculares ou medicamentosas,
- Impossibilidade de realização da polissonografia em função de alguma comorbidade prévia.
- Não preencheram os critérios de inclusão.

#### 4.5.VARIÁVEIS DO ESTUDO:

Variáveis Dependentes: São os dados obtidos através dos registros de:

- a) Latência do sono diurno: variável quantitativa contínua, categorizada em: < 8 minutos, 8 a 15 minutos e  $\geq 15$  minutos (SANTAMARIA, 2004)
- b) Amplitude do tônus muscular: variável quantitativa contínua.

#### Variáveis Independentes:

- a) Idade: variável quantitativa contínua, categorizada em: 40 a 49, 50 a 59 e 60 a 69 anos,
- b) Gênero: variável categórica nominal,
- c) Tempo de doença: variável quantitativa contínua, categorizada em: < 3 e  $\geq 3$  anos,
- d) Sintomas motores parkinsonianos:
  - Escala modificada de Hoehn & Yahr: variável categórica ordinal:
  - Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson – Parte III: variável quantitativa contínua, categorizada em: < 15 e  $\geq 15$ ,
- e) Medicções dopaminérgicas:
  - Levodopa: variável quantitativa contínua, categorizada em:  $\leq 300$  e  $> 300$ mg
  - Dose Dopaminérgica Equivalente: variável quantitativa contínua, categorizada em:  $\leq 400$  e  $> 400$ mg e  $\leq 300$ , 301 a 600 e  $> 600$ mg.
- f) Sonolência Diurna Subjetiva, através da Escala de Sonolência de Epworth: variável quantitativa contínua, categorizada de acordo com a gravidade: normal (0 a 8), leve (9 a 12), moderada (13 a 16) e grave ( $>16$ ).
- g) Índice de Apneia Hipopneia (IAH): variável quantitativa contínua, categorizada em leve (5 a 15/hora), moderado (16 a 30/hora) e grave ( $>30$ /hora).

#### 4.6.COLETA DOS DADOS:

O estudo foi realizado nas seguintes etapas:

##### **Etapa 1:** Consulta ao prontuário médico, para obtenção de dados clínicos relacionados

- Diagnóstico e tempo de doença
- Idade e gênero
- Terapêutica utilizada e/ou em uso

**Etapa 2:** Aplicação de questionário dirigido e escalas específicas (vide anexo A-C) nos pacientes com DP e população controle no ambulatório de neurologia do Hospital das Clínicas – UFPE, antes ou após suas consultas rotineiras, utilizando as salas dos consultórios, permitindo assim sigilo ao paciente, onde foram levantados os seguintes dados:

- Avaliação da gravidade dos sintomas motores utilizando a Escala modificada de Hoehn & Yahr (GOETZ; et al, 2004), sendo graduada da seguinte forma:
  - Leve: Estágios 1 e 1,5
  - Moderado: Estágios 2, 2,5 e 3
  - Grave: Estágios 4 e 5
- Avaliação da atividade motora pela Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson – Parte III (UPDRS-III) (FAHN; ELTON, 1987),
- Avaliação de sonolência diurna subjetiva através da Escala de Sonolência de Epworth (BERTOLAZI; et al, 2008), sendo graduada da seguinte forma:
  - Normal: 0 a 8
  - Leve: 9 a 12
  - Moderada: 13 a 16
  - Grave: > 16
- Avaliação da presença de sintomas depressivos pelo Inventário de Depressão de Beck (GOMES-OLIVEIRA; et al, 2012)
- Medicação dopaminérgica utilizada, especificamente Levodopa e agonista dopaminérgico (Pramipexol), bem como a Dose Dopaminérgica Equivalente (DDE) calculada pela seguinte fórmula (HOBSON; et al, 2002):

$$DDE = (\text{Levodopa Dose Regular} \times 1) + (\text{Levodopa Liberação Prolongada} \times 0,75) + (\text{Pramipexol} \times 67) + (\text{Ropinirol} \times 16,67) + (\text{Pergolida} \times 100) + (\text{Bromocriptina} \times 10) + \{[\text{Levodopa Dose Regular} + (\text{Levodopa Liberação Prolongada} \times 0,75)] \times 0,25 \text{ se uso de Tolcapona ou Entacapona}\}.$$

Como não existem estudos que definam doses específicas, tanto de Levodopa e Dose Dopaminérgica Equivalente, para realização de estudos de comparações e associações, os autores definiram os grupos específicos, baseados em dados da literatura (DIEDERICH et al, 2009), sendo divididos da seguinte forma:

- Levodopa:  $\leq 300$  e  $> 300\text{mg}$

- Dose Dopaminérgica Equivalente:  $\leq 400$  e  $> 400\text{mg}$  e  $\leq 300$ , 301 a 600 e  $> 600\text{mg}$

**Etapa 3:** Realização de estudos objetivos de parâmetros do sono através de:

- **Polissonografia noturna Nível III** (ou Monitorização Cardiorrespiratória do sono), utilizando o dispositivo ApneaLink Plus<sup>TM</sup> para o diagnóstico dos distúrbios respiratórios relacionados ao sono.
  - a. Montagem:
    - Eletrocardiograma precordial,
    - Esforço respiratório torácico e abdominal, através de eletrodos piezoelétricos interligados a cintas torácicas e abdominais (pletismografia),
    - Monitorização do fluxo nasal, através de sensor tipo cânula,
    - Monitorização da saturação de O<sub>2</sub> arterial, através de oximetria digital transcutânea,
    - Monitorização do ronco noturno, através de microfone.
  - b. Metodologia:
    - Paciente foi recepcionado pelo pesquisador na clínica do sono, conforme conveniência do paciente para fornecimento do equipamento e instruções de uso,
    - Foi realizada a aposição dos eletrodos, seguindo os parâmetros da *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* (IBER, et al, 2002), antes de deitar para exame de noite inteira,
    - Orientação para finalizar o registro quando paciente despertar ou às 06:00 horas da manhã seguinte,
    - A leitura do registro foi feita segundo os critérios da AASM (IBER, et al, 2002), sendo considerado evento de apneia, episódio de ausência de fluxo nasal ou oral por um período maior que dez segundos, enquanto hipopnéia, quando houve redução de, ou maior que, 50% e abaixo de 100%, no fluxo nasal ou oral em relação ao basal e acompanhada por uma dessaturação de O<sub>2</sub> igual ou maior que 3%.
- **Teste das Múltiplas Latências do Sono (TMLS)** utilizando um aparelho digital com quatro canais ativados de EEG, marca: Cadwell®, para o registro digital da atividade

elétrica cerebral, dos movimentos oculares e do tônus muscular mentual durante o sono diurno:

a. Montagem:

- Eletrencefalograma com quatro canais ativados (Montagem referencial para monitorização da atividade eletrencefalográfica com dois eletrodos centrais – C3 e C4 – e dois occipitais – O1 e O2, em pontos anatômicos específicos),
- Eletro-oculograma (Eletrodos posicionados no canto superior do olho direito e inferior do olho esquerdo),
- Eletromiograma mentoniano/submentoniano (Eletrodos de superfície posicionados no mento),
- Eletrocardiograma precordial.

b. Considerações técnicas

O sinal captado foi amplificado e filtrado através das seguintes especificações técnicas citada na tabela 1. O sinal foi amplificado 10000 vezes para o registro do eletrencefalograma e 5000 vezes para o registro da eletromiografia de superfície.

Tabela 1 - Configurações de filtros e sensibilidade

<b>Características</b>	<b>Filtro de alta frequência (Hz)</b>	<b>Filtro de baixa frequência (Hz)</b>	<b>Sensibilidade (<math>\mu\text{V}/\text{mm}</math>)</b>
Eletrencefalograma	35	0,3	7
Eletro-oculograma	35	0,3	10
Eletromiograma	70	5,0	1
Eletrocardiograma	15	0,3	50

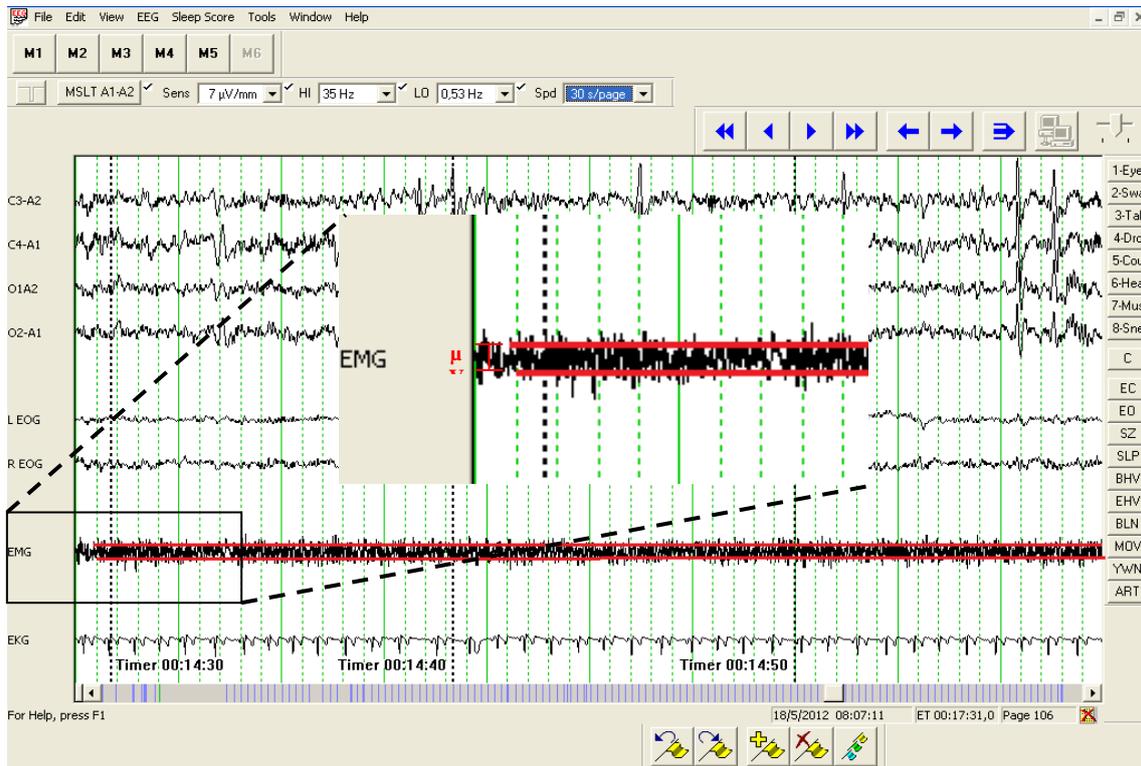
c. Metodologia:

- Foi realizado no dia seguinte a polissonografia noturna,
- A aposição dos eletrodos seguiu os parâmetros da AASM (IBER, et al, 2002),

- Foram oferecidos cinco oportunidades para dormir, com duração de 20 minutos cada (tendo 15 minutos adicionais se o paciente entrar em sono) e com intervalo de duas horas entre os cochilos,
- O primeiro cochilo iniciou entre 1,5 a 3 horas após o fim do registro da polissonografia noturna, na manhã seguinte a esta,
- O Diário do Sono, com as informações relacionadas a rotina de sono uma semana antes da realização do TMLS, foi preenchido por todos os pacientes,
- O exame foi realizado em um quarto com intensidade luminosa mínima ou ausente e silenciosa, com uma temperatura ambiental confortável para o paciente,
- Medicamentos e/ou bebidas estimulantes e/ou supressoras do sono REM foram suspensas uma semana antes da realização do exame. As medicações parkinsonianas foram mantidas nos horários já em uso pelo paciente, segundo orientação do médico assistente.
- Uso de bebidas contendo cafeína, tabagismo ou exposição a luminosidade intensa foram evitadas entre os cochilos,
- Antes do início dos registros, em cada cochilo foi realizado a bio-calibração dos eletrodos, conforme as recomendações da AASM (IBER, et al, 2002),
- Foi realizada a leitura dos registros dos cochilos, avaliando o estado eletrencefalográfico da atividade cerebral, sendo estagiado se vigília ou sono. Havendo sono durante os registros, estudamos como ocorreu seu início (se por fase NREM ou REM), sua arquitetura (estágios), com destaque na verificação da latência do sono (tempo, em minutos, para o início do sono) e se houve presença de intrusões de fase REM com duração maior que 15 segundos, em qualquer época (SOREMP's),
- A latência de sono é determinada pelo tempo entre o apagar das luzes e o início de qualquer estágio de sono, NREM ou REM. A ausência de sono, durante o registro, definiu uma latência de 20 minutos. Esta latência foi incluída no cálculo da latência média de sono. A latência do sono REM, quando este se fez presente, correspondeu ao tempo entre o início do registro e o surgimento do sono REM,

- A análise dos registros do canal do eletrencefalograma, eletro-oculograma e eletromiograma de superfície foi realizado pelo autor, orientador e co-orientadora, baseada nos parâmetros orientados pela AASM (IBER, et al, 2007) para estagiamento do sono, como mostrado no quadro 1,
- Após o término de cada registro, foi questionado ao paciente se o mesmo havia dormido ou não, sendo definida uma percepção correta da vigília/sono quando a resposta era condizente com os dados dos registros e uma percepção errada da vigília/sono quando essas respostas eram contraditórias,
- Em relação a atividade muscular, foi realizado o registro da atividade tônica, pela eletromiografia de superfície e a cada 30 segundos, em valores absolutos, com medições pico a pico, definida como amplitude absoluta e medida em micro-volts (vide figura 1).
- Foi analisado o tônus muscular mental durante vigília e nos estágios de sono N1, N2 e N3. O estágio N1 corresponde, segundo alguns autores, a sonolência e os estágios N2 e N3, de sono realmente estabelecido.

Figura 1: Medição da atividade muscular



Para realização do Teste das Múltiplas Latências do Sono foram utilizados eletrodos de prata-cloreto de prata e solução condutora (gel) para fixação dos mesmos nos pontos anatômicos (na superfície do couro cabeludo) estabelecidos pela AASM. Tanto os eletrodos quanto a solução foram os mesmos utilizados nos exames de rotina no laboratório de neurofisiologia do Hospital das Clínicas – UFPE.

Quadro 1 - Estagiamento das fases do sono

SIMBOLO	ESTÁGIO	DEFINIÇÕES		
W	VIGILIA	EEG	Ritmo alfa (8 – 13Hz) ocupando mais de 50% da página	
		EOG	Piscamento	Movimentos oculares verticais na frequência 0,5 a 2 Hz
			Movimentos de leitura	Fase lenta seguida de fase rápida em direção oposta
		EMG	Movimentos oculares rápidos	Movimentos oculares irregulares, agudamente, com duração menor que 0,5 segundos
N1	Estágio I NREM	EEG	Presença de ritmo teta (4-7 Hz) Ritmo alfa ocupando menos de 50% da página Presença de ondas agudas no vértix	
		EOG	Movimentos oculares lentos	Movimento ocular sinuisodal, com duração maior que 0,5 segundos
		EMG	Amplitude variável porém menor que no estágio W	
N2	Estágio II NREM	EEG	Presença de fuso de sono e/ou complexo K	
		EOG	Geralmente com ausência de movimento ocular	
		EMG	Amplitude variável porém menor que no estágio W e pode ser tão baixa quanto no estágio R	
N3	Estágio III NREM	EEG	Presença de ritmo delta (0,5 – 2 Hz) ocupando mais de 20% da página	
		EOG	Geralmente com ausência de movimento ocular	
		EMG	Amplitude variável porém menor que no estágio W e algumas vezes tão baixa quanto no estágio R	

<b>JR</b>	<b>Estágio REM</b>	EEG	Presença de ondas de baixa amplitude e frequência mista Presença de ondas em dente de serra ( <i>sawtooth</i> ) (2-6Hz)	
		EOG	Movimentos oculares rápidos	Movimentos oculares irregulares, agudamente, com duração menor que 0,5 segundos
		EMG	Atividade muscular não maior que outro estágio e geralmente no menor nível “Burst” irregulares com duração menor 0,25 segundos superimposto em uma atividade tônica baixa	

(continuação)

EEG: Eletrencefalograma, EOG: Eletro-oculograma, EMG: Eletromiograma, REM: *Rapid eye movement* ( Movimentos oculares rápidos), NREM: *Non-rapid eye movement* (Sem movimentos oculares rápidos)

#### 4.7. ANÁLISE DOS DADOS

Para análise estatística, foi utilizado o *software* Statistica (data analysis software system), versão: 8.0 (2007). Análise descritiva foi realizada conforme conveniência. Nos cálculos percentuais, consideramos aproximação de uma casa decimal com arredondamentos. Para análise inferencial, estudos de comparação entre as variáveis clínicas e relacionadas ao sono, subjetivas ou objetivas, foram realizadas através do Teste de *Student* (t), quando se comparavam duas médias, e ANOVA, quando se comparavam mais de duas médias populacionais. Na vigência de diferenças significativas, nessa última análise, testes *post hoc* foram realizados para identificar quais dos pares de grupos diferem. Para estudar o grau de correlação das variáveis com a latência do sono diurno foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Para as variáveis dicotômicas foi utilizado o teste de Fisher. O nível de significância estatística foi estabelecido em  $< 0,05$ .

#### 4.8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS:

Este estudo atende aos critérios éticos preconizados pela resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde (CSN/MS).

Quanto aos riscos envolvidos na execução do projeto, poderíamos incluir o constrangimento em preencher o questionário específico e as escalas de sono e depressão que foi minimizado através da abordagem do paciente em consultório reservado localizado ambulatório de neurologia do Hospital das Clínicas – UFPE. O incômodo referente à realização da monitorização cardiorrespiratória e do Teste das Múltiplas Latências do Sono também foi minimizado, com a devida orientação sobre a realização do exame.

No que diz respeito aos benefícios, a realização da aplicação das escalas específicas de sono bem como a realização de testes objetivos pôde identificar e, conseqüentemente, orientou a realização de terapêutica apropriada para os distúrbios de sono que foram diagnosticados. Para todos os participantes foi realizada uma palestra com os resultados finais. Aqueles que não foram de acordo para realização dos testes objetivos de sono, mesmo

com indicação pela história clínica e sob as adequadas orientações, puderam abandonar o tratamento a qualquer momento.

Os voluntários não tiveram gastos, pois a realização das consultas e dos exames que estiveram diretamente relacionados à pesquisa foi gratuita. Todos os custos referentes ao deslocamento para clínica de sono particular, bem como alimentação foi custeado pelos pesquisadores envolvidos. As entrevistas foram realizadas antes ou após as consultas previamente marcadas no ambulatório de neurologia (HC/UFPE). Os voluntários não receberam pagamento pela sua participação no estudo.

A confecção dos questionários, bem como a utilização de outros insumos, foi custeada com recursos próprios dos pesquisadores envolvidos.

As informações relacionadas à pesquisa e obtidas a partir da participação dos voluntários neste estudo não puderam ser mantidas estritamente confidenciais, pois os resultados foram utilizados para publicação científica. No entanto, o indivíduo não foi identificado quando o material de seu registro for utilizado, seja para propósitos de publicação científica ou educativa.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (nº 342/11).

## 5. RESULTADOS

Nesse item serão apresentados os resultados, seguidos das respectivas discussões, obtidos na realização dessa dissertação. Foi optado na organização dos dados na forma de artigos.

### 5.1. ARTIGO I: FATORES QUE INFLUENCIAM A LATÊNCIA DO SONO DIURNO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

Neste item será avaliado os fatores que possam influência da latência do sono diurno em pacientes com DP.

#### 5.1.1. RESUMO

**Introdução:** A Doença de Parkinson (DP) é uma das principais enfermidades neurodegenerativas progressivas, onde as queixas relacionadas ao sono apresentam um impacto negativo na qualidade de vida, como a sonolência excessiva diurna (SED). Vários fatores podem levar a sonolência diurna, como a própria fisiopatologia da doença, o efeito sedativo das medicações dopaminérgicas e os distúrbios de sono associados, porém os resultados da literatura são contraditórios. **Objetivo:** Avaliar a latência do sono diurno dos pacientes com DP, correlacionando principalmente com variáveis como tempo de doença, gravidade dos sintomas parkinsonianos, uso de medicações dopaminérgicas e distúrbio do sono associado. **Método:** Amostra constituída de 22 pacientes com DP de ambos os sexos, com idade média (desvio-padrão) de  $57,7 \pm 7,7$  anos e um estágio médio de Hoehn & Yahr de  $2,1 \pm 1,0$ . Para medidas objetivas de sono foi realizado o Teste das Múltiplas Latências do Sono (TMLS), através de um aparelho digital com quatro canais ativados do eletrencefalograma para registro da atividade elétrica cerebral, além de canais para os movimentos oculares e tônus muscular mentual durante o sono diurno. Feita a leitura dos registros, estagiando a presença de vigília ou sono e latência para o início do sono, bem como

a pesquisa de intrusões do sono REM. **Resultados:** A latência do sono diurno foi de  $13,6 \pm 5,7$  minutos, sendo que cinco (22,7%) apresentaram latência menor que oito minutos. Não foi observada correlação significativa entre a latência do sono diurno com tempo de doença, sintomas motores parkinsonianos e Índice de Apnéia-Hipopnéia. A associação de Levodopa e Pramipexol resultou em latências do sono diurno significativamente menores que o uso isolado de Levodopa ( $12,5 \pm 4,9$  vs  $18,9 \pm 1,9$  minutos, respectivamente,  $p=0,005$ ), além de que o uso isolado de Pramipexol resultou em reduzidas latências do sono diurno. **Conclusões:** Apesar da própria fisiopatologia da DP e dos distúrbios respiratórios relacionados ao sono poderem estar associado a SED, o uso de medicações dopaminérgicas, especificamente os agonistas dopaminérgicos, apresentaram real influência sobre a latência do sono diurno nesta população.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson. Sonolência Excessiva Diurna. Teste das Múltiplas Latências do Sono. Agonista dopaminérgico.

### 5.1.2. ABSTRACT

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is a major progressive neurodegenerative disease, where sleep-related complaints have a negative impact on quality of life, such as excessive daytime sleepiness (EDS). Several factors can lead to daytime sleepiness as the pathophysiology of the disease, the sedative effect of dopaminergic medications and sleep disturbances associated, but the results of the literature are contradictory. **Objective:** To evaluate daytime sleep latency of PD patients, correlating mainly with variables such duration of disease, severity of parkinsonian symptoms, use of dopaminergic medications and sleep disorders associated. **Methods:** Twenty-two PD patients of both genders, with a mean age (standard deviation) of  $57.7 \pm 7.7$  years and a stage Hoehn & Yahr modified of  $2.1 \pm 1.0$  were evaluated. For objective measures of sleep was performed Multiple Sleep Latency Test (MSLT), through a digital device with four channels enabled for the electroencephalogram and channels for eye movements and chin muscle tone during daytime sleep. It was done reading the records, showing the presence of wakefulness or sleep and latency to sleep onset, as well as sleep onset REM periods (SOREMP's). **Results:** The daytime sleep latency was  $13.6 \pm 5.7$  minutes and five (22.7%) had lower latency than eight minutes. No significant

correlation was observed between daytime sleep latency with time of disease, parkinsonian motor symptoms and Apnea-Hypopnea Index. The combination of Levodopa and pramipexole resulted in daytime sleep latency significantly lower than the isolated use of Levodopa ( $12.5 \pm 4.9$  vs  $18.9 \pm 1.9$  minutes, respectively,  $p = 0.005$ ) and that the isolated use of pramipexole resulted in reduced daytime sleep latencies. **Conclusions:** Although the pathophysiology of PD and sleep-related breathing disorders may be associated with SED, the use of dopaminergic medications, particularly dopamine agonists, had real influence on daytime sleep latency in this population.

