

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CAMILA ANDRADE MENDES MEDEIROS

**EFEITO DA MELATONINA SOBRE O SONO E A FUNÇÃO MOTORA
NA DOENÇA DE PARKINSON: UM ESTUDO RANDOMIZADO,
DUPLO CEGO E CONTROLADO COM PLACEBO**

FORTALEZA

2005

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

CAMILA ANDRADE MENDES MEDEIROS

**EFEITO DA MELATONINA SOBRE O SONO E A FUNÇÃO MOTORA
NA DOENÇA DE PARKINSON: UM ESTUDO RANDOMIZADO,
DUPLO CEGO E CONTROLADO COM PLACEBO**

Dissertação submetida ao Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas área de concentração: Farmácia Clínica, do Departamento de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre.

Orientadora: DRA. VERALICE MEIRELES SALES DE BRUIN

FORTALEZA

2005

M438e Medeiros, Camila Andrade Mendes

Efeito da Melatonina sobre o Sono e a Função Motora na Doença de Parkinson: Um Estudo Randomizado, Duplo-cego e Controlado com Placebo / Camila Andrade Mendes Medeiros. – Fortaleza, 2005.

105f.

Orientadora: Profa. Dra Veralice Meireles Sales de Bruin.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.

Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem.

1. Doença de Parkinson. 2. Melatonina. 3. Sono.

4. Discinesias. 5. Ritmo Circadiano. I. Título.

CDD 616.833

CAMILA ANDRADE MENDES MEDEIROS

EFEITO DA MELATONINA SOBRE O SONO E A FUNÇÃO MOTORA NA DOENÇA DE PARKINSON: UM ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO E CONTROLADO COM PLACEBO.

Dissertação submetida ao Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas área de concentração: Farmácia Clínica, do Departamento de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

DRA. VERALICE MEIRELES SALES DE BRUIN (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

DR. PEDRO FELIPE CARVALHEDO DE BRUIN
Universidade Federal do Ceará

DRA. GEANNE MATOS DE ANDRADE CUNHA
Universidade Federal do Ceará

A Deus,

Razão da minha existência e fonte eterna de paz, amor e esperança.

Ao meu filho,

Leonardo, meu bem maior e estímulo de luta