**Keywords:** Parkinson's disease. Excessive Daytime Sleepiness. Multiple Sleep Latency Test. Dopamine agonist.

### 5.1.3. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma das principais enfermidades neurodegenerativas progressivas, com uma prevalência mundial estimada de 1 a 2% da população acima de 55 anos. Queixas relacionadas ao sono são freqüentes e, em alguns casos, podem ser a manifestação inicial da doença. Estima-se uma freqüência de 60 a 90% de pacientes parkinsonianos afetados por distúrbios do sono, sofrendo impacto negativo em sua qualidade de vida (IRANZO, 2006; CHAUDHURI; VIDENOVIC; COMELLA 2011). Em estudo populacional, avaliando 245 pacientes com DP, ficou demonstrado que mais de 75% destes apresentavam queixas relativas a distúrbios do sono, estas encontradas em 46% dos pacientes diabéticos e 33% dos pacientes controles (TANDBERG; LARSEN; KARLSEN, 1998).

Neste espectro dos distúrbios do sono, existem algumas apresentações clínicas típicas, como a sonolência excessiva diurna (SED), que tem sido reconhecida como sintoma comum nos pacientes com DP. A SED caracteriza-se por dificuldade em manter o estado de alerta em situações cotidianas rotineiras, tais como assistir televisão, ler ou dirigir, interferindo com a qualidade de vida familiar, profissional e social. Dependendo do método de avaliação, na população parkinsoniana, foi evidenciada uma prevalência de 15,5 a 74% (IRANZO, 2006).

A SED pode ser investigada através de estudos subjetivos e objetivos. Os estudos subjetivos são métodos completamente dependentes da percepção do pacientes sobre sua

sonolência, o que pode ser um problema quando eles não estão conscientes da gravidade de seus problemas ou quando apresentam alterações cognitivas. Dentre os métodos objetivos, o Teste das Múltiplas Latências do Sono (TMLS) é a técnica mais largamente utilizada, sendo considerada pela “*American Academy of Sleep Medicine*” (AASM) o método padrão para avaliação objetiva de sonolência (LITTNER; et al, 2005), sendo a interpretação dos resultados livre da influência de fatores externos, como a própria percepção do sono por parte do paciente. Estudos em populações com DP encontraram resultados de latências do sono diurno que variaram amplamente de  $7,2 \pm 5,6$  (STEVENS; et al, 2004) a  $14,9 \pm 6,9$  minutos (SHPIRER; et al, 2006), onde uma latência do sono diurno menor que cinco minutos foi observada em 12,7% (YONG; et al, 2011) a 66,7% (BAUMANN; et al, 2005) dos pacientes parkinsonianos.

Vários autores concordam que a SED em pacientes com DP pode sofrer influência de três fatores: primeiro pela própria doença - em função da perda de neurônios dopaminérgicos e não dopaminérgicos relacionados ao controle do ciclo sono-vigília; segundo pela privação de sono noturno - seja pela presença dos sintomas motores parkinsonianos, como a rigidez, acinesia e distonia dolorosa durante o sono, bem como por possíveis distúrbios do sono associados, como a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS); e por último pelos efeitos sedativos da terapia dopaminérgica - particularmente os agonistas dopaminérgicos. No entanto, resultados contraditórios têm sido observados nos estudos que correlacionam a latência do sono diurno com variáveis, como gravidade dos sintomas motores (RYE; et al, 2000; ARNULF; et al, 2002, STEVENS; et al, 2004; PORYAZOVA; et al, 2010; YONG; et al, 2011), uso de medicações dopaminérgicas (RYE; et al, 2000; RAZMY; LANG; SHAPIRO, 2004; KAYNAK; et al 2005; SHPIRER; et al, 2006; PORYAZOVA; et al, 2010; YONG; et al, 2011) e distúrbios de sono associados (RYE; et al, 2000, STEVENS; et al, 2004; KAYNAK; et al 2005; Compta 2009, PORYAZOVA; et al, 2010; BUŠKOVÁ; et al, 2011).

Com isso, o objetivo do presente estudo é avaliar a latência do sono diurno dos pacientes com DP, correlacionando principalmente com variáveis como tempo de doença, gravidade dos sintomas parkinsonianos, uso de medicações dopaminérgicas e distúrbios do sono associados.

#### 5.1.4. SUJEITOS E MÉTODO

O presente estudo corresponde a um estudo transversal realizado, no período compreendido entre Janeiro de 2012 a Janeiro de 2013, no ambulatório de neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) e em uma clínica de sono especializada. Todos os pacientes foram convidados a participar após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), havendo prévia aprovação do Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da UFPE.

#### SUJEITOS

De um total de 28 pacientes avaliados, vinte e dois pacientes preencheram os critérios de inclusão que exigiam diagnóstico clínico para DP primária, segundo o *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria* e/ou *NINDS diagnostic criteria for Parkinson Disease* (FAHN, 2007). Foram excluídos os pacientes que não preencheram os critérios de inclusão, bem como os que apresentarem achados clínicos sugestivos de síndromes parkinsonianas de outras etiologias, tais como a Atrofia de Múltiplos Sistemas, Paralisia Supranuclear Progressiva, Demência por Corpos de Lewy, causas vasculares ou medicamentosas, além dos pacientes que desistiram durante os exames.

#### INSTRUMENTAÇÃO

O estudo foi realizado através da consulta ao prontuário médico, para obtenção de dados clínicos relacionados ao diagnóstico e tempo de doença, terapêutica utilizada e comorbidades associadas, pela aplicação de questionário dirigido e escalas específicas. Para avaliação dos sintomas motores foi utilizada a Escala modificada de Hoehn & Yahr (GOETZ; et al, 2004) e a avaliação motora da Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson – Parte III (UPDRS-III) (FAHN; ELTON, 1987). Quanto ao uso de medicações, não houve nenhuma interferência do estudo sobre o tratamento utilizado por cada paciente, apenas registramos toda a medicação dopaminérgica utilizada, dose total diária de Levodopa e agonista dopaminérgico (Pramipexol), bem como avaliamos a Dose Dopaminérgica Equivalente (DDE) calculada pela seguinte fórmula:  $DDE = (Levodopa \text{ Dose Regular} \times 1) + (Levodopa \text{ Liberação Prolongada} \times 0,75) + (Pramipexol \times 67) + (Ropinirol \times 16,67) +$

(Pergolida X 100) + (Bromocriptina X 10) + {[ Levodopa Dose Regular + (Levodopa Liberação Prolongada X 0,75)] X 0,25 se uso de Tolcapona ou Entacapona} (HOBSON; et al, 2002).

Todos os pacientes foram submetidos a estudo do sono noturno por polissonografia Nível III (ou Monitorização Cardiorrespiratória do sono), utilizando o dispositivo ApneaLink Plus<sup>TM</sup> para avaliar possível diagnóstico de distúrbio respiratório relacionado ao sono na noite que antecedeu o estudo da latência de sono diurno. A montagem e interpretação dos exames seguiram os parâmetros da AASM (IBER; et al, 2002).

A latência do sono diurno foi medida através do TLMS utilizando um aparelho digital, marca Cadwell®, com quatro canais ativados de EEG, utilizando montagem referencial para monitorização da atividade eletrencefalográfica centrais e occipitais, em pontos anatômicos específicos; dois canais para o eletro-oculograma; um canal para o eletromiograma de superfície e um canal para o eletrocardiograma precordial. Para cada paciente, foram realizados cinco registros diurnos oferecidos como oportunidades para dormir, com duração de 20 minutos cada e com intervalo de duas horas entre eles. O estagiamento de vigília e/ou sono foi realizado avaliando-se o estado eletrencefalográfico da atividade cerebral. No caso de haver sono durante os registros, foi estudado o estado de seu início (sono NREM ou sono REM) e se houve presença de intrusões do sono REM (SOREMP's) em cada cochilo. O início de sono foi determinado pelo tempo entre o apagar das luzes e o início de qualquer estágio de sono, incluindo estágio N1 do sono NREM. A ausência de sono, durante cada oportunidade, definiu uma latência de 20 minutos. Esta latência foi incluída no cálculo da latência média de sono. A latência do sono REM, quando este se fez presente, foi definida como o tempo decorrido entre o início do sono e o início do primeiro estágio do sono REM.

A análise dos registros do canal do eletroencefalograma, eletro-oculograma e eletromiograma de superfície foi realizada pelo autor, orientador e co-orientadora, baseada nos parâmetros orientados pela AASM (IBER et al, 2002).

## ESTATÍSTICA

Para análise estatística, o *software* Statistica (data analysis software system), versão: 8.0 (2007) foi utilizado. Análise descritiva foi realizada conforme conveniência. Nos cálculos percentuais, consideramos aproximação de uma casa decimal com arredondamentos. Para análise inferencial, estudos de comparação entre as variáveis clínicas e relacionadas ao sono,

subjetivas ou objetivas, foram realizadas através do Teste de *Student* (t) - quando se comparavam duas médias, e ANOVA - quando se comparavam mais de duas médias populacionais. Na vigência de diferenças significativas, nessa última análise, testes *post hoc* foram realizados para identificar quais pares de grupos diferem. Para determinação de associação entre latência do sono diurno e de outras variáveis, como idade, tempo de doença, sintomas motores e uso de medicações antiparkinsonianas, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Para as variáveis dicotômicas foi utilizado o teste de Fisher. O nível de significância estatística foi estabelecido em  $< 0,05$ .

#### 5.1.5. RESULTADOS

Entre os 22 pacientes submetidos ao estudo, houve predominância do gênero masculino, sendo contabilizados 15 do gênero masculino (68,2%) e sete do gênero feminino (31,8%). As idades extremas foram 44 e 69 anos, sendo a média  $\pm$  desvio-padrão das idades, respectivamente,  $57,7 \pm 7,7$  anos. A duração dos sintomas parkinsonianos foi de  $3,4 \pm 1,9$  anos, com variação de 6 meses a 8 anos. Os sintomas motores foram graduados tanto pela Escala modificada de Hoehn & Yahr, apresentado o valor de  $2,1 \pm 1,0$  e variação de 1 a 4, quando pelo UPDRS-III, cujo valor foi de  $16,2 \pm 8,0$  e variação de 3 a 34. Todos utilizavam medicações para o controle dos sintomas parkinsonianos, sendo que 18 (81,8%) pacientes utilizavam levodopa e 14 (63,6%), usavam agonista dopaminérgico. Do total de pacientes, 11 (50%) faziam uso de terapia dopaminérgica combinada. Os pacientes utilizaram uma dose de levodopa de  $328,4 \pm 208,8$  mg, com variação de 0 a 800mg, sendo que a dose dopaminérgica equivalente (DDE) foi de  $400,7 \pm 218,4$  mg, com variação de 0 a 900,5mg. Todos os pacientes que utilizaram agonistas dopaminérgicos (n:14), fizeram uso de Pramipexol, cuja dose foi de  $1,7 \pm 1,5$  mg, com variação de 0,75 a 6mg.

Dos estudos polissonográficos, a média do Index de Apnéia-Hipopnéia (IAH) foi de  $23,8 \pm 10,3$ /hora de sono, com variação de 9 a 44/hora de sono. A média da latência do sono diurno, durante o TLMS, foi de  $13,6 \pm 5,7$  minutos, com variação de 4,91 a 20 minutos. Nessa população não foram observados intrusões do sono REM (SOREMP's) durante os cochilos. Os dados acima estão expostos na tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos e características clínicas dos 22 pacientes com Doença de Parkinson participantes do estudo

	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>
Idade (anos)	57,7	7,7
Tempo de doença (anos)	3,4	1,9
Escala de Hoehn & Yahr modificada	2,1	1,0
UPDRS-III	16,2	8,0
Escala de Sonolência de Epworth	6,2	4,4
Levodopa (mg)	328,4	208,8
DDE (mg)	400,7	218,4
IAH (n:19)	23,8	10,3
Latência do sono diurno (minutos)	13,6	5,7

#### LATÊNCIAS DO SONO DIURNO

Em relação a latência do sono diurna, apenas um paciente (4,2%) apresentou latência menor que cinco minutos, e que cinco (22,7%) tinham latência menor que oito minutos, definida como sonolência diurna patológica. Dois (9,1%) tinham latência entre oito e dez minutos, quatro (18,2%), entre dez e quinze minutos e onze (50%), acima de 15 minutos (vide gráfico 1). Não foram observadas diferenças significativas, de acordo com variáveis clínicas, uso de medicações e distúrbios do sono, entre os pacientes com latência menores que oito minutos, de oito a quinze minutos e maiores que quinze minutos (vide tabela 2).

Figura 1 - Proporção de pacientes de acordo com a latência de sono diurno

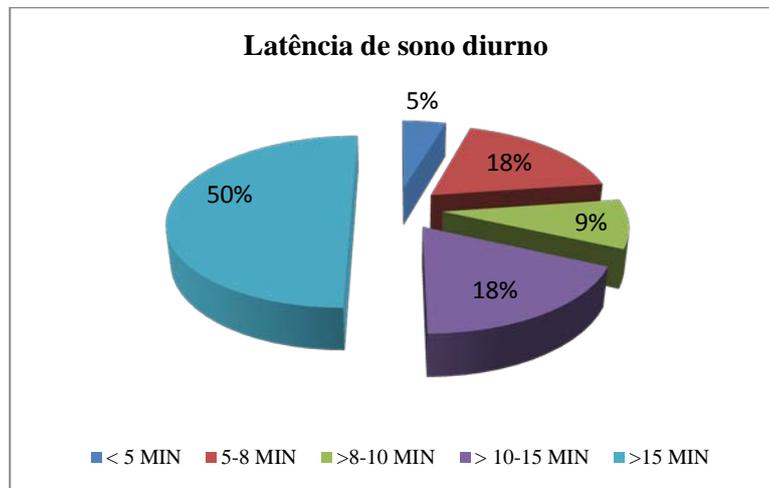


Tabela 2 - Comparação entre os grupos de acordo com a latência do sono diurno

	> 15			<i>p</i> (ANOVA)
	< 8 min (n:5)	8 a 15 min (n:6)	min(n:11)	
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Idade (anos)	58,8 ± 6,1	55,5 ± 2,9	58,4 ± 2,7	0,73118
Tempo de doença (anos)	3,0 ± 1,4	4,0 ± 2,0	3,3 ± 2,1	0,67444
Escala modificada de Hoehn & Yahr	1,7 ± 0,6	2,3 ± 1,2	2,2 ± 1,1	0,55280
UPDRS-III	12,8 ± 3,8	19,0 ± 10,1	16,3 ± 8,3	0,46759
Levodopa (mg)	425,0 ± 35,3	390,0 ± 201,2	402,7 ± 149,3	0,99626
DDE (mg)	304,6 ± 205,5	486,9 ± 254,9	425,1 ± 173,7	0,40137
IAH	20,7 ± 13,6	23,8 ± 8,7	25,2 ± 10,5	0,79023

Em todos os pacientes a entrada do sono foi de forma habitual, pela fase N1 do sono NREM, tendo, conforme o aprofundamento do sono, a sequência natural de evolução das fases do sono NREM. Ou seja, não foi observado registro do sono REM durante o sono diurno.

## IDADE

Os pacientes foram divididos em grupos de faixas etárias de 10 em 10 anos, sendo que três (13,6%) tinham idades entre 40 a 49 anos, dez (45,5%), entre 50 a 59 anos e nove (40,9%), entre 60 a 69 anos. As latências do sono diurno são apresentadas na tabela abaixo, onde não foi observada diferença significativa entre os grupos (vide tabela 3), bem como não houve correlação entre a idade e latência do sono diurno ( $r_s=0,04$ ,  $p=0,8578$ )

Tabela 3 - Comparação entre idade e a latência do sono diurno

IDADE (anos)	N	Latência do sono diurno (minutos)		p (ANOVA)
		Média	Desvio-padrão	
40-49	3	17,4	3,7	0,45803
50-59	9	13,4	5,7	
60-69	6	12,5	6,3	

## GÊNERO

As latências do sono diurno são apresentadas na tabela abaixo de acordo com o gênero, onde, apesar de ter sido evidenciado uma predominância do gênero masculino, não foi observada diferença significativa entre os gêneros (vide tabela 4).

Tabela 4 - Comparação entre gênero e a latência do sono diurno

GÊNERO	N	Latência do sono diurno (minutos)		p (T Student)
		Média	Desvio-padrão	
Feminino	7	13,6	7,7	0,992140
Masculino	15	13,5	10,4	

## TEMPO DE DOENÇA

Quanto ao tempo de doença, nove (40,9%) pacientes relataram o início dos sintomas parkinsonianos com menos de três anos, enquanto 13 (59,1%) já apresentavam sintomas há três anos ou mais. As latências do sono diurno são apresentadas na tabela abaixo de acordo com tempo de doença, onde, apesar de ter sido observado uma ínfima correlação positiva sem significância estatística entre o tempo de doença e a latência do sono diurno ( $r_s=0,10$ ,  $p=0,6539$ ) não foi observada diferença significativa entre esses dois grupos (vide tabela 5).

Tabela 5 - Comparação entre tempo de doença e a latência do sono diurno

TEMPO DE DOENÇA	N	Latência do sono diurno (minutos)		<i>p</i> ( <i>T Student</i> )
		Média	Desvio-padrão	
< 03 anos	9	12,7	6,0	0,588095
≥ 03 anos	13	14,1	5,7	

## SINTOMAS MOTORES PARKINSONIANOS

Para análise da influência dos sintomas motores sobre a latência de sono diurno, foi utilizado as Escala modificada de Hoehn & Yahr e Escala unificada para avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS – III).

- ESCALA MODIFICADA DE HOEHN & YAHR

De acordo com os sintomas motores parkinsonianos, graduados pela Escala modificada de Hoehn & Yahr, onze (50%) pacientes apresentavam sintomas leves, oito (36,4%), sintomas moderados e três (13,6%), sintomas graves. As latências do sono diurno

são apresentadas na tabela abaixo, onde não foi observada diferença significativa entre os grupos (vide tabela 6).

Tabela 6 - Comparação entre sintomas motores, pela Escala modificada de Hoehn & Yahr, e a latência do sono diurno.

Escala modificada de Hoehn & Yahr	N	Latência do sono diurno (minutos)		p (ANOVA)
		Média	Desvio-padrão	
Leve	11	13,1	5,8	
Moderado	8	12,7	6,1	0,41614
Grave	3	17,7	3,9	

Quando as latências do sono diurno foram analisadas a partir da divisão dos pacientes, sendo um grupo apresentando sintomas motores leves e outro, com pacientes com comprometimento em grau de moderado a grave, também não foi observada diferença significativa entre os grupos (vide tabela 7).

Tabela 7 - Comparação entre sintomas motores, leve versus moderado/grave de acordo com a Escala modificada de Hoehn & Yahr, e a latência do sono diurno.

Escala modificada de Hoehn & Yahr	N	Latência do sono diurno (minutos)		p (T Student)
		Média	Desvio-padrão	
Leve	11	13,1	5,8	
Moderado/Grave	11	14,1	5,9	0,691581

- ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO PARA DOENÇA DE PARKINSON (UPDRS-III)

Quanto a presença de sintomas motores, graduados pelo UPDRS-III, onze (50%) apresentavam um score menor que 15, enquanto onze (50%) apresentavam score maior ou igual a 15. As latências do sono diurno são apresentadas na tabela abaixo entre esses grupos,

onde, apesar de ter sido observado uma ínfima correlação positiva sem significância estatística entre o escore do UPDRS-III e latência do sono diurno ( $r_s=0,23$ ,  $p=0,3008$ ), não foi observada diferença significativa entre esses grupos (vide tabela 8).

Tabela 8 - Comparação entre sintomas motores, pelo UPDRS-III, e a latência do sono diurno.

UPDRS-III	N	Latência do sono diurno (minutos)		<i>p</i> ( <i>T Student</i> )
		Média	Desvio-padrão	
< 15	11	13,5	5,8	0,96117
≥ 15	11	13,6	5,9	

## MEDICAÇÕES DOPAMINÉRGICAS

Para análise da influência das medicações dopaminérgicas sobre a latência de sono diurno, foi avaliada a influência da Levodopa, isoladamente ou em associação com um agonista dopaminérgico, bem como a Dose Dopaminérgica Equivalente.

- LEVODOPA

Em relação a quantidade de medicação dopaminérgica utilizada, especificamente Levodopa, oito (36,4%) dos pacientes utilizaram uma dose menor ou igual a 300 mg por dia, enquanto dez (45,5%) utilizaram uma dose maior que 300 mg por dia. As latências do sono são apresentadas na tabela abaixo entre esses grupos, onde não foi observada diferença significativa entre eles, bem como não houve correlação entre a dose de Levodopa e a latência do sono diurno ( $r_s=-0,01$ ,  $p=0,9655$ ) (vide tabela 9).

Tabela 9 - Comparação entre a dose de Levodopa e a latência do sono diurno

Levodopa (mg)	N	Latência do sono diurno (minutos)		<i>p</i> ( <i>T Student</i> )
		Média	Desvio-padrão	
≤ 300	12	16,9	2,8	0,7176
> 300	10	16,2	5,0	

- DOSE DOPAMINÉRGICA EQUIVALENTE (DDE)

Quanto a quantidade de medicação dopaminérgica utilizada, em relação a DDE, onze (50%) dos pacientes utilizaram uma dose menor ou igual a 400 mg por dia, enquanto onze (50%) também utilizaram uma dose maior que 400 mg por dia. As latências do sono diurno são apresentadas na tabela abaixo entre esses grupos, onde não foi observada diferença significativa entre eles, bem como não houve correlação entre a DDE a latência do sono diurno ( $r_s=0,01$ ,  $p=0,9468$ ) (vide tabela 9).

Tabela 10 - Comparação entre a dose dopaminérgica equivalente (intervalo 400mg) e a latência do sono diurno

DDE (mg)	N	Latência do sono diurno (minutos)		<i>p</i> ( <i>T Student</i> )
		Média	Desvio-padrão	
≤ 400	11	13,9	6,2	0,803651
> 400	11	13,2	5,5	

Entretanto quando dividimos a população em três grupos, foi observado que quatro (18,2%) pacientes utilizaram uma dose menor que 300 mg por dia, quinze (68,2%) utilizaram uma dose entre 300 a 600 mg por dia e três (13,6%) utilizaram uma dose maior que 600 mg por dia. O grupo que utilizou menor dose apresentou uma latência do sono diurno de  $7,0 \pm 1,0$  minutos, menor em relação aos demais grupos, que foi de  $15,6 \pm 12,5$  e  $12,2 \pm 3,1$  minutos, respectivamente, com diferença significativa ( $p=0,01961$ ) (vide tabela 11). Porém ao analisar

especificamente esse primeiro grupo, foi evidenciado que nenhum paciente utilizou Levodopa e que três (75%), utilizaram Pramipexol.

Tabela 11 - Comparação entre a dose dopaminérgica equivalente (intervalo 300mg) e a latência do sono diurno

DDE (mg)	N	Latência do sono diurno (minutos)		p (ANOVA)
		Média	Desvio-padrão	
< 300	4	7,0	1,0	
301 – 600	15	15,6	12,5	0,01961
> 600	3	12,2	3,1	

- LEVODOPA X LEVODOPA/PRAMIPEXOL

Da população estudada, vinte e um (95,4%) pacientes utilizavam Levodopa e/ou Pramipexol, sendo que destes, sete (33,3%) fizeram uso apenas de Levodopa e onze (52,4%) utilizaram ambas as medicações. Foi evidenciada que a utilização de terapia combinada com Pramipexol resultou em menores latências do sono diurno em relação ao uso isolado de Levodopa, com diferença significativa entres os grupos, que foi de  $12,5 \pm 4,9$  versus  $18,9 \pm 1,9$  minutos ( $p=0,005$ ) (vide tabela 12). Não foi observado diferenças em outros parâmetros nesses grupos, exceto em relação a DDE, como evidenciado na tabela 13.

Tabela 12 - Comparação entre uso de Levodopa versus Levodopa/Pramipexol e a latência do sono diurno

Medicação	N	Latência do sono diurno (minutos)		p (T Student)
		Média	Desvio-padrão	
Levodopa	7	18,9	1,9	
Levodopa/Pramipexol	11	12,5	4,9	0,005

Tabela 2 - Comparação entre os grupos que utilizavam Levodopa e Levodopa/Pramipexol

	Levodopa (n:7)	Levodopa/Pramipexol (n:11)	<i>p</i> ( <i>T</i> <i>Student</i> )
	Média ± DP	Média ± DP	
Idade (anos)	60,4 ± 8,4	57,2 ± 8,1	0,426437
Tempo de doença (anos)	3,6 ± 2,5	3,6 ± 1,7	0,994841
Escala modificada de Hoehn & Yahr	2,4 ± 1,3	2,2 ± 0,9	0,800794
UPDRS-III	17,1 ± 8,5	17,2 ± 8,9	0,992782
DDE (mg)	364,3 ± 85,2	539,2 ± 177,4	0,027930
IAH	24,2 ± 7,9	25,6 ± 12,3	0,811809
Latência do sono diurno (min)	18,9 ± 1,9	12,5 ± 4,9	0,005

#### SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (SAOS)

Da população estudada, dezoito (81,8%) realizaram investigação para Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), onde cinco (27,8%) tinham SAOS leve, nove (50%), moderada e quatro (22,2%), grave. Apesar de ter sido observado uma ínfima correlação positiva sem significância estatística entre o IAH e latência do sono diurno ( $r_s=0,22$ ,  $p=0,3674$ ), quando foram realizadas comparações, em relação a latência do sono diurno, entre esses grupos, não foi observada diferença entre eles (vide tabela 14).

Tabela 14 - Comparação entre SAOS e a latência do sono diurno

SAOS	N	Latência do sono diurno (minutos)		<i>p</i> (ANOVA)
		Média	Desvio-padrão	
Leve	5	11,9	6,3	0,63678
Moderado	9	14,7	4,9	
Grave	4	12,7	6,7	

### 5.1.6. DISCUSSÃO

Os distúrbios do sono relacionados a DP já tinham sido observados, desde o século 19 por James Parkinson, porém apenas recentemente os distúrbios do sono associados a esse grupo de pacientes ganharam interesse na comunidade científica. A ocorrência de sonolência ganhou notoriedade após a descrição de ataques de sono nessa população, relacionados ao uso agonistas dopaminérgicos, no final da década de 90. Vários estudos evidenciam a relação da sonolência com a DP onde se observa uma incidência de novos casos de SED em torno de 6% ao ano (GJERSTAD; et al, 2002).

Como citado acima, a prevalência da SED varia amplamente, podendo acometer mais de dois terços dos pacientes com DP. Entretanto, a grande maioria desses estudos se baseia na avaliação subjetiva, através do uso de escalas de sono. Dessa forma, existe a necessidade de avaliações utilizando métodos mais objetivos para quantificação da sonolência diurna, como o TMLS.

A latência do sono diurno em pacientes com DP detectada no presente estudo encontra apoio por similitude aos dados da literatura, que descreve esta latência em pacientes sem queixas prévias de sonolência, variando entre  $9,2 \pm 6,4$  (PORYAZOVA; et al, 2010) a  $14,9 \pm 6,9$  minutos (SHPIRER; et al, 2006). Em pacientes com queixas prévias de sonolência, valores menores de latência são observados, entre  $4,0 \pm 2,5$  (BAUMANN; et al, 2005) a  $10 \pm 5,5$  minutos (MONACA; et al, 2006). No nosso estudo, latência do sono diurno muito baixa (menor que cinco minutos) foi observada em apenas um paciente (4,2%), estando abaixo dos resultados encontrados na literatura que variaram de 12,7% (YONG; et al, 2011) a 37% (PORYAZOVA; et al, 2010) dos pacientes sem queixas prévias de sonolência. Porém observamos que 22,7% dos pacientes apresentavam latências do sono menores que oito minutos, considerado valor anormal. Talvez esta percentagem não seja maior pelo fato de os pacientes com DP terem dificuldade em cair no sono devido aos sintomas musculares, como rigidez, tremor e distonia dolorosa bem como outros distúrbios de sono não avaliados, como insônia, podem ter influenciado a latência de sono diurno.

### FISIOPATOLOGIA DO SONO NA DOENÇA DE PARKINSON

Uma das prováveis causas de redução na latência do sono diurno, e conseqüentemente a presença de sonolência diurna em pacientes com DP, pode estar relacionado ao envolvimento

não apenas do sistema nigro-estriatal, mas também de neurônios dopaminérgicos extra-estriatais e neurônios não dopaminérgicos envolvidos na regulação do ciclo sono-vigília (PORYAZOVA; et al, 2010). Ao lado da disfunção dos neurônios hipocretinérgicos, outros potenciais mecanismos relacionados aos distúrbios do sono são a disfunção na sinalização dopaminérgica e o acúmulo de  $\alpha$ -sinucleínas em regiões do tronco cerebral (ROTHMAN; MATTSON, 2012). O recente estagiamento da fisiopatologia da DP, proposto por Braak et al (2003), indica que a doença acomete inicialmente o bulbo, além do bulbo olfatório, e então ascende envolvendo a Substância nigra, com o subsequente desenvolvimento dos sintomas motores. Isso resulta na disfunção na sinalização dopaminérgica e acúmulo de  $\alpha$ -sinucleínas em regiões do tronco encefálico, tais como o núcleo pedunculopontino e tegmento laterodorsal, *Locus coeruleus* e núcleo dorsal da Raphe, responsáveis pelo controle do ciclo sono-vigília e que são acometidos nas fases iniciais da doença, antes mesmo do surgimento de sintomas motores (ARNULF, 2005).

Os achados do presente estudo estão em concordância com estudos com TMLS realizados em pacientes com DP, independentemente da queixa de início de distúrbios do sono, onde a latência do sono diurno não mostrou correlação nem com a duração nem com a intensidade dos sintomas motores parkinsonianos. Uma explicação simplória seria atribuir esse achado a diferenças metodológicas bem como ao reduzido número das amostras. Porém, dentro das possíveis explicações para esse fato, cita-se a heterogeneidade neuropatológica, em relação à perda de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais, mesocorticolímbicos e outras estruturas relacionadas ao sistema ativador reticular ascendente, onde estruturas que apresentam influências REM-inibitórias, como os neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos, no núcleo dorsal da rafe e *locus coeruleus*, respectivamente, podem apresentar degeneração seletiva na PD. Estes dados podem corroborar a observação do estudo de Porayzova et al (2010), onde pacientes com flutuações motores, que correspondem a um sinal de fase avançada, apresentaram uma redução significativa na latência do sono diurno.

Além disso, em função da não possibilidade de suspensão das medicações dopaminérgicas, por questões éticas, todos os pacientes do estudo presente foram avaliados em uso de medicamentos anti-parkinsonianos, momento clínico onde talvez não possamos verificar as alterações sintomáticas correspondentes às neuropatológicas vigentes, devido ao efeito medicamentoso.

## EFEITO DE MEDICAÇÕES DOPAMINÉRGICAS

Existem resultados conflitantes sobre os efeitos das medicações dopaminérgicas sobre a qualidade do sono, como observados nos estudos com TMLS. Porém, sua influência na latência do sono diurno é comprovada em pacientes antes e após o tratamento, onde Kaynak et al (2005) observaram que latência do sono diurno foi significativamente menor após tratamento e que análise de regressão múltipla evidenciou que a melhor explicação para variabilidade do TMLS foi a dose das medicações dopaminérgicas. Os efeitos das medicações dopaminérgicas sobre a latência do sono diurno podem ser avaliados de duas formas: pela quantidade total de dose dopaminérgica ou pelo tipo de medicação utilizada.

Essa influência pode refletir, por exemplo, ações hipnóticas da dopamina ou outras monoaminas que são observadas pela degeneração dos circuitos dopaminérgicos / monoaminérgicos promotores da vigília (RYE; et al, 2000). Os efeitos das drogas dopaminérgicas no sono podem estar relacionados a dose, apresentando um padrão bifásico, onde as menores doses são promotoras do sono de ondas lentas e do sono REM através dos autoreceptores D2, levando a uma redução da vigília e, conseqüentemente, a SED, e doses mais elevadas apresentam um efeito oposto, possivelmente devido a ativação diferencial dos receptores D1 (MONTI; MONTI, 2007; CHAUDHURI; et al 2009). Estudos da década de 60 haviam observado a relação da sonolência com o uso de Levodopa (COMELLA, 2007). Clinicamente, esta observação é confirmada pelo fato que a sonolência, durante a fase de titulação de alguns medicações dopaminérgicas, é atenuada quando doses maiores são alcançadas (SCHULTE; WINKELMANN, 2011). É possível especular que exista um nível intermediário desejável de estimulação dopaminérgica durante o sono. Diederich et al (2009) observaram que os pacientes que utilizavam uma dose dopaminérgica equivalente entre 300 a 600mg apresentavam maior percentual de sono de ondas lentas durante o sono noturno que os pacientes com doses menores ou maiores.

Em nossos pacientes, não foram observados alterações significativas da latência em relação a dose de Levodopa. Esse fato assemelha-se ao encontrado em estudo conduzido na Suíça onde evidenciou que a latência do sono diurno correlacionou-se significativamente com dose de agonistas dopaminérgicos equivalentes, o mesmo não sendo observado quando foi analisada a dose de levodopa equivalente, encontrando-se um efeito dose dependente com os agonistas dopaminérgicos, porém não com uso de Levodopa isoladamente (PORYAZOVA; et al, 2010). Arnulf et al. (2002) já haviam observado que a dose diária de Levodopa foi inversa

e fracamente correlacionada com a intensidade da sonolência, sugerindo que em alguns pacientes a Levodopa poderia ter uma propriedade promotora da vigília.

Em relação ao tipo de medicações dopaminérgicas, os agonistas dopaminérgicos ganharam notoriedade no final da década de 90 após relatos de ataques de sono. Estudos em pacientes saudáveis observaram que o uso tanto do Ropinirol (FERREIRA; et al, 2002) quanto do Pramipexol (MICALLEF; et al, 2009) reduziu significativamente a latência do sono comparado ao uso de placebo, diferença não observada em pacientes que utilizaram levodopa. Outros estudos placebo-controlados evidenciaram a sonolência como um efeito adverso de vários agonistas dopaminérgicos, com resultados que variaram de 13 a 28% no grupo dos agonistas dopaminérgicos e 4 a 10% no grupo de placebo (ARNULF 2005). Esse efeito da medicação dopaminérgica foi comprovado no presente estudo, tanto quando foram comparados grupos de pacientes que utilizam Levodopa associados ou não com agonista dopaminérgico, com redução da latência significativa no primeiro grupo, bem como quando foi analisada a relação da DDE na latência do sono diurno, onde o grupo com menor valor de dose equivalente - que era composto quase que exclusivamente por agonista dopaminérgico - apresentou menor latência do sono diurno. Nos estudos com TMLS em pacientes com DP, apenas um estudo observou essa associação específica com a dose de agonistas dopaminérgicos (PORYAZOVA; et al, 2010), provavelmente refletindo um efeito de classe e não estando relacionado ao tipo específico de medicamento (RAZMY; LANG; SHAPIRO, 2004).

Outros estudos não conseguiram evidenciar associação da quantidade ou do tipo de medicação dopaminérgica (RYE; et al, 2000; ARNULF; et al, 2002; SHPIRER; et al, 2006; YONG; et al, 2011). Shpirer et al (2006), ao dividirem os pacientes em grupos, de acordo com uso de Levodopa isoladamente ou em combinação com agonistas dopaminérgicos, não evidenciaram diferenças em relação aos resultados do TMLS. Isto sugere que muito dessa variabilidade nos níveis de sedação pode ser resultado de prováveis fatores não identificados, visto que os efeitos comportamentais das medicações dopaminérgicas podem estar relacionados não apenas a dose e ou tipo de receptor estimulado, mas também a expressão regional desses receptores, a localização pré ou pós-sináptica e a afinidade dos mensageiros acoplados aos subtipos de receptores.

## DISTÚRBIOS DE SONO ASSOCIADOS

Os distúrbios respiratórios relacionados ao sono são a segunda causa mais comum de SED na população geral, depois da falta de sono (PARTINEN, 2011), porém em pacientes com DP essa relação é contraditória. Alguns estudos de prevalência e correlações clínicas encontraram altas prevalências (20 a 60%) de apneia do sono em pacientes com DP em relação aos controles. Outros estudos não encontraram diferenças ou, até mesmo, uma menor prevalência de apneia do sono em pacientes com DP que em controles hospitalizados (ZOCCOLELLA; et al, 2011). Nossos pacientes tiveram a peculiaridade de todos apresentarem alterações respiratórias relacionadas ao sono, principalmente de moderada a grave intensidade. Acredita-se que os fenômenos motores, como a rigidez e discinesias diafragmática, distúrbios autonômicos e disfunção nos mecanismos de controle respiratórios podem levar a redução da função dos músculos respiratórios, causando um padrão restritivo na dinâmica respiratória e precipitando as apnéias obstrutivas em sono.

Como observado na literatura, o presente estudo não identificou a presença de distúrbios respiratórios do sono como fator preditor para a redução da latência do sono diurno. Em um estudo americano, não houve correlação significativa entre o IAH e a latência do sono diurno (STEVENS; et al, 2004). Resultado semelhante foi observado em pacientes tchecos (BUSKOVA; et al, 2011) e chineses (YONG; et al, 2011). Arnulf et al (2002) não observaram correlação entre os resultado do TMLS com IAH bem como diferenças entre os grupos com sintomas “*narcolepsia-like*” e sem sintomas “*narcolepsia-like*” em relação a intensidade dos sintomas respiratórios. Porém, Porayzova et al (2010) observaram uma correlação significativa entre o IAH e os resultados do TMLS: pacientes com latência do sono diurno menores que cinco minutos apresentam maiores IAH, comparado aos pacientes com latências do sono maiores que cinco minutos. Essas contradições podem se dever ao fato que a apneia do sono possa não representar a principal etiologia da SED. Em alguns casos, esse distúrbio respiratório relacionado ao sono pode ser leve e subclínico, não sendo evidenciada correlação entre o IAH e a qualidade do sono (NORADINA; et al, 2010). Outra justificativa pode ser em parte a dificuldade para se conseguir a avaliação objetiva e instrumental do sono nesta população devido ao custo e acesso aos métodos convencionais de exames.

### 5.1.7. CONCLUSÃO

Nosso estudo demonstrou que variáveis clínicas, como tempo de doença, gravidades dos sintomas motores, dose de Levodopa, distúrbios do sono, especificamente, SAOS, bem como idade e gênero, não exerceram influência significativa sobre a latência do sono diurno. Essa influência, com redução da latência do sono, foi mais bem observada com uso de agonistas dopaminérgicos, tanto associado com uso de Levodopa, bem como isoladamente. Entretanto devido a natureza multifatorial da SED em pacientes com DP, atribuir a um único fator como principal etiologia, torna-se uma tarefa mais abstrata que real, sendo necessário maiores investigações.

## 5.2. ARTIGO II: AVALIAÇÃO SUBJETIVA E OBJETIVA DA SONOLÊNCIA DIURNA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

Neste item será avaliada a correlação entre a sonolência subjetiva e objetiva nos pacientes com DP.

### 5.2.1. RESUMO

**Introdução:** A sonolência excessiva diurna (SED) tem sido reconhecida como um sintoma comum nos pacientes com Doença de Parkinson (DP), tendo uma prevalência estimada de 15,5 a 74%. Pode ser investigada através de avaliações subjetiva, como pela utilização da Escala de Sonolência de Epworth (ESE), como por métodos neurofisiológicos objetivos, como o Teste das Múltiplas Latências do Sono (TMLS). Entretanto, o grau de concordância entre esses dois métodos tem sido bastante debatido, sendo encontrada discordância nessa associação tanto na população geral quanto nos pacientes com DP. **Objetivo:** Avaliar a correlação entre a sonolência subjetiva e objetiva nos pacientes com DP. **Método:** Amostra constituída de 22 pacientes com DP de ambos os sexos, com idade média (desvio-padrão) de  $57,7 \pm 7,7$  anos e um estágio médio de Hoehn & Yahr de  $2,1 \pm 1,0$ . Avaliação da sonolência subjetiva foi através da ESE. Para o teste objetivo, no caso o TMLS, foi utilizado um aparelho digital com quatro canais ativados de eletrencefalograma para registro da atividade elétrica cerebral, além de canais para os movimentos oculares e tônus muscular mentual durante o sono diurno. Feita a leitura dos registros, estagiando vigília ou sono e determinando a latência para o início do sono. **Resultados:** Não foi observado correlação entre os escores da ESE e a latência do sono diurno, bem como não houve diferença significativa na latência do sono diurno entre os grupos com e sem sonolência subjetiva. Mais da metade dos pacientes apresentaram uma falsa percepção sono-vigília em pelos menos um registro, porém sem diferenças clínicas e medicamentosas em relação ao grupo percepção acurada em todos os registros. Os registros com percepção acurada do sono apresentaram latências do sono diurno significativamente menores que nos registros com falsa percepção do sono ( $6,2 \pm 3,9$  vs  $12,6 \pm 5,9$  minutos,  $p < 0,001$ ). **Conclusões:** A ausência de correlação entre as avaliações da sonolência diurna de forma subjetiva e objetiva pode ser

resultado de diferentes aspectos da sonolência avaliados por esses métodos, bem como por uma falsa percepção do sono-vigília. Essa percepção da SED parece ser inversamente proporcional ao tempo de latência do sono diurno, ou seja, diretamente proporcional ao grau objetivo de sonolência.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson. Sonolência Excessiva Diurna. Escala de Sonolência de Epworth. Teste das Múltiplas Latências do Sono. Percepção do sono.

### 5.2.2. ABSTRACT

**Introduction:** Excessive daytime sleepiness (EDS) has been recognized as a common symptom in patients with Parkinson's disease (PD), with an estimated prevalence of 15.5 to 74%. The EDS can be investigated by subjective ratings, by the Epworth Sleepiness Scale (ESS), or objectives neurophysiological methods, such as the Multiple Sleep Latency Test (MSLT). However, the degree of agreement between these two methods has been widely debated, this association being found disagreement in both the general population and in patients with PD. **Objective:** To evaluate the correlation between subjective and objective sleepiness in patients with PD. **Methods:** Twenty-two PD patients of both genders, with a mean age (standard deviation) of  $57.7 \pm 7.7$  years and a stage Hoehn & Yahr modified of  $2.1 \pm 1.0$  were evaluated. Evaluation of subjective sleepiness was through the ESS. For objective measures of sleep was performed MSLT, through a digital device with four channels enabled for the electroencephalogram and channels for eye movements and chin muscle tone during daytime sleep. It was done reading the records, showing the presence of wakefulness or sleep and latency to sleep onset. **Results:** There was no correlation between the ESS and daytime sleep latency, and no significant difference in daytime sleep latency between the groups with and without subjective sleepiness. More than half of the patients had a false perception of sleep-wake in at least one record, but no differences in the group with accurate perception in all records. Records with an accurate perception of sleep showed daytime sleep latencies significantly lower than in the records with misperception of sleep ( $6.2 \pm 3.9$  vs  $12.6 \pm 5.9$  minutes,  $p < 0.001$ ). **Conclusions:** The lack of correlation between assessments of daytime sleepiness subjectively and objectively may be a result of different aspects of sleepiness assessed by these methods, as well as by a false perception of sleep-wakefulness. This

perception of the SED appears to be inversely proportional to the duration of daytime sleep latency, ie, directly proportional to the degree of objective sleepiness.

**Keywords:** Parkinson's disease. Excessive Daytime Sleepiness. Epworth Sleepiness Scale, Multiple Sleep Latency Test. Perception Sleep.

### 5.2.3. INTRODUÇÃO

No espectro dos distúrbios do sono, existem algumas apresentações clínicas típicas, como a sonolência excessiva diurna (SED), que tem sido reconhecida como um sintoma comum nos pacientes com Doença de Parkinson (DP). A SED é definida como uma dificuldade em manter o estado de alerta em situações cotidianas rotineiras, como por exemplo, assistir televisão, ler ou dirigir, interferindo com a qualidade de vida familiar, profissional e social. Dependendo do método de avaliação, na população parkinsoniana, foi evidenciada uma prevalência de 15,5 a 74% (IRANZO, 2006).

A SED pode ser investigada através de estudos subjetivos e objetivos. Os estudos subjetivos são baseados na utilização de escalas ou questionários padronizados que devem ser respondidos pelos pacientes, onde avaliam a percepção do próprio paciente sobre sua sonolência. Este tipo de avaliação subjetiva tem como grandes vantagens a praticidade e rapidez com que pode ser utilizada, além do baixo custo. Várias escalas para avaliação de sonolência têm sido publicadas, porém a mais utilizada é a Escala de Sonolência de Epworth (ESE) (JOHNS, 1994). Em pacientes saudáveis, o escore médio da ESE foi de  $4,5 \pm 3,3$ , variando de 0 a 14 pontos, havendo correspondência crescente entre o valor do escore encontrado com o nível de sonolência diurna percebida pelo paciente (PARKES; et al, 1998). Pacientes com Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono, narcolepsia e hipersonia idiopática, em geral com alto grau de sonolência diurna, apresentam escores maiores. Um *cut-off* maior que 10 pontos têm sido utilizado para diferenciar pacientes saudáveis de narcolépticos, com uma sensibilidade de 93,5% e especificidade de 100% (JOHNS, 2000). Em pacientes com DP, um escore maior que sete apresenta uma sensibilidade de 75% para riscos de acidentes automobilísticos (HOBSON; et al, 2002). Porém alguns problemas foram identificados neste tipo de avaliação subjetiva, como a ambiguidade dos termos utilizados, a avaliação

principalmente de sonolência passiva (SANTAMARIA, 2004) e a influencia por fatores psicológicos, como ansiedade, depressão e somatização (HOGL; et al, 2010).

Dentre os métodos objetivos, o Teste das Múltiplas Latências do Sono (TMLS) é a técnica mais largamente utilizada, sendo considerado pela “*American Academy of Sleep Medicine*” (AASM) como método padrão para avaliação objetiva de sonolência (LITTNER; et al, 2005), sendo a interpretação dos resultados livre de fatores externos, como a própria percepção do sono. Estudo de meta-análise determinou que a latência média do sono diurno (desvio-padrão) na população saudável é de  $10,5 \pm 4,6$  minutos (SULLIVAN; KUSHIDA, 2008). A mais recente Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono tem utilizado uma latência do sono diurno normal entre 10 e 20 minutos, e a média abaixo de 8 minutos como definição de sonolência para propostas diagnósticas (AASM, 2005). Portanto, o que se espera como uma latência normal é o início do sono entre 10 e 20 minutos, a partir de um estado de vigília relaxada em ambiente soporífero. Uma latência do sono diurno entre cinco e dez minutos indica uma moderada sonolência. Porém, uma latência do sono diurno menor que cinco minutos tem sido relacionada a prejuízo no desempenho de tarefas do cotidiano, sendo considerado um nível patológico de sonolência diurna (SULLIVAN; KUSHIDA, 2008).

Portadores de hipersonia idiopática e narcolepsia costumam apresentar grave sonolência diurna, com latências do sono diurno de  $6,2 \pm 3,0$  e  $3,1 \pm 2,9$  minutos, respectivamente (Sullivan 2008). Estudos em parkinsonianos encontraram resultados de latências do sono diurno que variaram amplamente de  $7,2 \pm 5,6$  (STEVENS; et al, 2004) a  $14,9 \pm 6,9$  minutos (SHPIRER; et al, 2006), onde uma latência do sono menor que cinco minutos foi observada em 12,7% (YONG; et al, 2011) a 66,7% (BAUMANN; et al, 2005). De forma semelhante, os escores de ESE variaram amplamente tanto em pacientes com queixas como sem queixas prévias de sono. No grupo dos pacientes que não referiam sonolência previamente, o escore de ESE variaram de  $3,6 \pm 2,5$  (KAYNAK; et al, 2005) a  $14,2 \pm 4,6$  (COMPTA; et al, 2009) enquanto nos pacientes sonolentos, os resultados variaram de  $11,4 \pm 1,7$  (BAUMANN; et al, 2005) a  $14,3 \pm 4,1$  (ARNULF, et al, 2002).

Entretanto o grau de concordância do escore da ESS com medidas objetivas do sono, como o TMLS, tem sido bastante debatido, sendo encontrada discordância nessa associação, onde a própria percepção do sono apresenta importante implicação nesses achados. Com isso, o objetivo do presente estudo é avaliar a correlação entre a sonolência subjetiva e objetiva nos pacientes com DP.

#### 5.2.4. SUJEITOS E MÉTODO

O presente estudo corresponde a um estudo transversal realizado, no período compreendido entre Janeiro de 2012 a Janeiro de 2013, no ambulatório de neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) e em uma clínica de sono especializada. Todos os pacientes foram convidados a participar após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após aprovação pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da UFPE.

#### SUJEITOS

De um total de 28 pacientes avaliados, vinte e dois pacientes preencheram os critérios de inclusão que exigiam diagnóstico clínico para DP primária, segundo o *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria* e/ou *NINDS diagnostic criteria for Parkinson Disease* (FAHN, 2007). Foram excluídos os pacientes que não preencheram os critérios de inclusão, bem como os que apresentarem achados clínicos sugestivos de síndromes parkinsonianas de outras etiologias, tais como a Atrofia de Múltiplos Sistemas, Paralisia Supranuclear Progressiva, Demência por Corpos de Lewy, causas vasculares ou medicamentosas, além dos pacientes que desistiram durante os exames.

#### INSTRUMENTAÇÃO

O estudo foi realizado através da consulta ao prontuário médico, para obtenção dos dados clínicos relacionados com o diagnóstico e pela aplicação de questionário dirigido, sendo utilizada para avaliação da sonolência subjetiva diurna a ESE (Bertolazi 2008). A latência de sono diurno foi medida através do TLMS utilizando um aparelho digital, marca Cadwell®, com quatro canais ativados de EEG, montagem referencial para monitorização da atividade eletrencefalográfica por eletrodos centrais e occipitais em pontos anatômicos específicos, dois canais para o eletro-oculograma, um canal para o eletromiograma e um canal para o eletrocardiograma precordial. Foram oferecidas cinco oportunidades para dormir, com duração de 20 minutos cada e com intervalo de duas horas entre cada oportunidade de cochilo. O estagiamento de vigília e/ou sono foi realizado através da avaliação do estado eletrencefalográfico da atividade cerebral. O início de sono foi determinado pelo tempo entre

o apagar das luzes e o início de qualquer estágio de sono, normalmente o estágio N1 do sono NREM. A ausência de sono, durante o cochilo, definiu uma latência de 20 minutos. Esta latência foi incluída no cálculo da latência média de sono. A latência do sono REM, quando este se fez presente, foi definida como o tempo decorrido entre o início do sono e o início do primeiro estágio do sono REM. A análise dos registros do canal do eletrencefalograma, eletro-oculograma e eletromiograma de superfície foi realizado pelos autor, orientador e co-orientadora, baseada nos parâmetros fornecidos pela AASM (IBER et al, 2002) . Após o término de cada resgistro, foi questionado ao paciente se o mesmo havia dormido ou não, sendo definida uma percepção correta da vigília/sono quando a resposta era condizente com os dados dos registros e uma percepção errada da vigília/sono quando essas respostas eram contraditórias.

## ESTATÍSTICA

Para análise estatística, foi utilizado o *software* Statistica (data analysis software system), versão: 8.0 (2007). Análise descritiva foi realizado conforme conveniência. Nos cálculos percentuais, consideramos aproximação de uma casa decimal com arredondamentos. Para análise inferencial, estudos de comparação entre as variáveis clínicas e relacionadas ao sono, subjetivas ou objetivas, foram realizadas através do Teste de *Student* (t), quando se comparavam duas médias, e ANOVA, quando se comparavam mais de duas médias populacionais. Na vigência de diferenças significativas, nessa última análise, testes *post hoc* foram realizados para identificar quais dos pares de grupos diferem. Para estudar o grau de correlação entre sonolência subjetiva com a latência do sono diurno foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Para as variáveis dicotômicas foi utilizado o teste de Fisher. O nível de significância estatística foi estabelecido em  $< 0,05$ .

### 5.2.5. RESULTADOS

Dentre os 22 pacientes participantes do estudo, houve predominância do gênero masculino, sendo 15 do gênero masculino (68,2%) e sete do gênero feminino (31,8%). As idades extremas foram 44 e 69 anos, sendo a média  $\pm$  desvio-padrão de  $57,7 \pm 7,7$  anos. A duração média dos sintomas parkinsonianos foi de  $3,4 \pm 1,9$  anos, com variação de 6 meses a

8 anos. Os sintomas motores foram graduados tanto pela Escala Modificada de Hoehn & Yahr, apresentado o valor de  $2,1 \pm 1,0$  e variação de 1 a 4, quanto pelo UPDRS-III, cujo valor foi de  $16,2 \pm 8,0$  e variação de 3 a 34. Todos utilizavam medicações para controle dos sintomas parkinsonianos, sendo que 18 (81,8%) pacientes utilizavam levodopa e 14 (63,6%), agonista dopaminérgico. Do total de pacientes, 11 (50%) faziam uso de terapia dopaminérgica combinada. Os pacientes utilizaram uma dose de levodopa de  $328,4 \pm 208,8$  mg, com variação de 0 a 800mg, sendo que a dose dopaminérgica equivalente (DDE) foi de  $400,7 \pm 218,4$  mg, com variação de 0 a 900,5mg. Todos os pacientes que utilizavam agonistas dopaminérgicos (n:14), faziam uso de Pramipexol, cuja dose foi de  $1,7 \pm 1,5$  mg, com variação de 0,75 a 6mg.

Em relação a avaliação do sono, em dados gerais, o escore médio de sonolência subjetiva diurna, avaliada pela ESSE, foi  $6,2 \pm 4,4$ , com variação de 0 a 16. O estudo objetivo da latência do sono diurno, utilizando o TMLS, mostrou média de  $13,6 \pm 5,7$  minutos, com variação de 4,91 a 20 minutos. Nessa população não foram observadas intrusões do sono REM (SOREMP's) durante os cochilos. Os dados acima estão expostos na tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos e características clínicas dos 22 pacientes com Doença de Parkinson participantes do estudo

	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>
Idade (anos)	57,7	7,7
Tempo de doença (anos)	3,4	1,9
Escala de Hoehn & Yahr modificada	2,1	1,0
UPDRS-III	16,2	8,0
Levodopa (mg)	328,4	208,8
DDE (mg)	400,7	218,4
Escala de Sonolência de Epworth	6,2	4,4
Latência do sono diurno (minutos)	13,6	5,7

## SONOLÊNCIA DIURNA – AVALIAÇÃO SUBJETIVA E OBJETIVA

Em relação a presença de sonolência diurna subjetiva, a maioria dos pacientes (77,2%) não referiu sonolência excessiva diurna, de acordo com o ESE, enquanto dois (9,1%) apresentavam sonolência leve e três (13,7%) tinham sonolência moderada. Não foram observados pacientes com sonolência grave. Mesmo quando avaliamos as médias das latências do sono diurno agrupando os pacientes de forma menos estratificada, sem especificar o nível de sonolência, mas apenas se ela existe ou não, em grupo sem sonolência subjetiva e o com sonolência subjetiva, de acordo com a ESE, não observamos diferença entre esses grupos (vide tabela 2). Também não foi observada correlação significativa entre o escore da ESE e a latência do sono diurno ( $r_s=0,19$ ,  $p=0,3723$ )

Tabela 2 - Latências do sono diurno de acordo com a presença ou não de sonolência subjetiva

Sonolência Subjetiva Diurna	N	Latência do sono diurno (minutos)		P (t-Student)
		Média	Desvio-padrão	
Sem sonolência	17	13,3	6,2	0,735615
Com sonolência	5	14,3	4,2	

### LATÊNCIAS DO SONO DIURNO

Em relação a latência do sono diurno, apenas um paciente (4,2%) apresentou latência menor que cinco minutos, e 5 (22,7%) tinham latência menor que oito minutos. Dois (9,1%) tinham latência entre oito e dez minutos, quatro (18,2%), entre dez e quinze minutos e onze (50%), acima de 15 minutos. Não foram observadas diferenças significativas, em relação ao escore da ESE, entre os pacientes com latência menores que oito minutos, de oito a quinze minutos e maiores que quinze minutos (vide tabela 3).

Tabela 3 – Sonolência Subjetiva pela ESE de acordo com a de latência do sono diurno

Latência do Sono	<8 min (n:5)	8 a 15 min (n:6)	> 15 min(n:11)	<i>p(T Student)</i>
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Diurno				
Escala de Sonolência de Epworth	5,4 ± 1,9	8,3 ± 6,0	5,4 ± 4,1	0,39049

### PERCEPÇÃO DO SONO

De um total de 104 registros analisados, em 81 (77,9%) houve acurácia na percepção da ausência ou presença de sono-vigília pelos pacientes com DP (vide tabela 4). Em relação a presença de sono, confirmada objetivamente pelo TMLS, foi observada acurada percepção em 87,5% dos registros. Entretanto, não houve diferença significativa na percepção correta ou errada entre sono e vigília nos pacientes com DP ( $p=0,814$ , teste de *Fisher*) (vide tabela 5).

Tabela 4 - Percepção da vigília e do sono durante os registros do TMLS

	Registros					TOTAL(%)
	08:00hs (%)	10:00hs (%)	12:00hs (%)	14:00hs (%)	16:00hs (%)	
Percepção correta	19 (86,4)	15 (68,2)	15 (68,2)	15 (79,9)	17 (89,5)	81 (77,9)
Percepção errada	3 (13,6)	7 (31,8)	7 (31,8)	4 (20,1)	2 (10,5)	23 (22,1)
TOTAL	22 (100)	22 (100)	22 (100)	19 (100)	19 (100)	104 (100)

Tabela 5 - Proporção da percepção de acordo com a presença de vigília ou sono

	Registros		<i>p (T Student)</i>
	Vigília (%)	Sono (%)	
Percepção correta	39 (79,6)	42 (76,4)	0,814
Percepção errada	10 (20,4)	13 (23,6)	
TOTAL	49 (100)	55 (100)	

De outra forma, se considerarmos a falsa percepção do sono e/ou vigília durante pelo menos um registro do TMLS, observamos que 13 (59,1%) pacientes tiveram uma falsa percepção do sono-vigília. Cinco (22,7%) pacientes não perceberam pelo menos um cochilo durante o registro e outros seis (27,3%) pacientes acharam que haviam dormido quando não houve registro de sono. Dois (9,1%) pacientes não perceberam tanto o sono como a vigília dentre os cinco registros do TMLS. Não foram observadas diferenças significativas, em relação a variáveis clínicas e uso de medicações, entre os grupos com acurada percepção ou não do sono-vigília (vide tabela 6).

Tabela 6 - Comparação dos dados demográficos e características clínicas dos pacientes parkinsonianos com e sem acurada percepção do sono-vigília

	Percepção correta (n:9)	Percepção errada (n:13)	<i>P</i>
	Média ± DP	Média ± DP	
Idade (anos)	57,0 ± 7,8	58,1 ± 7,9	0,7377
Tempo de doença (anos)	3,3 ± 1,4	3,5 ± 2,2	0,8436
Escala de Hoehn & Yahr modificada	2,3 ± 1,1	2,0 ± 0,9	0,4565
UPDRS-III	17,4 ± 7,6	15,4 ± 8,6	0,5683
Inventário de depressão de Beck	19,1 ± 13,1	12,5 ± 10,2	0,1995
Dose de Levodopa (mg)	416,7 ± 116,9	393,7 ± 169,9	0,7717
DDE (mg)	358,6 ± 182,0	457,5 ± 214,7	0,2922

Foi observado que a latência do sono diurno nos registros onde houve uma percepção acurada do sono teve valor significativamente menor em relação a latência de sono dos registros os quais não houve a percepção correta do sono ( $6,2 \pm 3,9$  vs  $12,6 \pm 5,9$  minutos, respectivamente,  $p < 0,001$ ).

### 5.2.6. DISCUSSÃO

Com intuito de avaliação clínica e/ou científica, o grau de sonolência diurna pode ser mensurado de forma subjetiva, onde a percepção própria do indivíduo da sua iminência de sono é aferida, ou de forma objetiva, onde a sonolência é potencialmente detectada de forma instrumental por registro do tempo para início do sono. As avaliações subjetivas apresentam como principais atrativos, o baixo custo, a praticidade e a rapidez de sua utilização, além de avaliar a sonolência em várias situações do cotidiano. E isto se torna importante visto que os testes objetivos, embora considerados “*gold standard*” para avaliação de sonolência, como o TMLS, têm seus inconvenientes por serem métodos caros – até 1000 vezes mais dispendiosos, de maior complexidade na sua metodologia, muitas vezes pouco cômodos. Além disto, estes medem a sonolência pontual – aquela encontrada naquele dia da avaliação – que pode ou não refletir a realidade do dia a dia do indivíduo, a depender da obediência da correta orientação pré-exame quanto a avaliação do sono da noite prévia e uso de substâncias químicas interferentes no ciclo sono-vigília (CHERVIN, 2000). Existem inúmeras escalas para avaliação subjetiva da sonolência disponíveis na literatura, sendo as mais conhecidas a Escala de Sonolência de Stanford, a Escala de Sonolência de Karolinska e, principalmente, a Escala de Sonolência de Epworth (KIRSCH; CHERVIN, 2011). Recentemente, a “*Movement Disorder Society*”, baseada em teste clinimétricos em pacientes com DP, recomendou a ESE como método de avaliação subjetiva de sonolência em pacientes com DP (HOGL, B.; et al, 2010).

Atualmente, se debate muito sobre o grau de correlação entre os escores de ESE com as medidas objetivas de sono, como o TMLS, em pacientes não parkinsonianos, o que tem gerado controvérsias, visto que estudos descrevem variáveis níveis de correlação, desde ausência (CHERVIN; ALDRICH, 1999; FONG; HO; WING, 2005; BEISKE; et al, 2009); fraca (OLSON; COLE; AMBROGETTI, 1998, WEAVER; et al, 2007; JIMINEZ-CORREA; et al, 2009); moderada (JOHNS, 1994; BARNES; et al, 2002) e forte (KOMADA; et al, 2005; BRAVO; et al, 2007). Entre as várias explicações para essa variabilidade de resultados deve-se ao potencial impacto de amostras reduzidas e a falta de considerações para possíveis fatores confundidores, como idade, gênero, nível educacional e função cognitiva. Outro dado importante também é a forma de análise dos dados, visto que clássicos métodos de regressão e correlação podem levar a estimativas tendenciosas, dadas a sua incapacidade para lidar com amostras reduzidas (AURORA; et al, 2011).

A ausência de correlação da sonolência subjetiva com latência do sono diurno no presente estudo, encontra-se de acordo com a grande maioria dos estudos da literatura. Uma revisão de sete estudos (RAZMY; LANG; SHAPIRO, 2004; STEVENS; et al, 2004; KAYNAK; et al 2005; SHPIRER; et al, 2006; COMPTA; et al, 2009; PORYAZOVA; et al, 2010; BUŠKOVÁ; et al, 2011) realizados em pacientes sem queixas prévias de sonolência, encontrou correlação entre a sonolência subjetiva e objetiva (PORYAZOVA; et al, 2010) em apenas um estudo. A falta de associação entre esses dois métodos pode estar relacionada a diversos fatores.

O principal deles parece ser a autopercepção do sono. Alguns estudos já observaram uma falsa percepção do sono nos pacientes parkinsonianos, principalmente nos pacientes com sintomas depressivos (YONG; et al, 2011). Poryazova et al (2010) observaram que 33% dos pacientes apresentavam uma falsa percepção do sono, resultado semelhante relatado por Merino-Andreu et al (2003), onde essa falsa percepção foi registrada em 38% dos pacientes com DP e 45% dos pacientes com SED. Razmy et al (2004) também evidenciaram que os pacientes que utilizavam maior dose dopaminérgica eram os piores em predizer o nível de sonolência, possivelmente por estarem habituados a uma sonolência crônica, podendo falhar no reconhecimento da probabilidade em adormecer, sendo essa queixa subestimada (KAYNAK; et al 2005). Em nosso estudo foi observado que quase um quarto dos pacientes com DP falharam na percepção de pelo menos um cochilo. Porém, mais da metade não conseguiu definir a presença de sono e/ou vigília durante os registros do TMLS, de modo que a falsa percepção da vigília também é um achado que deve ser levado em consideração, pois pode ter influência na realização de escalas subjetivas de sono.

Outro fato é que a ESE e o TMLS avaliam diferentes aspectos da sonolência. A ESE foi desenvolvida para avaliar a autopercepção da tendência em adormecer em oito situações do cotidiano recentes, ou seja, nas últimas semanas, sem enfatizar o tempo e a situação exata. Especificamente, a escala exige que o entrevistado estipule a probabilidade de adormecer, porém não define a frequência dos cochilos nessas situações. Outro aspecto relevante é que, por exemplo, uma alta probabilidade de adormecer em uma situação não tão soporífera, como ficar parado no trânsito por alguns minutos, pode não refletir a mesma sonolência em um ambiente altamente soporífero, como deitar para descansar à tarde. O TMLS, por sua vez, utiliza o registro instrumental de dados fisiológicos para avaliar o tempo de potencial adormecer (latência do sono) em um ambiente altamente soporífero e em um dado momento. Porém, o exame não é isento de limitações, visto que pode ser influenciado por fatores como a duração do sono noturno prévio, situação clínica associada e uso de medicamentos no dia do

exame. Além disso, a própria definição de sonolência objetiva pode variar, em função dos vários *cut-off* utilizados no TMLS, e conseqüentemente, o correspondente valor no ESE que melhor prediz a sonolência objetiva irá também variar.

Entretanto, essa correlação pode ser evidente em pacientes com maior grau de sonolência. Aurora et al (2011) evidenciaram que, apesar de um escore na ESE maior que 10 ter sido comumente utilizado para definir sonolência excessiva diurna, um resultado de 13 tem uma ótima sensibilidade (63,6%) e especificidade (66,8%) em se correlacionar com latência de sono menor que oito minutos no TMLS. Ou seja: quanto mais sonolentos subjetivamente os pacientes são, maior a chance de existirem correspondência com os resultados em testes objetivos. A ausência de correlação encontrado em nosso estudo pode ser devido ao fato que a grande maioria dos pacientes analisados apresentou escore da ESE menores que 13.

Em nosso estudo foi evidenciado que o tempo da latência de sono diurno foi fator determinante na percepção acurada do sono, onde os pacientes que percebiam corretamente os cochilos durante os registros do TMLS, apresentavam latências do sono menores. Este achado encontra-se de acordo com os primeiros estudos de polissonografia noturna onde afirmavam que a percepção da sensação de sono ocorria após dois a quatro minutos do início eletrencefalográfico do mesmo e que 90% dos pacientes afirmavam estar dormindo após 16 minutos do início do registro do sono (BONNET; MOORE, 1982). Dessa forma, podemos observar que, também em pacientes parkinsonianos, a percepção acurada do sono diurno é dependente da latência do início do mesmo.

#### 5.2.7. CONCLUSÃO

Nosso estudo demonstrou uma ausência de correlação entre a avaliação subjetiva da sonolência diurna com dados objetivos de testes neurofisiológicos, no caso, o TMLS. Isso se deve ao fato dos diferentes parâmetros do sono diurno avaliados por essas duas metodologias. Entretanto, a percepção do estado de vigília e sono é fundamental para realização de testes subjetivos a beira do leito e que, principalmente, a percepção do estado de sonolência esta inversamente relacionados a latência de sono diurno.

### 5.3. ARTIGO III: ESTUDO DO TÔNUS MUSCULAR MENTAL POR ELETROMIOGRAFIA DE SUPERFÍCIE EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON DURANTE SONO DIURNO.

Nesse item será avaliada a existência de dissociação entre os componentes eletrofisiológicos definidores do sono, especificamente a atividade eletrencefalográfica e o tônus muscular durante as fases do sono ocorrendo em cochilos diurnos.

#### 5.3.1. RESUMO

**Introdução:** Pacientes acometidos por doenças neurodegenerativas, como a Doença de Parkinson (DP), podem manifestar desestruturação dos parâmetros fisiológicos do sono, incluindo desorganização no controle do tônus muscular. A maioria dos estudos sobre a atividade somatomotora durante o sono descreve eventos motores que ocorre durante o sono REM, como Distúrbio Comportamental do Sono REM (DCSR), caracterizado principalmente pela perda da atonia muscular durante a fase de sono REM. Entretanto, estudos que avaliem o sono NREM são escassos nesse grupo de pacientes. **Objetivo:** Avaliar a existência de dissociação entre os componentes eletrofisiológicos definidores do sono, especificamente a atividade eletrencefalográfica e o tônus muscular, durante as fases do sono ocorrendo em cochilos diurnos. **Método:** Amostra constituída de 15 pacientes com DP de ambos os sexos, com idade média ( $\pm$  desvio-padrão) de  $57,7 \pm 6,9$  anos e um estágio médio de Hoehn & Yahr de  $1,9 \pm 0,9$ . Para os testes objetivos foi utilizado um aparelho digital com quatro canais ativados de eletrencefalograma para registro da atividade elétrica cerebral, além de canais para os movimentos oculares e tônus muscular mental, com eletrodos de superfície posicionados no mento, durante o sono diurno. Feita a leitura dos registros dos cochilos, estagiando a presença de vigília ou sono, arquitetura (estágios) e latência para o início do sono. Foram realizadas comparações com oito pacientes controles. **Resultados:** Os pacientes com DP apresentavam média do tônus muscular sempre maior que os controles ( $p=0,0357$ ) durante os registros, porém sem diferenças significativas tanto em vigília quanto em sono. Nos casos com DP, houve manutenção do decremento fisiológico do tônus mental durante as fases iniciais do sono, semelhante aos controles, porém sem diferenças significativas entre os

horários dos registros. Não foram observadas intrusões do sono REM. **Conclusões:** Apesar do aumento do tônus muscular característico, os pacientes parkinsonianos desta amostra preservaram a flutuação fisiológica do tônus muscular nas transições entre vigília-sono e entre fases do sono diurno.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson. Teste das Múltiplas Latências do Sono. Eletromiografia de superfície. Tônus muscular.

### 5.3.2. ABSTRACT

**Introduction:** Patients with Parkinson's disease (PD) can manifest disruption of physiological parameters of sleep, including disruption in the control of muscle tone. Most studies on the somatomotor activity during sleep, describes motor events that occurs during REM sleep, eg REM Sleep Behavior Disorder (RSBD) that is primarily characterized by loss of muscle atonia during REM sleep. However, data evaluating motor activity during NREM sleep are scarce in this group of patients. **Objective:** To assess the dissociation between EEG activity and muscle tone during sleep stages occurring in daytime naps PD patients. **Methods:** Fifteen PD patients of both genders, with a mean age (standard deviation) of  $57.7 \pm 6.9$  years and a stage Hoehn & Yahr modified of  $1.9 \pm 0.9$  were evaluated. For objective measures of sleep was performed MSLT, through a digital device with four channels enabled for the electroencephalogram and channels for eye movements and chin muscle tone, with surface electrodes placed on the chin, during daytime sleep. . It was done reading the records, showing the presence of wakefulness or sleep and latency to sleep onset. Comparisons were made with eight controls. **Results:** PD patients had a mean muscle tone always greater than the controls ( $p = 0.0357$ ) but no significant differences in both wakefulness and sleep. In PD patients, the decrement physiological tone chin was maintaining during the initial phases of sleep, similar to controls, but no significant differences between the schedules of records. There were no sleep onset REM periods (SOREMP's). **Conclusions:** Despite the increased muscle tone characteristic PD patients, this sample, preserved the physiological fluctuation of muscle tone in sleep-wake transitions between stages of sleep and daytime.

**Keywords:** Parkinson's disease. Multiple Sleep Latency Test, Surface electromyography. Muscle tone.

### 5.3.3. INTRODUÇÃO

Pacientes acometidos por doenças neurodegenerativas ou lesões cerebrais podem manifestar desestruturação dos parâmetros fisiológicos do sono, incluindo desorganização no controle do tônus muscular e na manifestação das fases do sono. Em vigília, pacientes com Doença de Parkinson (DP) não têm relaxamento muscular adequado, apresentando uma persistente contração mesmo durante o repouso. Em sono, o Distúrbio Comportamental do Sono REM (DCSR) têm sido descrito em pacientes parkinsonianos. Esta parassonia é caracterizada por dois achados típicos: a perda da atonia muscular durante a fase de sono REM e comportamentos potencialmente injuriosos durante o sono, como se paciente estivesse vivenciando seus sonhos (SCHENCK; MAHOWALD 2002). Em estudos com polissonografia noturna, Kaynak et al (2005) relataram presença de episódios de sono REM sem atonia muscular, em 46,6% dos pacientes antes de início de tratamento dopaminérgico e em 60%, após tratamento. Fisiopatologicamente, o DCSR reflete uma disfunção de estruturas do tronco cerebral relacionadas à modulação do sono REM, envolvendo o núcleo reticular gigantocelular, região subceruleus e amígdala, além do tegmento pontino dorsolateral (IRANZO; SANTAMARIA; TOLOSA, 2009). O DCSR ocorre em maior associação nos casos que apresentem o subtipo acinético-rígido, tenham maior tempo de doença, com hipotensão ortostática e uso de maiores doses de drogas dopaminérgicas (ZANIGNI; et al, 2011).

A maioria dos estudos sobre a atividade somatomotora durante o sono descreve eventos motores que ocorre durante o sono REM. Os achados na eletromiografia de superfície detectados no estudo da rigidez parkinsoniana são similares àqueles observados na contração voluntária do músculo, diferindo da espasticidade, onde se encontra o silêncio elétrico (HOEFER; PUTNAM, 1940 apud SHAHED; JANKOVIC, 2007). Entretanto, Baumman et al (2005) relatou a presença de episódios de atonia durante o sono NREM no TMLS.

Apesar do aumento do número de estudos utilizando sistemas automatizados para análise da atividade muscular; em sono, o critério mais utilizado é a inspeção visual proposto pela “*American Academy of Sleep Medicine*” (AASM), que define que existe incremento ou

decremento do tônus muscular em relação a determinado estágio do sono comparado ao estágio anterior ou à vigília, porém não utiliza parâmetros concretos de variabilidade entre as fases de sono.

Em função de não terem sido identificados estudos que avaliassem os parâmetros da arquitetura do sono diurno, especificamente a análise da atividade muscular, durante a realização do TMLS em parkinsonianos, o objetivo desse estudo é avaliar a existência de dissociação entre os componentes eletrofisiológicos definidores do sono, especificamente a atividade eletrencefalográfica e o tônus muscular durante as fases do sono ocorrendo em cochilos diurnos.

#### 5.3.4. SUJEITOS E MÉTODOS

O presente trabalho corresponde a um estudo transversal, realizado no período compreendido entre Janeiro de 2012 a Janeiro de 2013, no ambulatório de neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) e em uma clínica de sono especializada. Todos os pacientes foram convidados a participar após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após aprovação pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde.

#### SUJEITOS

Quinze pacientes que preencheram os critérios clínicos para Doença de Parkinson primária, segundo o *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria* e/ou *NINDS diagnostic criteria for Parkinson Disease* (FAHN, 2011) e independente da presença de queixa prévia de sonolência, participaram do estudo. Foram excluídos os pacientes que não preencherem os critérios de inclusão, bem como os que apresentarem achados clínicos sugestivos de síndromes parkinsonianas devido a outras causas: Atrofia de Múltiplos Sistemas, Paralisia Supranuclear Progressiva, Demência por Corpos de Lewy ou que apresentam causas vasculares ou medicamentosas. Bem como foram também excluídos os pacientes cujos registros apresentavam artefatos ou outros achados que inviabilizavam, principalmente, as medições de tônus muscular.

Foram também convidados oito indivíduos saudáveis, sem queixas prévias de

sonolência que participaram como controle.

## INSTRUMENTAÇÃO

Todos os participantes realizaram o Teste das Múltiplas Latências do Sono (TLMS) utilizando um aparelho digital, de marca Cadwell®, com quatro canais ativados de eletrencefalografia (EEG), utilizando montagem referencial para monitorização da atividade eletrencefalográfica centrais (C3 e C4) e occipitais (O1 e O2), em pontos anatômicos específicos; dois canais para o eletro-oculograma (EOG); um canal para o eletromiograma de superfície (EMG), com eletrodos de superfície posicionados no mento; e um canal para o eletrocardiograma precordial. Foram oferecidos cinco oportunidades para dormir, com duração de 20 minutos cada e com intervalo de duas horas entre os cochilos. O estagiamento de vigília e/ou sono foi realizado através do estado eletrencefalográfico da atividade cerebral. Quando houve sono nos cochilos, foi avaliado seu início (sono NREM ou sono REM) e sua arquitetura (estágios), com destaque na verificação da latência do sono (tempo, em minutos, para o início do sono) e se houve presença de intrusões do sono REM (SOREMP's) em cada cochilo. O início de sono foi determinado pelo tempo entre o apagar das luzes e o início de qualquer estágio de sono, incluindo estágio N1 do sono NREM. A ausência de sono, durante o cochilo, definiu uma latência de 20 minutos. Esta latência foi incluída no cálculo da latência média de sono. A latência do sono REM correspondeu ao tempo entre o início do primeiro estágio de sono e o início do primeiro estágio de sono REM, caso tenha existido. A sonolência foi definida pela presença do estágio N1 e o sono realmente estabelecido, pelos estágios N2 e N3 do sono NREM. A análise dos registros dos canais do eletrencefalograma, eletro-oculograma e eletromiograma de superfície foi realizada pelos autor, orientador e co-orientadora, baseada nos parâmetros fornecidos da AASM (IBER et al, 2002).

Para o estudo da atividade muscular, foi realizado o registro da atividade tônica, pela eletromiografia de superfície e feitas medições da amplitude da onda, pico a pico, a cada 30 segundos, em valores absolutos, definida como amplitude absoluta, medida em micro-volts ( $\mu\text{V}$ ).

## ESTATÍSTICA

Para análise estatística, o *software* Statistica (data analysis software system), versão: 8.0 (2007) foi utilizado. Análise descritiva foi realizada conforme conveniência. Nos cálculos

percentuais, consideramos aproximação de uma casa decimal com arredondamentos. Para análise inferencial, estudos de comparação entre as variáveis clínicas e relacionadas ao sono, subjetivas ou objetivas, foram realizadas através do Teste de *Student* (t), quando se comparavam duas médias, e quando se comparavam mais de duas médias populacionais foi utilizado ANOVA modelo misto, dois grupos (Doença de Parkinson e controle) e duas medições repetidas, registros (08hs, 10hs, 12hs, 14hs e 16hs) e estágios de sono (vigília, sonolência e sono). Para a análise pos hoc das diferenças significativas foi utilizado o teste Tukey HSD. O nível de significância estatística foi estabelecido em  $< 0,05$ .

### 5.3.5. RESULTADOS

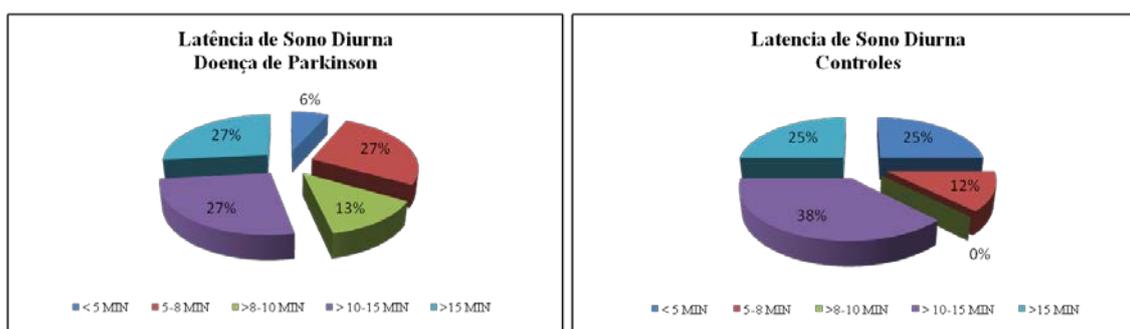
De um total de 28 voluntários que realizaram o TMLS, foram selecionados 15, de acordo com os critérios de inclusão para os registros obtidos completos e sem artefatos. Foi observada uma predominância do sexo masculino, sendo contabilizados 11 do gênero masculino (73,3%) e quatro do gênero feminino (26,7%). As idades extremas foram 49 e 69 anos, sendo a média ( $\pm$  desvio-padrão) das idades,  $57 \pm 6,9$  anos. A duração dos sintomas parkinsonianos foi de  $3,3 \pm 1,7$  anos, com variação de seis meses a sete anos. Os sintomas motores foram graduados tanto pela Escala modificada de Hoehn & Yahr, apresentado o valor de  $1,9 \pm 0,9$  e variação de 1 a 4, quando pelo UPDRS-III, cujo valor foi de  $15 \pm 8,2$  e variação de 3 a 34. Todos utilizavam medicações para o controle dos sintomas parkinsonianos, sendo que 11 (73,3%) pacientes utilizavam Levodopa e 12 (80%), agonista dopaminérgico. Do total de pacientes, nove (60%) faziam uso de terapia dopaminérgica combinada. Em relação ao uso da Levodopa, os pacientes utilizam uma dose de  $316,7 \pm 249,8$  mg. Todos os pacientes que utilizavam agonistas dopaminérgicos faziam uso de Pramipexol, cuja dose foi de  $1,9 \pm 1,6$  mg. A dose dopaminérgica equivalente (DDE) foi de  $416,1 \pm 261,2$  mg, com variação de 0 a 900,5mg.

Nos pacientes com DP, a latência do sono diurno, durante o TLMS, foi de  $10,9 \pm 4,9$  minutos, com variação de 4,91 a 16,5 minutos. Nessa população não foram observados intrusões do sono REM (SOREMP's) durante os cochilos. Um paciente (6%) apresentou latência menor que cinco minutos e quatro (27%) tinham latência entre cinco e oito minutos. Dois (13%) tinham latência entre oito e dez minutos, quatro (27%), entre dez e quinze minutos e quatro (27%) acima de 15 minutos (vide gráfico 1). Em todos os pacientes a entrada

do sono foi de forma habitual, pela fase N1 do sono NREM, tendo, conforme o aprofundamento do sono, a sequência natural de evolução das fases do sono NREM.

Em relação aos pacientes controles, foi observada uma divisão equitativa entre os gêneros. As idades variaram de 40 a 56 anos, sendo a média das idades, respectivamente,  $50,3 \pm 5,3$  anos. A latência do sono diurno, durante o TLMS, foi de  $11,1 \pm 5,7$  minutos, com variação de 3,44 a 18,2 minutos. Nessa população também não foram observados intrusões do sono REM (SOREMP's) durante os cochilos. Dois pacientes (25%) apresentaram latência menor que cinco minutos e um (12%) tinha latência entre cinco e oito minutos. Três (38%) tinham latência entre dez e quinze minutos e dois (25%), acima de 15 minutos (vide figura 1).

Figura 1 - Proporção das latências do sono diurno em pacientes com Doença de Parkinson e Controles



Apesar de ter sido observado diferença significativa entre as idades entre os pacientes com DP e grupo controle ( $p=0,026$ ), não houve diferença entre as latências do sono diurno entre os dois grupos ( $p=0,9298$ ) (Vide tabela 1).

Tabela 1- Dados demográficos e características clínicas dos pacientes com Doença de Parkinson e controles participantes do estudo

	Doença de Parkinson (n:15)	Controle (n:8)	<i>P</i>
	Média ± DP	Média ± DP	
Idade (anos)	57,0 ± 6,9	50,3 ± 5,3	0,026
Tempo de doença (anos)	3,3 ± 1,7		
Escala modificada de Hoehn & Yahr	1,9 ± 0,9		
UPDRS-III	15,0 ± 8,2		
Levodopa (mg)	316,7 ± 249,8		
DDE (mg)	416,1 ± 261,2		
Latência do sono diurno (min)	10,9 ± 4,9	11,1 ± 5,7	0,9298

Em seguida, a tabela 2 mostra os valores da amplitude do tônus muscular, em  $\mu\text{V}$ , entre os pacientes com DP e controles, de acordo com os horários dos registros diurnos e durante a vigília, sonolência (estágio N1) e sono (estágio N2 e N3). Na tabela seguinte, observamos que o efeito principal Estágio foi altamente significativo. Não houve diferenças significativas entre os demais efeitos principais, exceto quando analisamos especificamente o efeito Grupo (Tabela 3)

Tabela 2 – Amplitude do tônus muscular dos pacientes com Doença de Parkinson e controles

Registro	Estágios	Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	
		Doença de Parkinson (n:15)	Controle (n:8)
		Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP
08:00hs	Vigília	33,2 $\pm$ 11,9	27,4 $\pm$ 7,4
	Sonolência (Estagio N1)	25,8 $\pm$ 10,2	19,4 $\pm$ 6,5
	Sono (Estágio N2 e 3)	21,8 $\pm$ 6,7	15,1 $\pm$ 5,6
10:00hs	Vigília	31,7 $\pm$ 14,8	29,9 $\pm$ 11,3
	Sonolência (Estagio N1)	24,6 $\pm$ 10,4	25,7 $\pm$ 10,3
	Sono (Estágio N2 e 3)	18,4 $\pm$ 4,6	21,4 $\pm$ 10,8
12:00hs	Vigília	28,4 $\pm$ 11,4	27,6 $\pm$ 6,7
	Sonolência (Estagio N1)	23,4 $\pm$ 7,9	22,0 $\pm$ 5,6
	Sono (Estágio N2 e 3)	22,5 $\pm$ 11,7	16,9 $\pm$ 7,1
14:00hs	Vigília	35,2 $\pm$ 13,0	29,2 $\pm$ 8,7
	Sonolência (Estagio N1)	27,2 $\pm$ 11,9	22,0 $\pm$ 7,7
	Sono (Estágio N2 e 3)	18,3 $\pm$ 3,9	16,8 $\pm$ 9,3
16:00hs	Vigília	37,5 $\pm$ 10,8	35,4 $\pm$ 9,3
	Sonolência (Estagio N1)	30,2 $\pm$ 8,2	27,0 $\pm$ 6,5
	Sono (Estágio N2 e 3)	27,8 $\pm$ 6,0	20,7 $\pm$ 10,6

Tabela 3- Tabela de efeitos da análise de variância entre vigília, sonolência e sono realmente estabelecido.

Efeitos principais e interações	Soma dos quadrados	d(F)	Estatística F	P
Grupo	462,	1	4,48	0,036
Registro	727,	4	1,76	0,139
Estágio	4123,	3	19,97	< 0,001
Grupo $\times$ Registro	260,	4	0,63	0,643
Grupo $\times$ Estágio	2,	2	0,01	0,992
Registro $\times$ Estágio	136,	8	0,16	0,995
Grupo $\times$ Registro $\times$ Estágio	141,	8	0,17	0,994

## ELETROMIOGRAFIA MENTAL: DOENÇA DE PARKINSON X CONTROLE

Pela análise das amplitudes absolutas, foi evidenciado que os pacientes com DP apresentaram um tônus muscular significativamente maior que os controles ( $29,0 \pm 11,8$  vs  $24,5 \pm 9,4 \mu\text{V}$ , respectivamente,  $p=0,0357$ ) (vide figura 2). Não foram evidenciadas diferenças significativas no tempo de vigília e dos estágios de sono nos pacientes com DP e controles ( $p=0,7892$ ) (vide tabela 4 e figura 3).

Figura 2 - Tônus muscular dos pacientes com Doença de Parkinson (DP) e controle (C) durante a realização do TMLS.

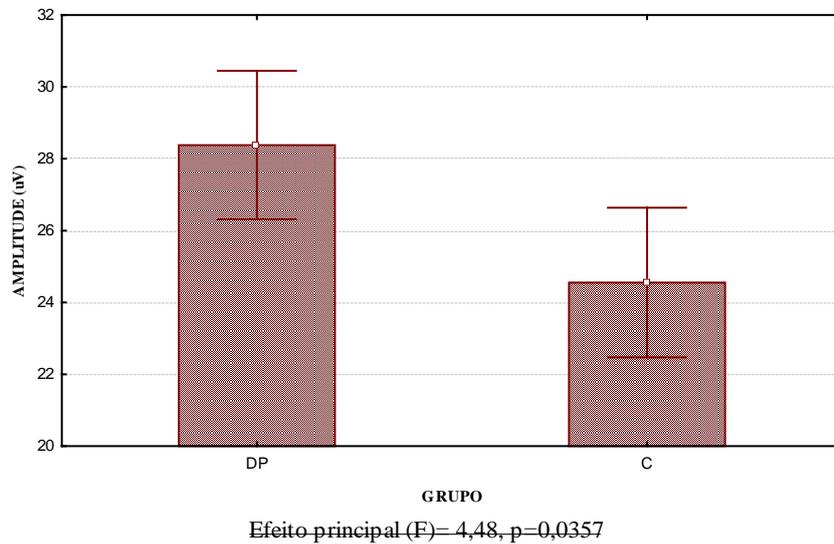
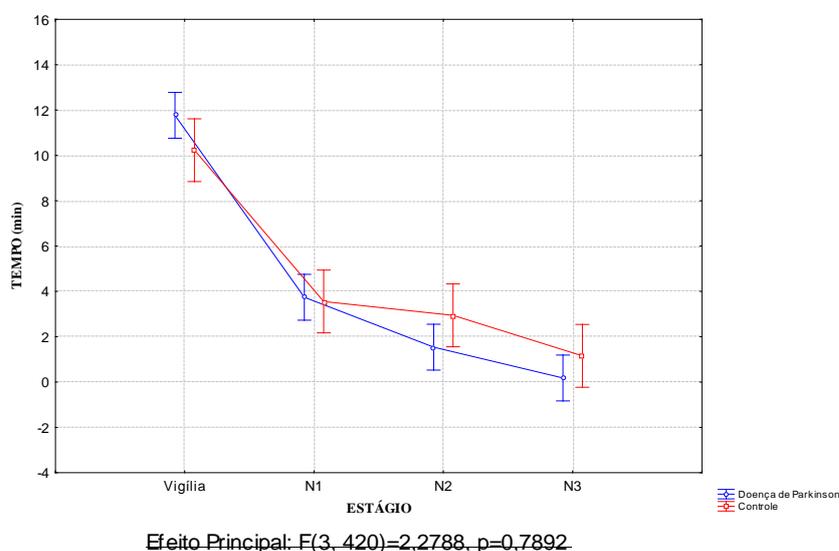


Tabela 4 – Tempo da vigília e dos estágios de sono, em cada registro, entre os pacientes com Doença de Parkinson e controles.

Registro	Estágios	Tempo (minutos)	
		Doença de Parkinson (n:15)	Controle (n:8)
		Média ± DP	Média ± DP
08:00hs	Vigília	9,9 ± 6,3	13,4 ± 8,8
	Estagio N1	5,1 ± 4,6	2,4 ± 3,5
	Estágio N2	2,8 ± 3,4	1,6 ± 3,0
	Estágio N3	-	0,5 ± 0,9
10:00hs	Vigília	14,2 ± 6,0	5,0 ± 5,5
	Estagio N1	3,2 ± 2,9	4,1 ± 3,1
	Estágio N2	1,8 ± 3,3	4,0 ± 3,8
	Estágio N3	-	2,1 ± 3,4
12:00hs	Vigília	11,7 ± 6,3	9,7 ± 7,1
	Estagio N1	5,0 ± 3,9	4,0 ± 4,2
	Estágio N2	2,2 ± 3,1	4,2 ± 3,8
	Estágio N3	0,3 ± 1,2	2,6 ± 3,2
14:00hs	Vigília	11,3 ± 7,9	12,4 ± 6,8
	Estagio N1	4,0 ± 5,2	2,8 ± 2,6
	Estágio N2	0,5 ± 1,0	2,8 ± 3,3
	Estágio N3	0,6 ± 2,5	-
16:00hs	Vigília	11,8 ± 9,5	10,8 ± 7,6
	Estagio N1	1,5 ± 3,2	4,5 ± 4,0
	Estágio N2	0,4 ± 1,2	2,1 ± 2,5
	Estágio N3	-	0,6 ± 1,6

Figura 3 - Tempo de vigília e de estágios do sono NREM entre pacientes com DP e controles



#### ELETROMIOGRAFIA MENTAL: VIGÍLIA X SONO

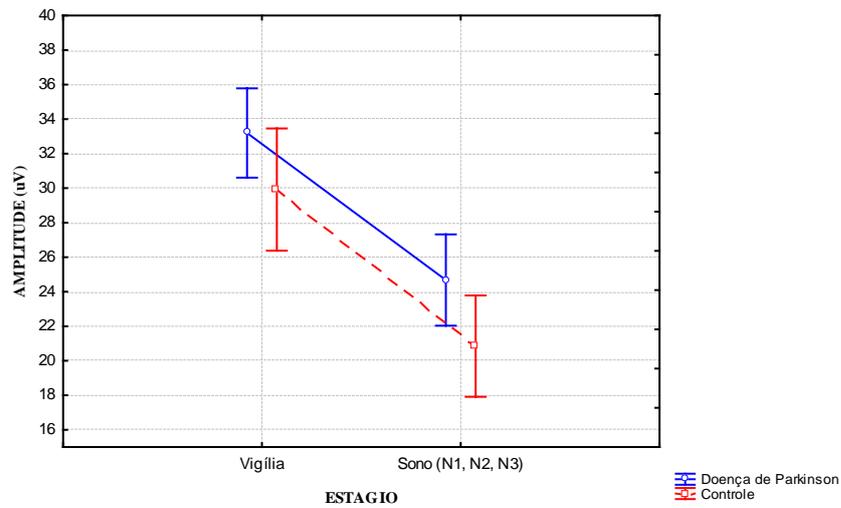
Na análise das amplitudes absolutas, os pacientes com DP apresentavam maiores valores em relação ao tônus muscular mental tanto na vigília quanto em sono em relação aos controles. Porém não foram observadas diferenças intergrupos entre os estágios de vigília e entre os estágios de sono de pacientes com DP e controle ( $p=0,8551$ ) (vide tabela 5 e figura 4).

Tabela 5 - Comparação do tônus muscular durante vigília e sono entre pacientes com Doença de Parkinson e controles

Estágios	Amplitude absoluta ( $\mu V$ )		<i>p</i> (ANOVA)
	Doença de Parkinson	Controle	
	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	
Vigília	33,1 $\pm$ 12,5	29,8 $\pm$ 8,6	0,8551
Sono	24,1 $\pm$ 9,1	21,1 $\pm$ 8,4	

A relação entre vigília e sono entre pacientes com DP e controle estão resumidas na figura 4.

Figura 4 - Tônus muscular durante vigília e sono nos pacientes com DP e controle



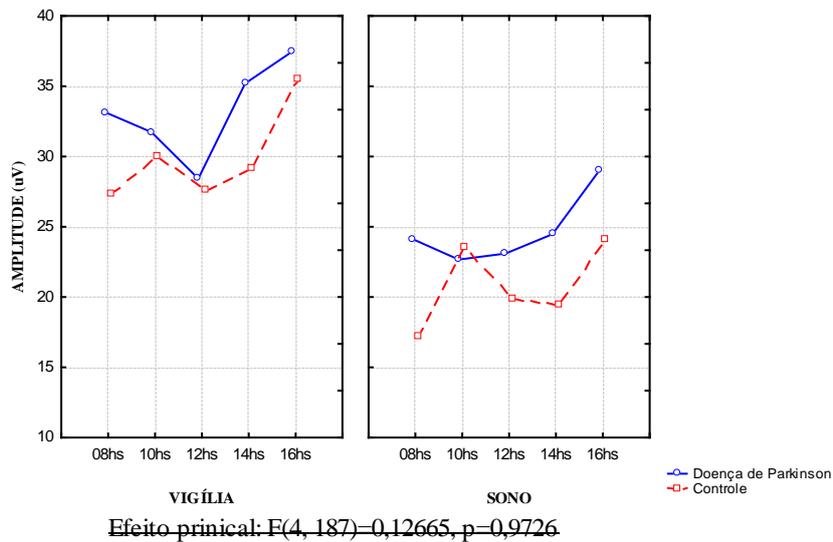
Efeito principal:  $F(1, 187) = 0,03344, p = 0,8551$

Por sua vez, quando foi realizada a análise do tônus muscular, de acordo com o horário do registro, também não foi observado diferenças significativas entre os pacientes com DP e controles ( $p=0,9727$ ), apesar de ter sido observado uma predominância de um maior tônus em pacientes parkinsonianos, exceto na fase de sono do 2º registro (vide tabela 6 e figuras 5 e 6).

Tabela 6 - Comparação do tônus muscular durante vigília e sono, em cada registro, entre pacientes com Doença de Parkinson e controle.

Registro	Estágios	Amplitude absoluta (µV)		p (ANOVA)
		Doença de Parkinson	Controle	
		Média ± DP	Média ± DP	
08:00hs	Vigília	33,2 ± 11,9	27,4 ± 7,4	0,9727
	Sono	24,1 ± 8,9	17,2 ± 5,9	
10:00hs	Vigília	31,7 ± 14,8	29,9 ± 11,3	
	Sono	22,7 ± 9,3	23,5 ± 10,3	
12:00hs	Vigília	28,4 ± 11,3	27,6 ± 6,7	
	Sono	23,1 ± 8,8	19,8 ± 6,5	
14:00hs	Vigília	35,2 ± 13,0	29,2 ± 8,7	
	Sono	24,5 ± 10,8	19,4 ± 8,5	
16:00hs	Vigília	37,5 ± 10,8	35,4 ± 9,3	
	Sono	29,0 ± 6,5	24,2 ± 8,6	

Figura 5 - Tônus muscular durante vigília e sono, ao longo do dia, entre pacientes com DP e controle.



## ELETROMIOGRAFIA MENTAL NOS ESTÁGIOS DE SONO

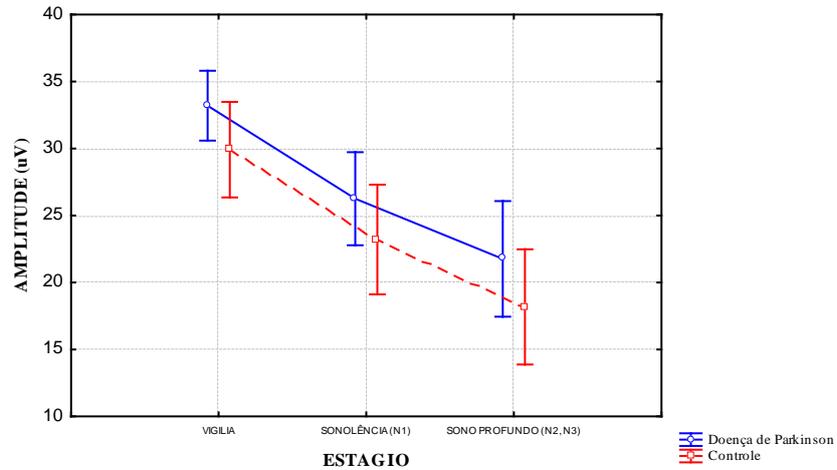
Após uma análise *pos-hoc*, foi evidenciada uma diminuição do tônus muscular mental com o decorrer do aprofundar dos estágios de sono, sendo observada diferença significativa entre a vigília e o sono profundo, tanto para os pacientes DP ( $33,1 \pm 12,5$  vs  $21,4 \pm 7,0$   $\mu\text{V}$ , respectivamente,  $p < 0,0001$ ) quanto controles ( $29,8 \pm 8,6$  vs  $18,5 \pm 8,7$   $\mu\text{V}$ , respectivamente,  $p < 0,0001$ ), apresentando uma queda de 35,4% do tônus muscular em pacientes DP e 38%, nos controles. Diferença significativa intragrupo foi observada também entre a vigília e o início do sono, ou seja, sonolência, para os pacientes DP ( $33,1 \pm 12,5$  vs  $25,7 \pm 9,8$   $\mu\text{V}$ , respectivamente,  $p=0,0038$ ) o mesmo não sendo observado no grupo controle ( $29,8 \pm 8,6$  vs  $23,5 \pm 7,4$   $\mu\text{V}$ , respectivamente,  $p=0,1795$ ), com queda de 22,4% do tônus muscular em pacientes DP e 21,0%, nos controles.

Porém não foi observada diferença significativa intergrupos comparando o tônus de vigília, sonolência e o sono profundo entre pacientes DP e controle (vide tabela 7 e figura 6).

Tabela 7 - Comparação do tônus muscular durante a vigília, sonolência e sono realmente estabelecido entre pacientes com Doença de Parkinson e controle.

Estágios de sono	Amplitude absoluta ( $\mu\text{V}$ )		<i>p</i> (ANOVA)
	Doença de Parkinson	Controle	
	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	
Vigília	$33,1 \pm 12,5$	$29,8 \pm 8,6$	0,9916
Sonolência (Estágio N1)	$25,7 \pm 9,8$	$23,5 \pm 7,4$	
Sono profundo (Estágio N2 e N3)	$21,4 \pm 7,0$	$18,5 \pm 8,7$	

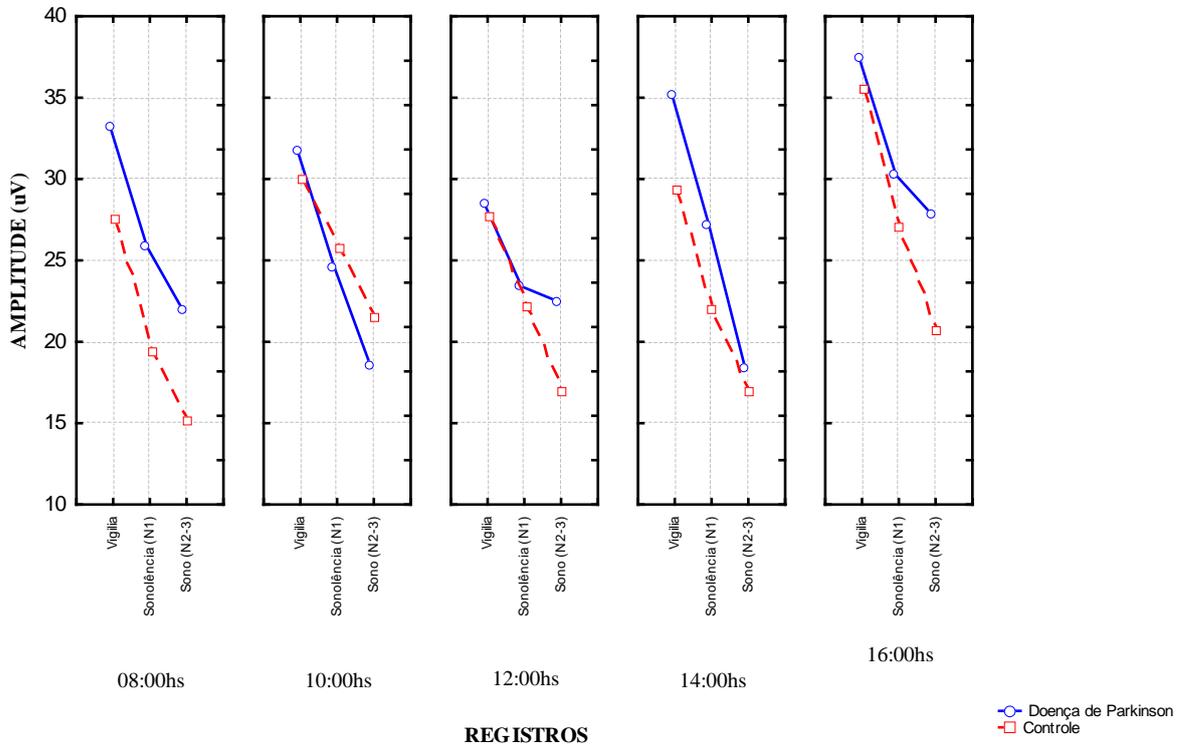
Figura 6 - Tônus muscular durante a vigília, sonolência e sono profundo estabelecido entre pacientes com DP e controle.



Efeito principal:  $F(2, 177) = 0,00844$ ,  $p = 0,9916$

Por sua vez, quando foi realizada a análise comparativa do tônus muscular mental, entre a vigília, sonolência e sono realmente estabelecido, de acordo com o horário do registro, não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes com DP e controles ( $p=0,9944$ ), apesar de ter sido observado uma predominância de um maior tônus muscular em pacientes parkinsonianos, exceto na fase de sonolência e sono profundo no 2º registro (vide tabela 7 e figura 7)

Figura 7 - Tônus muscular durante a vigília, sonolência e sono profundo, de acordo com o horário do registro, entre pacientes com DP e controle.



Efeito Principal:  $F(8, 177)=0,17112, p=0,99443$

### 5.3.6. DISCUSSÃO

Parkinsonianos apresentam uma gradual perda da arquitetura fisiológica do sono noturno, porém sem uma completa desintegração ou dissolução dos principais componentes do sono. Essa desestruturação do sono parece ser independente do grau de prejuízo motor, da quantidade de medicações dopaminérgicas ou sedativas e, surpreendentemente, ocorre também de forma independente à idade, apesar do prejuízo idade-dependente relacionado à consolidação do sono ser bem documentado como fator adicional (DIEDERICH; et al, 2005). Medidas eletrencefalográficas evidenciam alterações relacionadas à frequência e ao tempo durante o sono REM, caracterizado por um aumento sustentado na frequência alfa/teta alta (7,8 a 10,5 Hz) durante o primeiro terço da noite, sugerindo uma desregulação dessa fase do sono (WETTER; et al, 2001).

A presença de alterações específicas no padrão de sono, como Distúrbios Comportamentais do Sono REM/Sono REM sem atonia (SRSA), estão sendo considerados marcadores pré-clínicos de processos neurodegenerativos, especialmente as sinucleopatias, como a DP. Estudos avaliando a atividade muscular em sono na DP têm identificado a perda da atonia do sono REM. Possivelmente, este sintoma é o reflexo clínico da degeneração de subgrupos neurais ao nível do núcleo pedunculopontino e do *locus coeruleus*, determinando a perda da influência descendente nos neurônios motores espinhais (IRANZO; SANTAMARIA; TOLOSA, 2009). Buskova et al (2011) observaram uma alta percentagem de SRSA em pacientes com DP não-medicados, em relação a grupos controles. Seus dados sugerem que a desregulação do sono REM ocorre, em um número considerável de pacientes, independente do estágio da doença. Além disto, a elevada ocorrência de SRSA em outra doença neurodegenerativa que se manifesta clinicamente como uma síndrome parkinsoniana, a Demência com corpos de Lewi, reforça a hipótese que SRSA é uma manifestação clínica de entidades participantes de um mesmo espectro de neurodegeneração. Entretanto mudanças no tônus muscular, de músculos cranianos, por exemplo, da vigília para o sono NREM e deste para o sono REM ainda não foram completamente elucidados.

#### ELETROMIOGRAFIA MENTUAL NA DOENÇA DE PARKINSON X CONTROLE

Não encontramos na literatura estudos sobre a arquitetura do sono diurno em parkinsonianos utilizando o TMLS, nem mesmo descrição da estrutura dos componentes do sono, atividade eletrencefalográfica ou atividade muscular nesta situação clínica.

Nosso estudo evidenciou aumento do tônus muscular mentoniana de vigília em repouso e em sono diurno nos parkinsonianos comparativamente com controles. Estudos que avaliaram o sono REM já tinham evidenciado um aumento do tônus muscular, tanto durante fase tônica quanto fásica do sono REM, em pacientes com DP usuários de Levodopa em relação a pacientes virgens de tratamento. Garcia-Borreguero et al (2002) evidenciaram um aumento do tônus muscular durante 3 a 9 meses de tratamento com Levodopa em pacientes inicialmente virgens de tratamento. Com a suspensão da Levodopa, houve um retorno dos níveis basais da atividade fásica durante o sono REM. Entretanto não houve uma diminuição significativa da atividade tônica após descontinuação do tratamento. Esse mesmo estudo não observou diferenças em relação atividade tônicas durante o sono REM entre pacientes com DP, com ou sem tratamento, e controles, apesar dos maiores valores terem sido observados

em pacientes com DP. Os autores concluíram que, diferentemente da atividade fásica durante o sono REM, a atividade tônica depende de fatores não farmacológicos adicionais e que a progressão da doença poderia ser um deles. Dessa forma, existe a necessidade de mais estudos para confirmação desses dados.

Essa diferença significativa observada no estudo presente, pelo menos não pode ser atribuída à proporção de estágios relacionados ao sono, visto que não foi observadas diferenças entre pacientes com DP e controles.

## ELETROMIOGRAFIA DURANTE OS ESTÁGIOS DE SONO

A importância de entender a variação da atividade muscular, durante as fases do sono, apresenta importantes implicações práticas, visto que a musculatura esquelética representa uma janela conveniente para estudar as influências descendentes durante o ciclo sono vigília. Brunner et al (1990) já havia observado desde o início da década de 90 que existia um declínio gradual da atividade muscular do início do sono até a ocorrência do sono REM e que um dos principais marcadores do sono REM seria a redução importante da atividade muscular. Estudo utilizando análise quantitativa computadorizada da atividade muscular supraioidea foi capaz de mostrar uma redução progressiva e significativa da vigília para o sono e uma redução maior do sono NREM para o sono REM (OKURA; et al, 2006).

Estudos evidenciaram uma relação entre o tônus muscular no sono NREM com atonia vista durante o sono REM e com os SOREMP's. Em estudos com humanos, a atonia do muscular submentoniano precede as mudanças típicas no EEG durante o sono REM e tende a persistir nas fases iniciais do sono NREM subsequente. Foi observado que a queda da atividade muscular ocorria cinco minutos antes do início do sono REM e que o aumento ocorria após 20 minutos do término dessa fase do sono (BLIWISE; et al, 1974), demonstrando que as mudanças de fase de sono não ocorrem de forma abrupta. Outros estudos evidenciaram que a atividade muscular baixo nessas fases iniciais do sono precede o sono REM podendo representar uma janela para os SOREMP's, de modo que uma atonia no sono NREM pode representar um equivalente do sono REM e que pode ser um marcador homeostático e circadiano dos processos reguladores do sono REM, inferindo que a atividade dos motoneurônios durante o sono NREM pode apresentar um padrão semelhante ao sono REM (TINGUELY; et al, 2006).

Bliwise et al observaram que “estagiadores” experientes não apresentavam dificuldade em diferenciar o sono REM da vigília e do sono NREM em pacientes com DP, porém evidenciaram, surpreendentemente, uma identificação menos confiável, principalmente entre os estágios 2, 3 e 4 do sono NREM. Essa dificuldade se deveu mais a uma aparente atividade lenta difusa, nos canais de EEG, um problema relativamente comum em muitas doenças neurodegenerativas. Além disso, os autores observaram que a avaliação da progressão dos estágios de sono foi dificultada pela persistência de uma atividade tônica significativa (BLIWISE; et al, 2000).

No presente estudo foi evidenciado que houve uma queda significativa do tônus muscular, sendo preservada as diferenças significativas entre a vigília e sono realmente estabelecido (fases 2 e 3 do sono NREM) em pacientes com DP. Do mesmo modo, também foi observada uma queda, de forma significativa, na entrada do sono, ou seja, durante a fase 1 do sono NREM. Infelizmente, não foi possível constatar uma queda maior antecedendo ou durante o sono REM, visto que não foi observado SOREMP's. Esses decrementos da atividade muscular apresentaram uma evolução similar a observada nos pacientes controles, sem diferenças entre as fases de sono.

Difícil determinar se esta manutenção da queda fisiológica no tônus muscular na evolução dos estados de vigília para o sono ocorreu ainda pelo fato destes pacientes do nosso estudo se encontrarem em uma fase mais inicial da doença, com baixa graduação da Escala modificada de Hoehn & Yahr e UPDRS-III. Talvez, pelo recente estagiamento anátomo-fisiopatológico da DP, proposto por Braak et al (2000), que indica que a doença acomete inicialmente o bulbo, ascendendo até envolver a substância nigra, possa nos ajudar a entender os achados neste nosso estudo: nossos pacientes em fases mais iniciais da doença, teriam acometimento dos núcleos mais caudais do tronco cerebral, estando as regiões superiores relacionadas ao controle da atividade muscular do ciclo sono-vigília, como os neurônios serotoninérgicos do núcleo da rafe, ainda preservadas, possibilitando a ocorrência dessa variação fisiológica do tônus muscular durante o início do sono. Outro fato que deve ser levado em consideração é que diferentes grupos musculares apresentavam diferentes alterações de seu tônus, com maior ou menor decremento, ou até mesmo incremento, durante a transição da vigília para o sono, bem como do sono NREM para o sono REM. Análises quantitativas evidenciaram que neurônios envolvidos no controle do tônus muscular das vias respiratórias são menos ativos durante o sono NREM que na vigília porém alguns são mais afetados que outros (OREM; et al, 2002). O mesmo pode ser dito para grandes grupos musculares em membros.

Por sua vez, apesar de ter sido observado uma piora dos sintomas motores parkinsonianos no final da tarde e início da noite, o TMLS falhou em demonstrar uma variação significativa do tônus muscular de acordo com horário do registro, apesar de ter sido evidenciado maior atividade no quinto registro (que era por volta das 16:00hs) em relação aos demais (n.s). Os mecanismos relacionados a flutuação circadiana dos sinais e sintomas parkinsonianos ainda são desconhecidos. Flutuações no metabolismo da dopamina e “*downregulation*” dos receptores dopaminérgicos podem estar envolvidas. Alterações em sítios neuroanatômicos ao longo das vias tanto aferentes e eferentes do núcleo supra quiasmático e dentro do próprio núcleo podem estar envolvidos nos distúrbios do ritmo circadiano (VIDENOVIC; GOLOMBEK, 2013). O horário de tomada da medicação dopaminérgica pode ter exercido algum efeito sobre o tônus muscular, visto que os horários dos registros matinais são próximos ao da tomada das medicações e últimos apresentam maior espaçamento, aliado ao fato que a responsividade da terapia dopaminérgica declina durante o dia, apesar de não serem descritas alterações significativas em suas propriedades farmacológicas (BONUCCELLI; et al, 2000). Entretanto não foi observado diferenças significativas do tônus muscular, de acordo com o horário do registro, em relação a população controle.

### 5.3.7. CONCLUSÃO

Nosso estudo demonstrou que o tônus muscular dos pacientes com DP está aumentado em relação a pacientes controles, fato que se perpetua durante o sono. Não foi observada variação significativa do tônus no decorrer do dia. Entretanto observou-se, neste grupo uma baixa graduação dos sintomas motores parkinsonianos, uma manutenção do decremento fisiológico do tônus com o aprofundamento do sono durante os estágios do sono NREM.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Limitações existiram no presente estudo. A primeira refere-se ao grupo analisado, sendo uma amostra reduzida de pacientes em estágios iniciais de doença. Estudos posteriores com populações tanto nas fases mais precoces da doença, sem uso de medicações específicas, bem como pacientes com maior sintomatologia podem fornecer mais dados sobre a evolução do decremento da atividade muscular durante as fases de sono com a evolução da doença. Além disso, a utilização de pacientes saudáveis, que não apresentem Doença de Parkinson, como controle tanto nos estudos que avaliem os fatores que influencie a latência de sono diurno bem como a percepção do sono pode fornecer mais dado.

Outra limitação foi o reduzido tempo utilizado para estudo da atividade muscular, visto que os registros do TMLS apresentam apenas 20 minutos de duração. Além disso, devemos levar em consideração a análise da atividade muscular. A avaliação da atividade muscular por eletrodos de superfície é difícil em função do registro de várias unidades motoras ao mesmo tempo. A avaliação da atividade motora por eletrodos de superfície tem sua fragilidade pelo constante risco de potencial interferência de condições ambientais, posicionamento dos eletrodos, espessura do tecido subcutâneo, podendo influenciar o sinal, dificultando a interpretação. Aliado a isso existe também a forma da análise do sinal gerado pelos eletrodos. Por questões operacionais, não foi utilizado um método digital para extração dos dados da eletromiografia de superfície. As medições manuais pico a pico também podem não ser tão exatas quanto a medição instrumental computadorizada. Estudos mais recentes utilizando sistemas automatizados mais modernos estão fornecendo dados mais confiáveis e de forma mais precisa.

Porém, com os resultados obtidos desse estudo, pode-se afirmar algumas conclusões fundamentais, como:

- Vários fatores podem levar a sonolência diurna, e conseqüentemente a alterações na latência do sono diurno, como a própria fisiopatologia da Doença de Parkinson e os distúrbios de sono associados, como a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono, porém os resultados tanto da literatura quanto do presente estudo são contraditórios. A principal influência se deveu ao uso de medicações dopaminérgicas, notadamente aos agonistas dopaminérgicos, levando a reduções significativas na latência do sono diurno. Entretanto, a contradição dessas afirmações justifica a natureza multifatorial

da SED nos pacientes com DP, sendo a tentativa de definir o impacto de cada fator isolado sobre a latência do sono uma tarefa mais abstrata que real.

- A ausência de correlação entre as avaliações subjetiva e objetiva pode ser resultado de diferentes aspectos da sonolência avaliados por esses métodos, bem como a outros fatores como a falsa percepção tanto do sono como do estado de vigília. Apesar de vários fatores, como exemplo o estado do humor, estarem relacionados a alterações na percepção do sono, o maior nível objetivo de sonolência - verificado por reduzida latência do sono diurno, parece ser fator determinante na maior acurácia da percepção de sono.
- Apesar do aumento persistente característico do tônus muscular nos parkinsonianos, em relação aos controles, tanto em vigília como nos estágios do sono NREM, os pacientes com DP preservaram a flutuação fisiológica do tônus muscular nas transições entre vigília-sono e com o aprofundar do sono diurno, nos estágios iniciais dos sintomas motores.

**REFERÊNCIAS**

- SWICK, T.J. The Neurology of Sleep: 2012. **Sleep Med Clin**, v.7, p.399–415, 2012
- THORPY, M.J. History of sleep medicine. In: MONTAGNA, P.; CHOKROVERTY, S. **Handbook of Clinical Neurology, Sleep Disorders, Part 1**, 3rd series, Amsterdam, The Netherlands, Elsevier B.V. 2011, Chapter 9, p.3-25
- FERNANDES, R.M.F. O sono normal. **Medicina**, v.39, n.2, p.157-168, 2006
- SILBER, M.H. Staging Sleep. **Sleep Med Clin**, v.7, p.487–496, 2012
- ALÓE, F.; *et al.* Mecanismos do ciclo sono-vigília. **Rev Bras Psiquiatr.** v.27, p.33-9, 2005, Supl I
- JONES, B.E. Neurobiology of waking and sleeping. In: MONTAGNA, P.; CHOKROVERTY, S. **Handbook of Clinical Neurology, Sleep Disorders, Part 1**, 3rd series, Amsterdam, The Netherlands, Elsevier B.V. 2011, Chapter 9, p.131-149
- MONTI, J.M.; MONTI, D. The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. **Sleep Medicine Reviews**, v.11, p.113-33, 2007
- HORNER, R.L. Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v.164, p.179–196, 2008
- CHASE MH, YAMUY J AND MORALES FR. Sleep States and Somatomotor Activity. In: Smelser, N. J.; Baltes, P.B. **International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences**, Elsevier Science, 2001p;14174-14178
- OREM, J.; *et al.* Tonic Activity in the Respiratory System in Wakefulness, NREM and REM Sleep. **Sleep**, v. 25, n. 5, p.488-496, 2002
- MCCARLEY, R.W. Neurobiology of REM sleep. In: MONTAGNA, P.; CHOKROVERTY, S. **Handbook of Clinical Neurology, Sleep Disorders, Part 1**, 3rd series, Amsterdam, The Netherlands, Elsevier B.V. 2011, Chapter 10, p.151-171
- REINOSO-SUÁREZ, F.; *et al.* Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. **Sleep Med Rev.** v.5, n.1, p.63-77, 2001

BROOKS, P.L.; PEEVER J.H. Glycinergic and GABA(A)-mediated inhibition of somatic motoneurons does not mediate rapid eye movement sleep motor atonia. **J Neurosci.** v.28, n.14, p.3535-45, 2008

KASTEN, M.; CHADE, A.; TANNER, C.M. Epidemiology of Parkinson's disease Parkinson's. In: Koller, WC.; Melamed, E. **Handbook of Clinical Neurology, Parkinson's Disease and Related Disorders Part I**, 3rd series, Amsterdam, The Netherlands, Elsevier B.V. 2011, Chapter 6, p.129-151

VAN DEN EEDEN, S.K.; *et al.* Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. **Am J Epidemiol.** v.157, p:1015–1022, 2003

BRAAK, H.; *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiol Aging.** v.24, n.2, p.197-211, 2003

FAHN, S.; JANKOVIC, J. Parkinsonism. Clinical features and differential diagnosis. In: FAHN, S.; JANKOVIC, J. **Principles and practice of movement disorders**, 1st Ed, Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier, 2007, Chapter 4, p.79-103

IRANZO, A. Parkinson's disease and sleepiness. **Sleep Med Clin** v.1, p.127-137, 2006

ONDO, W.G.; *et al.* Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. **Neurology.** v.57, p.1392-96, 2001

SHAHED. J; JANKOVIC J. Motor symptoms in Parkinson's disease In: Koller, WC.; Melamed, E. **Handbook of Clinical Neurology, Parkinson's Disease and Related Disorders Part I**, 3rd series, Amsterdam, The Netherlands, Elsevier B.V. 2011, Chapter 13, p.329-342

FAHN, S.; JANKOVIC, J.; HALLETT, M. Motor control Physiology of voluntary and involuntary movements, In: FAHN, S.; JANKOVIC, J.; HALLETT, M. **Principles and practice of movement disorders**, 2nd Ed, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011, p.37-54

TRENKWALDER, C. Parkinsonism. In KRYGER, M.H.; ROTH, T.; DEMENT, W.C. **Principles and Practice of Sleep Medicine**, 5th Ed, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, p.801-810

CHAUDHURI, K.R.; SCHAPIRA, A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. **Lancet Neurol.** v.8, p.464–474, 2009

VIDENOVIC, A.; COMELLA, C.L. Sleep disorders in Parkinson's disease. In: MONTAGNA, P.; CHOKROVERTY, S. **Handbook of Clinical Neurology, Sleep**

**Disorders, Part 2**, 3rd series, Amsterdam, The Netherlands, Elsevier B.V., 2011. P.997-1010

TANDBERG, E.; LARSEN, JP.; KARLSEN, K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v.13, p.895-9, 1998

MARTINEZ-MARTIN, P. *et al.* Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting: study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. **Movement Disorders**, v.22, p.1623-9, 2007

ARNULF, I.; LEU-SEMENESCU S. Sleepiness in Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v.15, p.S101-4, 2009, Supl 3

WETTER, T.C.; *et al.* Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. **Sleep**, v.23, n.3, p.361-7, 2000

GARCIA-BORREGUERO, D.; LARROSA, O.; BRAVO, M. Parkinson's disease and sleep. **Sleep Medicine Reviews**, v.7, n.2, p.115-29, 2003

AVORN, J.; *et al.* Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson's disease. **Archives Neurology**, v.62, p.1242-8, 2005

MICALLEF, J.; *et al.* Antiparkinsonian drug-induced sleepiness: a double-blind placebo-controlled study of L-dopa, bromocriptine and pramipexole in healthy subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.67, p.333-40, 2009

SCHENCK, C.H.; MAHOWALD, M.W. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in sleep. **Sleep**, v.25, p.120-38, 2002

ZANIGNI, S.; *et al.* REM behaviour disorder and neurodegenerative diseases. **Sleep Medicine**, v.12, p.S54-S58, 2011

SCHENCK, C.H.; BUNDLIE, S.R.; MAHOWALD, M.W. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with rapid eye movement sleep behavior disorder. **Neurology**, v.46, p.388-93, 1996

IRANZO, A.; SANTAMARIA, J.; TOLOSA, E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. **Sleep Medicine Reviews**, v.13, p.385-401, 2009

KUMAR S, BHATIA M, BEHARI M. Sleep Disorders in Parkinson's Disease. **Mov Disord**, v.17, n.4, p.775-81, 2002

GJERSTAD, M.D.; *et al.* Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.78, p.476-479, 2007

- SUZUKI, K.; *et al.* Sleep Disturbances Associated with Parkinson's Disease. **Parkinsons Dis**, DOI: 10.4061/2011/219056. 2011
- OHAYON, M.M. Epidemiology of Excessive Daytime Sleepiness. **Sleep Med Clin**, v.1, p.9–16, 2006
- ARNULF, I.; *et al.* Parkinson's disease and sleepiness: An integral part of PD. **Neurology**, v.58, p.1019-24, 2002
- ABBOT, R.D.; *et al.* Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson's disease. **Neurology**, v.65, p.1442-6, 2005
- HOBSON, D.; *et al.* Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson's Disease. A survey by the Canadian Movement Disorder Group. **JAMA**, v.287, p.455-63, 2002
- COMELLA, C.L. Sleep Disorders in Parkinson's Disease: An Overview. **Movement Disorders**, v.23, n.17, p.S367-73, 2007
- PARTINEN, M. Epidemiology of sleep disorders. In: MONTAGNA, P.; CHOKROVERTY, S. **Handbook of Clinical Neurology, Sleep Disorders, Part 1**, 3rd series, Amsterdam, The Netherlands, Elsevier B.V., 2011, Chapter 18, p: 275-313.
- ZOCCOLELLA, S.; *et al.* Sleep disorders and the natural history of Parkinson's disease. The contribution of epidemiological studies. **Sleep Medicine Reviews**, v.15, p.41-50, 2011
- COCHEN DE COCK, V.; *et al.* Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? **Sleep Med**, v.11, p.247–52, 2002
- JOHNS, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. **Sleep**, v.14, p.540–545, 1991
- HOGL, B.; *et al.* Scales to Assess Sleep Impairment in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. **Movement Disorders**, v.25, n.16, p.2704-16, 2010
- SANTAMARIA, J. How to evaluate excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. **Neurology**; v.63, p.S21–S23, 2004, Suppl 3
- LITTNER, M.R.; *et al.* Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. **Sleep**, v.28, p.113–121, 2005
- ARAND, D.; *et al.* The Clinical Use of the MSLT and MWT. **Sleep**, v.28, n.1, p.123-44, 2005
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual**. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005

- SULLIVAN, S.S.; KUSHIDA, C.A. Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test. **Chest**, v.134, p.854-861, 2008
- SINGH, M.; DRAKE, C.L.; ROTH, T.; The prevalence of multiple sleep-onset REM periods in a population-based sample. **Sleep**, v.29, p.890–895, 2006
- MIGNOT, E.; *et al.* Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults. **Brain**, v.129, p.1609 – 1623, 2006
- RYE, D.B.; *et al.* FAST TRACK: daytime sleepiness in Parkinson's disease. **J Sleep Res**, v.9, n.1, p.63-9, 2000
- BLIWISSE, D.L.; *et al.* Greater daytime sleepiness in subcortical stroke relative to Parkinson's disease and Alzheimer's disease. **J Geriatr Psychiatry Neurol**, v.15, n.2, p.61-7, 2002
- NOMURA, T.; *et al.* Visual hallucinations as REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.18, n.7, p.812-7, 2003
- RAZMY, A.; LANG, A.E.; SHAPIRO, C.M. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists. **Arch Neurol**, v.61, n.1, p.97-102, 2004
- STEVENS, S.; *et al.* Daytime sleepiness and alertness in patients with Parkinson disease. **Sleep**, v.27, n.5, p.967-72, 2004
- MÖLLER, J.C.; *et al.* Daytime sleep latency in medication-matched Parkinsonian patients with and without sudden onset of sleep. **Mov Disord**, v.20, n.12, p.1620-2, 2005
- KAYNAK, D.; *et al.* Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. **Eur J Neurol**, v.12, n.3, p.199-207, 2005
- SHPIRER, I.; *et al.* Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. **Mov Disord**, v.21, n.9, p.1432-8, 2006
- COMPTA, Y.; *et al.* Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. **Brain**, v.132, n.12, p.3308-17, 2009
- PORYAZOVA, R.; *et al.* Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: characteristics and determinants. **Eur Neurol**, v.63, n.3, p.129-35, 2010
- BUŠKOVÁ, J.; *et al.* Sleep disturbances in untreated Parkinson's disease. **J Neurol**, v.258, n.12, p.2254-9, 2011
- YONG, M.H.; *et al.* Case control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease. **PLoS One**, v.6, n.7, p.e22511, 2011
- ARNULF, I.; *et al.* Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical

- hypothesis. **Neurology**, v.55, n.2, p.281-8, 2000
- MÖLLER, J.C.; *et al.* Evaluation of sleep and driving performance in six patients with Parkinson's disease reporting sudden onset of sleep under dopaminergic medication: a pilot study. **Mov Disord**, v.17, n.3, p.474-81, 2002
- ROTH, T.; *et al.* Assessment of sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. **Sleep Med**, v.4, n.4, p.275-80, 2003
- MERINO-ANDREU, M.; *et al.* Unawareness of naps in Parkinson's disease and in disorders with excessive daytime sleepiness. **Neurology**, v.60, n.9, p.1553-4, 2003
- BAUMANN, C.; *et al.* Parkinsonism with excessive daytime sleepiness - a narcolepsy-like disorder? **J Neurol**, v.252, n.2, p.139-45, 2005
- ONDO, W.G.; *et al.* Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.76, n.12, p.1636-9, 2005
- MONACA, C.; *et al.* Vigilance troubles in Parkinson's disease: a subjective and objective polysomnographic study. **Sleep Med.**, v.7, n.5, p.448-5, 2006
- DUSEK, P.; *et al.* Effects of ropinirole prolonged-release on sleep disturbances and daytime sleepiness in Parkinson disease. **Clin Neuropharmacol**, v.33, n.4, p.186-90, 2010
- MÖLLER, J.C.; *et al.* Daytime sleep latency in medication-matched Parkinsonian patients with and without sudden onset of sleep. **Mov Disord**, v.20, n.12, p.1620-2, 2005
- ROTHMAN, S.M.; MATTSON, M.P. Sleep Disturbances in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. **Neuromolecular Med**, v.14, n.3, p.194-204, 2012
- GOETZ, C.G.; *et al.* Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. **Mov Disord**, v.19, n.9, p.1020-8, 2004
- FAHN, S.; ELTON, R.L.; UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. **Recent developments in Parkinsons disease**, vol 2. Florham Park, NJ. Macmillan Healthcare Information. 1987, p.153-163
- BERTOLAZI, A.N, *et al.* Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. **J Bras Pneumol**, v.35, n.9, p.877-83, 2009
- GOMES-OLIVEIRA, Marcio Henrique *et al.* Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. **Rev. Bras. Psiquiatr**, v.34, n.4, p.389-394. 2012

- IBER, C.; et al. The **AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events**. Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st Ed. Westchester, Illinois. American Academy of Sleep Medicine, 2007
- GJERSTAD, M.D.; *et al.* Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. **Neurology**, v.58, p.1544–6, 2002
- ARNULF, I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. **Sleep Med Rev**, v.9, n.3, p.185-200, 2005
- SCHULTE, E.C.; WINKELMANN, J. When Parkinson's disease patients go to sleep: specific sleep disturbances related to Parkinson's disease. **J Neurol**, v.258, p.S328–S335, 2011, Suppl 2
- DIEDERICH, N.J.; *et al.* Slow wave sleep and dopaminergic treatment in Parkinson's disease: a polysomnographic study. **Acta Neurol Scand**, v.120, p.308-313, 2009
- FERREIRA, J.J.; *et al.* Effect of ropinirole on sleep onset: a randomized, placebo-controlled study in healthy volunteers. **Neurology**, v.58, n.3, p.460-2, 2002
- MICALLEF, J.; *et al.* Antiparkinsonian drug-induced sleepiness: a double-blind placebo-controlled study of L-dopa, bromocriptine and pramipexole in healthy subjects. **Br J Clin Pharmacol**, v.67, n.3, p.333-40, 2009
- NORADINA, A.T.; *et al.* Sleep-disordered breathing in patients with Parkinson's disease. **Singapore Med J**, v.51, p.60–64, 2010
- JOHNS, M.W. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. **Sleep**, v.17, p.703-10, 1994
- PARKES, J.D.; *et al.* The clinical diagnosis of the narcoleptic syndrome. **J Sleep Res**, v.7, p.41–52, 1998
- JOHNS, M.W. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. **J Sleep Res**, v.9, p.5–11, 2000
- CHERVIN, R.D. The multiple sleep latency test and Epworth sleepiness scale in the assessment of daytime sleepiness. **J Sleep Res**, v.9, n.4, p.399-401, 2000
- KIRSCH, D.B.; CHERVIN, R.D. Assessment of daytime sleepiness. In: MONTAGNA, P.; CHOKROVERTY, S. **Handbook of Clinical Neurology, Sleep Disorders, Part 1**, 3rd series, Amsterdam, The Netherlands, Elsevier B.V., 2011, Chapter 3, p.45-54
- CHERVIN, R.D.; ALDRICH, M.S. The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. **Neurology**, v.52, p.125-31, 1999

- FONG, S.Y.; HO C.K.; WING, Y.K. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. **J Psychosom Res**, v.58, p.55-60, 2005
- BEISKE, K.K.; *et al.* Reliability and validity of a Norwegian version of the Epworth sleepiness scale. **Sleep Breath**, v.13, p.65-72, 2009
- OLSON, L.G.; COLE, M.F.; AMBROGETTI, A. Correlations among Epworth Sleepiness Scale scores, multiple sleep latency tests and psychological symptoms. **J Sleep Res**, v.7, p.248-53, 1998
- WEAVER, T.E.; *et al.* Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. **Sleep**, v.30, p.711-9, 2007
- JIMENEZ-CORREA, U.; *et al.* Correlations between subjective and objective features of nocturnal sleep and excessive diurnal sleepiness in patients with narcolepsy. **Arq Neuropsiquiatr**, v.67, p.995-1000, 2009
- BARNES, M.; *et al.* A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. **Am J Respir Crit Care Med**, v.165, p.773-80, 2002
- KOMADA, Y.; *et al.* Difference in the characteristics of subjective and objective sleepiness between narcolepsy and essential hypersomnia. **Psychiatry Clin Neurosci**, v.59, p.194-9, 2005
- BRAVO, M.L.; *et al.* Inflammatory proteins in patients with obstructive sleep apnea with and without daytime sleepiness. **Sleep Breath**, v.11, p.177-85, 2007
- AURORA, R.N.; *et al.* Correlating subjective and objective sleepiness: revisiting the association using survival analysis. **Sleep**, v.34, n.12, p.1707-14, 2011
- BONNET, M.H.; MOORE, S.E. The threshold of sleep: perception of sleep as a function of time asleep and auditory threshold. **Sleep**, v.5, n.3, p.267-76, 1982
- DIEDERICH, N.J.; *et al.* Progressive sleep 'destructuring' in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients. **Sleep Med**, v.6, n.4, p.313-8, 2005
- WETTER, T.C.; *et al.* Increased alpha activity in REM sleep in do novo patients with Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.16, p.928-33, 2001
- BRUNNER, D.P.; DIJK, D.J.; BORBELY, A.A. A quantitative analysis of phasic and tonic submental EMG activity in human sleep. **Physiol Behav**, v.48, p.741-748, 1990
- OKURA, K.; *et al.* Quantitative analysis of surface EMG activity of cranial and leg muscles across sleep stages in human. **Clin Neurophysiol**, v.117, n.2, p.269-78, 2006

BLIWISE, D.; *et al.* Facial muscle tonus during REM and NREM sleep.

**Psychophysiology**, v.11, p.497–508, 1974

TINGUELY, G.; *et al.* Non-rapid eye movement sleep with low muscle tone as a marker of rapid eye movement sleep regulation. **BMC Neurosci**, v.7, n.2, p.1-9, 2006

BLIWISE, D.L., *et al.* Inter-rater reliability for identification of REM sleep in Parkinson's disease. **Sleep**, v.23, n.5, p.671-6, 2000

VIDENOVIC, A.; GOLOMBEK, D. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. **Exp Neurol**, v.243, p.45-56, 2013

BONUCCELLI, U., *et al.* Diurnal motor variations to repeated doses of levodopa in Parkinson's disease. **Clin. Neuropharmacol**, v.23, p.28–33, 2000

THANNICKAL, T.C.; Lai Y.Y.; Siegel J.M. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. **Brain**, v.130, p.1586–1595, 2007

## APÊNDICE

## APÊNDICE A: DADOS GERAIS



SERVIÇO DE NEUROLOGIA  
Hospital das Clínicas - UFPE

**SONOLÊNCIA DIURNA E TIPO DE ENTRADA DE SONO EM PACIENTES  
PARKINSONIANOS**  
PACIENTE ( ) CONTROLE ( ) RG: \_\_\_\_\_

## 1. DADOS GERAIS

IDENTIFICAÇÃO	
Nome:	Idade:
Data de Nascimento: ___/___/19__	Sexo: ( ) Masc ( ) Fem
Escolaridade: ( ) _____ anos ( ) Analfabetos	
Informações obtidas: Paciente ( ) Parentes ( ) Cuidador ( )	

DADOS SOBRE A DOENÇA			
Tempo de doença: _____ anos		(Diagnosticado em: _____/_____)	
Sintomas:	( ) Tremor de repouso	( ) Rigidez	( ) Bradicinesia
	( ) Instabilidade postural	( ) Alt. comportamentais	( ) Dist. do sono

MEDICAÇÕES PARA DOENÇA DE PARKINSON		
<input type="checkbox"/> Levodopa _____mg/dia	<input type="checkbox"/> Amantadina ____mg/dia	<input type="checkbox"/> Pramiprexol _____g/dia
<input type="checkbox"/> Entacapone _____mg/dia	<input type="checkbox"/> Biperideno _____mg/dia	
<input type="checkbox"/> Outros:		
Dose Dopaminérgica Equivalente: _____ mg/dia		

MEDICAÇÕES NÃO-DOPAMINÉRGICAS

**APÊNDICE B: REGISTROS DO TESTE DAS MÚLTIPLAS LATÊNCIAS DE SONO**



**SERVIÇO DE NEUROLOGIA**  
**Hospital das Clínicas - UFPE**

<b>PACIENTE:</b> _____
<b>DATA:</b> _____

1° COCHILO Hora:	2° COCHILO Hora:	3° COCHILO Hora:	4° COCHILO Hora:	5° COCHILO Hora:
Dormiu? ( ) SIM ( ) NÃO				

**APÊNDICE C: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
PÓS-GRAUAÇÃO EM NEUROPSIAQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFPE**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, Marcelo Ataide de Lima, mestrando da Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, **convido-lhe** a participar da pesquisa de campo referente ao projeto intitulado **“SONOLÊNCIA DIURNA E TIPO DE ENTRADA EM SONO EM PACIENTES PARKINSONIANOS”**”.

**I- IDENTIFICAÇÃO: SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

<b>NOME DO PACIENTE:</b>			
<b>REGISTRO:</b>	<b>SEXO :</b> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	<b>NASCIMENTO:</b> __/__/19__	
<b>ENDEREÇO:</b>		<b>N:</b>	<b>APTO:</b>
<b>CIDADE:</b>	<b>CEP:</b>	<b>FONE:</b>	

<b>RESPONSÁVEL LEGAL:</b>			
<b>NATUREZA:</b>	<b>SEXO :</b> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	<b>NASCIMENTO:</b> __/__/19__	
<b>ENDEREÇO:</b>		<b>N:</b>	<b>APTO:</b>
<b>CIDADE:</b>	<b>CEP:</b>	<b>FONE:</b>	

---

## II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **SONOLÊNCIA DIURNA E TIPO DE ENTRADA EM SONO EM PACIENTES PARKINSONIANOS**

2. PESQUISADOR: Marcelo Ataide de Lima, médico e mestrando da Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO      **RISCO MÍNIMO X**       RISCO BAIXO      RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 01 ANO

---

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

### III.1- Justificativa

Avaliação dos distúrbios de sono em doenças neurodegenerativas, principalmente na Doença de Parkinson, vem ganhando destaque na literatura médica nas últimas décadas. Porém existem dados conflitantes quando se correlaciona variáveis, como estágio de gravidade dos sintomas parkinsonianos, sintomatologia depressiva, com a presença das alterações do sono.

Com isso várias escalas vêm sendo propostas com a finalidade de identificar de forma mais precoce os diferentes distúrbios de sono.

Além disso, o entendimento de uma melhor arquitetura do sono, através de estudos eletroencefalográficos e polissonográficos, em pacientes com Doença de Parkinson, pode levar um melhor entendimento dos distúrbios de sono

associados, bem como sua relação com outros achados clínicos presentes em pacientes parkinsonianos, principalmente no que diz respeito a duração e gravidade dos sintomas motores e das alterações cognitivas associadas

Em relação a presença de estudos envolvendo a população brasileira, os dados ainda são bastante escassos. Dessa forma se faz necessária avaliação das características do sono, o estudo de sua arquitetura de sono e a influência de fatores externos, em nossa população específica.

### **III.2- Objetivo**

Estudar as características da sonolência diurna e do tipo de entrada em sono em pacientes com Doença de Parkinson.

### **III.3- Procedimentos do Estudo**

Será realizado um estudo transversal nos pacientes do ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas (HC) – UFPE, Brasil. Todos os pacientes serão convidados a participar após leitura e assinatura do Termo de Consentimento de Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com a resolução CNS 196/96 do Ministério da Saúde, após aprovação pelo Comitê de Ética.

O estudo será realizado nas seguintes etapas:]

1. Consulta ao prontuário médico, para obtenção dados clínicos relacionados a:
2. Aplicação de questionário dirigido e escalas específicas nos pacientes com Doença de Parkinson e/ou cuidadores no ambulatório de neurologia do Hospital das Clínicas – UFPE, antes ou após suas consultas rotineiras, utilizando as salas dos consultórios, permitindo assim sigilo ao paciente e/ou cuidador,
3. Realização de estudos objetivos do sono:
  - b. Polissonografia noturna (utilizando o aparelho Modelo: ApneiaLink®)
  - c. Teste da Múltipla Latência do Sono (a ser realizado no dia seguinte da Polissonografia)

Tanto para realização da polissonografia quanto para o Teste de Latência Múltipla do Sono serão utilizados eletrodos de prata-cloreto de prata e solução condutora (gel) para fixação dos mesmos nos pontos anatômicos estabelecidos pela American Academy of Sleep Medicine. Tanto os eletrodos quanto a solução são os mesmos que são utilizados nos exames de rotina no laboratório de neurofisiologia do Hospital das Clínicas – UFPE

Serão incluídos os pacientes que preencherem os critérios clínicos para doença de Parkinson, segundo o *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria* e/ou *NINDS diagnostic criteria for Parkinson Disease*, acompanhados no ambulatório de neurologia do HC – UFPE..

Após revisão sistemática da literatura, foi definido para um tamanho de amostra, onde se deseja detectar um poder do teste de 80% e com um nível de significância de 5%, um total de 78 pacientes serão avaliados, sendo divididos igualmente entre o grupo controle e o grupo dos pacientes com Doença de Parkinson e, este último, divididos proporcionalmente com a gravidade dos sintomas motores. De acordo com o desenvolvimento do estudo, será avaliada a necessidade de incorporação de mais paciente para complementação da investigação.

### **III.4- Riscos e desconfortos**

Quanto aos riscos envolvidos na execução do projeto, poderíamos incluir o constrangimento em preencher o questionário específico e as escalas de sono (vide anexo) que será minimizado através da abordagem do paciente em consultório reservado localizado ambulatório de neurologia do Hospital das Clínicas – UFPE.

O incômodo referente à realização da Polissonografia e do Teste de Latência Múltipla do Sono também será minimizado, com a devida orientação sobre a realização do exame. Os riscos relacionados a realização do exame provavelmente serão restritos a uma leve dermatite tópica de contato, pelo uso da solução condutora, evento que é raramente observado durante os exames de rotina. Os pacientes e/ou cuidadores serão informados sobre a possibilidade de tal eventualidade e, caso ocorra, serão realizadas as medidas para minimizar ao máximo seus efeitos.

### **III.5- Benefícios**

No que diz respeito aos benefícios, a realização da aplicação das escalas específicas de sono bem como a realização de testes objetivos poderá identificar e, conseqüentemente, orientar a realização de terapêutica apropriada para os distúrbios de sono que venham a serem diagnosticados. Para todos os participantes será realizada uma palestra com os resultados finais. Aqueles que não forem de acordo para realização dos testes objetivos de sono, mesmo com indicação pela história clínica e sob as adequadas orientações, podem abandonar o tratamento a qualquer momento.

Os resultados obtidos a partir desse estudo ajudarão a definir o perfil de distúrbios do sono em nossa população bem como o entendimento e evolução dessa patologia na população com Doença de Parkinson.

---

#### **IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:**

##### **IV.1- ACESSO, A QUALQUER TEMPO, ÀS INFORMAÇÕES SOBRE PROCEDIMENTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS RELACIONADOS À PESQUISA, INCLUSIVE PARA EXCLARECER EVENTUAIS DÚVIDAS.**

É direito seu, a qualquer momento, buscar informações a respeito dos procedimentos experimentais, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive, para esclarecer quaisquer dúvidas que possam surgir no decorrer da pesquisa.

##### **IV.2- LIBERDADE DE RETIRAR SEU CONSENTIMENTO A QUALQUER MOMENTO E DE DEIXAR DE PARTICIPAR DO ESTUDO, SEM QUE ISTO TRAGA PREJUÍZO À CONTINUIDADE DA ASSISTÊNCIA.**

A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com esta Instituição, nem comprometerá a continuidade do seu atendimento. No entanto, em caso de você decidir retirar-se do estudo, deverá notificar ao profissional e/ou pesquisador que esteja atendendo-o.

##### **IV.3- SALVAGUARDA DA CONFIDENCIALIDADE, SIGILO E PRIVACIDADE.**

Algumas informações obtidas a partir de sua participação neste estudo não poderão ser mantidas estritamente confidenciais. Você não será identificado quando o material de seu registro for utilizado, seja para propósitos de publicação científica ou educativa. Ao assinar este consentimento informado, você autoriza as inspeções em seus registros.

#### **IV.4- DISPONIBILIDADE DE ACESSO AOS EXAMES UTILIZADOS NA PESQUISA.**

Você não terá nenhum gasto e também não receberá pagamento pela sua participação no estudo. As consultas relativas à pesquisa serão gratuitas. Você não receberá cobrança por nenhum tratamento e exame adicional ou qualquer outro procedimento feito durante o estudo. Para qualquer atendimento para manter ou restabelecer a saúde, durante as avaliações da pesquisa, o pesquisador prestará assistência mediante utilização dos serviços públicos de saúde.

---

#### **PARA OBTER INFORMAÇÕES ADICIONAIS**

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Caso você tenha mais perguntas sobre o estudo, por favor, entre em contato com o pesquisador Marcelo Ataíde de Lima, Av. Prof. Moraes Rego, s/n Cidade Universitária-Recife-PE. CEP: 50670-901, no telefone: (81) 88343316, email: marceloalima@ufpe.br ou para o COMITE DE ETICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS DO CENTRO DE SAÚDE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: 2126 8588

**VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

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

Recife, de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

---

Assinatura do pesquisador ( carimbo ou nome Legível)

---

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

---

Testemunha

---

Testemunha

## ANEXO

## ANEXO A: ATIVIDADE DE DOENÇA



SERVIÇO DE NEUROLOGIA  
Hospital das Clínicas - UFPE

<b>ESCALA MODIFICADA DE HOEN &amp; YAHR</b>	
Estágio 0	( ): Sem sinais de doença
Estágio 1	( ): Doença unilateral
Estágio 1,5	( ): Acometimento unilateral mais axial
Estágio 2	( ): Doença bilateral, sem comprometimento dos reflexos posturais
Estágio 2,5	( ): Doença bilateral leve, com recuperação nos testes de reflexos posturais
Estágio 3	( ): Doença bilateral de leve a moderada; há instabilidade postural; independente nas atividades da vida diária
Estágio 4	( ): Alto grau de incapacitação: ainda consegue andar ou ficar em pé sem auxílio
Estágio 5	( ): Confinado à cama ou à cadeira de rodas, a menos que ajudado

<b>UPDRS – III EXAME MOTOR</b>	
<b>1. Fala</b>	<input type="checkbox"/> 0= normal. <input type="checkbox"/> 1= perda discreta da expressão, volume ou dicção. <input type="checkbox"/> 2= comprometimento moderado. Arrastado, monótono mas compreensível. <input type="checkbox"/> 3= comprometimento grave, difícil de ser entendido. <input type="checkbox"/> 4= incompreensível.
<b>2. Expressão facial</b>	<input type="checkbox"/> 0= normal. <input type="checkbox"/> 1= hipomimia mínima. <input type="checkbox"/> 2= diminuição pequena, mas anormal, da expressão facial. <input type="checkbox"/> 3= hipomimia moderada, lábios caídos/afastados por algum tempo. <input type="checkbox"/> 4= fácies em máscara ou fixa, com perda grave ou total da expressão facial. Lábios afastados ¼ de polegada ou mais.
<b>3. Tremor de repouso</b>	<input type="checkbox"/> 0= ausente. <input type="checkbox"/> 1= presente mas infrequente ou leve. <input type="checkbox"/> 2= persistente mas de pouca amplitude, ou moderado em amplitude mas presente de maneira intermitente. <input type="checkbox"/> 3= moderado em amplitude mas presente a maior parte do tempo. <input type="checkbox"/> 4= com grande amplitude e presente a maior parte do tempo.
<b>4. Tremor postural ou de ação nas mãos</b>	<input type="checkbox"/> 0= ausente <input type="checkbox"/> 1= leve, presente com a ação. <input type="checkbox"/> 2= moderado em amplitude, presente com a ação. <input type="checkbox"/> 3= moderado em amplitude tanto na ação quanto mantendo a postura. <input type="checkbox"/> 4= grande amplitude, interferindo com a alimentação.
<b>5. Rigidez</b> (movimento passivo das grandes articulações, com paciente sentado e relaxado, ignorar roda denteada)	<input type="checkbox"/> 0= ausente <input type="checkbox"/> 1= pequena ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho de outros. <input type="checkbox"/> 2= leve e moderado. <input type="checkbox"/> 3= marcante, mas pode realizar o movimento completo da articulação. <input type="checkbox"/> 4= grave e o movimento completo da articulação só ocorre com grande dificuldade.
<b>6. Bater dedos continuamente</b>	(polegar no indicador em seqüências rápidas com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez.)

<p>( ) 0= normal</p> <p>( ) 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.</p> <p>( ) 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.</p> <p>( ) 3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.</p> <p>( ) 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.</p>
<p><b>7. Movimentos das mãos</b> (abrir e fechar as mãos em movimentos rápidos e sucessivos e com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez).</p> <p>( ) 0= normal</p> <p>( ) 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.</p> <p>( ) 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.</p> <p>( ) 3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.</p> <p>( ) 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.</p>
<p><b>8. Movimentos rápidos alternados das mãos</b> (pronação e supinação das mãos, horizontal ou verticalmente, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente).</p> <p>( ) 0= normal</p> <p>( ) 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.</p> <p>( ) 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.</p> <p>( ) 3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.</p> <p>( ) 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo</p>
<p><b>9. Agilidade da perna</b> (bater o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna, a amplitude do movimento deve ser de cerca de 3 polegadas/ <math>\pm 7,5</math> cm).</p> <p>( ) 0= normal</p> <p>( ) 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.</p> <p>( ) 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.</p> <p>( ) 3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.</p> <p>( ) 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.</p>
<p><b>10. Levantar da cadeira</b> (de espaldo reto, madeira ou ferro, com braços cruzados em frente ao peito).</p>

<p>( ) 0= normal</p> <p>( ) 1= lento ou pode precisar de mais de uma tentativa</p> <p>( ) 2= levanta-se apoiando nos braços da cadeira.</p> <p>( ) 3= tende a cair para trás, pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue levantar</p> <p>( ) 4= incapaz de levantar-se sem ajuda</p>
<p><b>11.Postura</b></p> <p>( ) 0= normal em posição ereta.</p> <p>( ) 1= não bem ereto, levemente curvado para frente, pode ser normal para pessoas mais velhas.</p> <p>( ) 2= moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados.</p> <p>( ) 3= acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados.</p> <p>( ) 4= bem fletido com anormalidade acentuada da postura.</p>
<p><b>12.Marcha</b></p> <p>( ) 0= normal</p> <p>( ) 1= anda lentamente, pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão.</p> <p>( ) 2= anda com dificuldade, mas precisa de pouca ajuda ou nenhuma, pode apresentar alguma festinação, passos curtos, ou propulsão.</p> <p>( ) 3= comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda.</p> <p>( ) 4= não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda</p>
<p><b>13.Estabilidade postural</b> (respostas ao deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com paciente ereto, de olhos abertos, pés separados, informado a respeito do teste)</p> <p>( ) 0= normal</p> <p>( ) 1= retropulsão, mas se recupera sem ajuda.</p> <p>( ) 2= ausência de respostas posturais, cairia se não fosse auxiliado pelo examinador.</p> <p>( ) 3= muito instável, perde o equilíbrio espontaneamente.</p> <p>( ) 4= incapaz de ficar ereto sem ajuda.</p>
<p><b>14.Bradicinesia e hipocinesia corporal</b> (combinação de hesitação, diminuição do balançar dos braços, pobreza e pequena amplitude de movimentos em geral)</p> <p>( ) 0= nenhum.</p> <p>( ) 1= lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas. Possível redução na amplitude.</p> <p>( ) 2= movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimento e um certo grau de lentidão.</p> <p>( ) 3= lentidão moderada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.</p>

( ) 4= lentidão acentuada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.
---

<b>TOTAL:</b> _____
---------------------

**ANEXO B: ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH**

SERVIÇO DE NEUROLOGIA  
Hospital das Clínicas - UFPE

**ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH**

Qual possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?

Situações	Chance de cochilar - 0 a 3
1. Sentado e lendo	
2. Vendo televisão	
3. Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, teatro, igreja	
4. Como passageiro de carro, trem ou metro andando por 1 hora sem parar	
5. Deitado para descansar a tarde	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado após uma refeição sem álcool	
8. No carro parado por alguns minutos no durante trânsito	
<b>Total</b>	

- 0 - nenhuma chance de cochilar
- 1 - pequena chance de cochilar
- 2 - moderada chance de cochilar
- 3 - alta chance de cochilar

## ANEXO C: INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK



SERVIÇO DE NEUROLOGIA  
Hospital das Clínicas - UFPE

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK	
Instruções	ESCORE:
<p>Neste questionário existem grupos de afirmações. Por favor, leia cuidadosamente cada uma delas. A seguir, selecione a afirmação, em cada grupo, que melhor descreve como se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um "X" ao lado do número em afirmação selecionada. Se escolher dentro de cada grupo várias afirmações, faça um "X" em cada uma delas. Certifique-se que leu todas as afirmações de cada grupo antes de fazer a sua escolha.</p>	
<p>1.  <input type="checkbox"/> 0 Não me sinto triste.  <input type="checkbox"/> 1 Sinto-me triste.  <input type="checkbox"/> 2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo evitá-lo.  <input type="checkbox"/> 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p>	<p>6.  <input type="checkbox"/> 0 Não me sinto que esteja a ser punido(a).  <input type="checkbox"/> 1 Sinto que posso ser punido(a).  <input type="checkbox"/> 2 Sinto que mereço ser punido(a).  <input type="checkbox"/> 3 Sinto que estou a ser punido(a).</p>
<p>2.  <input type="checkbox"/> 0 Não estou particularmente desencorajado(a) em relação ao futuro.  <input type="checkbox"/> 1 Sinto-me desencorajado(a) em relação ao futuro.  <input type="checkbox"/> 2 Sinto que não tenho nada a esperar.  <input type="checkbox"/> 3 Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.</p>	<p>7.  <input type="checkbox"/> 0 Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a).  <input type="checkbox"/> 1 Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a).  <input type="checkbox"/> 2 Sinto-me desgostoso(a) comigo mesmo(a).  <input type="checkbox"/> 3 Eu odeio-me.</p>
3.	8.

<p>( ) <b>0</b> Não me sinto fracassado(a).  ( ) <b>1</b> Sinto que falhei mais do que um indivíduo médio.  ( ) <b>2</b> Quando analiso a minha vida passada, tudo o que vejo é uma quantidade de fracassos.  ( ) <b>3</b> Sinto que sou um completo fracasso.</p>	<p>( ) <b>0</b> Não me sinto que seja pior que qualquer outra pessoa.  ( ) <b>1</b> Critico-me pelas minhas fraquezas ou erros.  ( ) <b>2</b> Culpo-me constantemente pelas minhas faltas.  ( ) <b>3</b> Culpo-me de todas as coisas más que acontecem.</p>
<p>4.  ( ) <b>0</b> Eu tenho tanta satisfação nas coisas, como antes.  ( ) <b>1</b> Não tenho satisfações com as coisas, como costumava ter.  ( ) <b>2</b> Não consigo sentir verdadeira satisfação com alguma coisa.  ( ) <b>3</b> Estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo.</p>	<p>9.  ( ) <b>0</b> Não tenho qualquer ideia de me matar.  ( ) <b>1</b> Tenho ideias de me matar, mas não sou capaz de as concretizar.  ( ) <b>2</b> Gostaria de me matar.  ( ) <b>3</b> Matar-me-ia se tivesse uma oportunidade.</p>
<p>5.  ( ) <b>0</b> Não me sinto particularmente culpado(a).  ( ) <b>1</b> Sinto-me culpado(a) grande parte do tempo.  ( ) <b>2</b> Sinto-me bastante culpado(a) a maior parte do tempo.  ( ) <b>3</b> Sinto-me culpado(a) durante o tempo todo.</p>	<p>10.  ( ) <b>0</b> Não costumo chorar mais do que o habitual.  ( ) <b>1</b> Choro mais agora do que costumava fazer.  ( ) <b>2</b> Atualmente, choro o tempo todo.  ( ) <b>3</b> Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, ainda que queira.</p>
<p>11.  ( ) <b>0</b> Não me irrita mais do que costumava.  ( ) <b>1</b> Fico aborrecido(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.  ( ) <b>2</b> Atualmente, sinto-me permanentemente irritado(a).  ( ) <b>3</b> Já não consigo ficar</p>	<p>17.  ( ) <b>0</b> Não fico mais cansado(a) do que o habitual.  ( ) <b>1</b> Fico cansado(a) com mais dificuldade do que antes.  ( ) <b>2</b> Fico cansado(a) ao fazer quase tudo.  ( ) <b>3</b> Estou demasiado cansado(a) para fazer qualquer coisa.</p>

<p>irritado(a) com as coisas que antes me irritavam.</p>	
<p>12.  <input type="checkbox"/> <b>0</b> Não perdi o interesse nas outras pessoas.  <input type="checkbox"/> <b>1</b> Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.  <input type="checkbox"/> <b>2</b> Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.  <input type="checkbox"/> <b>3</b> Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.</p>	<p>18.  <input type="checkbox"/> <b>0</b> O meu apetite é o mesmo de sempre.  <input type="checkbox"/> <b>1</b> Não tenho tanto apetite como costumava ter.  <input type="checkbox"/> <b>2</b> O meu apetite, agora, está muito pior.  <input type="checkbox"/> <b>3</b> Perdi completamente o apetite.</p>
<p>13.  <input type="checkbox"/> <b>0</b> Tomo decisões como antes.  <input type="checkbox"/> <b>1</b> Adio as minhas decisões mais do que costumava.  <input type="checkbox"/> <b>2</b> Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.  <input type="checkbox"/> <b>3</b> Já não consigo tomar qualquer decisão.</p>	<p>19.  <input type="checkbox"/> <b>0</b> Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.  <input type="checkbox"/> <b>1</b> Perdi mais de 2,5 kg.  <input type="checkbox"/> <b>2</b> Perdi mais de 5 kg.  <input type="checkbox"/> <b>3</b> Perdi mais de 7,5 kg.</p>
<p>14.  <input type="checkbox"/> <b>0</b> Não sinto que a minha aparência seja pior do que costumava ser.  <input type="checkbox"/> <b>1</b> Preocupo-me porque estou a parecer velho(a) ou nada atraente.  <input type="checkbox"/> <b>2</b> Sinto que há mudanças permanentes na minha aparência que me tornam nada atraente.  <input type="checkbox"/> <b>3</b> Considero-me feio(a).</p>	<p>Estou propositadamente a tentar perder peso, comendo menos.  <input type="checkbox"/> Sim                      <input type="checkbox"/> Não</p>
<p>15.  <input type="checkbox"/> <b>0</b> Não sou capaz de trabalhar tão bem como antes.  <input type="checkbox"/> <b>1</b> Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.  <input type="checkbox"/> <b>2</b> Tenho que me forçar muito para fazer qualquer coisa.  <input type="checkbox"/> <b>3</b> Não consigo fazer nenhum</p>	<p>20.  <input type="checkbox"/> <b>0</b> A minha saúde não me preocupa mais do que o habitual.  <input type="checkbox"/> <b>1</b> Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições, má disposição do estômago, ou prisão de ventre.  <input type="checkbox"/> <b>2</b> Estou muito preocupado(a)</p>

trabalho.	com problemas físicos e torna-se difícil pensar em outra coisa. ( ) <b>3</b> Estou tão preocupado(a) com os meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa
<p>16.</p> <p>( ) <b>0</b> Durmo tão bem como habitualmente.</p> <p>( ) <b>1</b> Não durmo tão bem como costumava.</p> <p>( ) <b>2</b> Acordo 1 ou 2 horas antes que o habitual e tenho dificuldade em voltar a adormecer.</p> <p>( ) <b>3</b> Acordo várias vezes mais cedo do que costumava e não consigo dormir.</p>	<p>21.</p> <p>( ) <b>0</b> Não tenho observado qualquer alteração recente no meu interesse sexual.</p> <p>( ) <b>1</b> Estou menos interessado(a) na vida sexual do que costumava.</p> <p>( ) <b>2</b> Sinto-me, atualmente, muito menos interessado(a) pela vida sexual.</p> <p>( ) <b>3</b> Perdi completamente o interesse na vida sexual.</p>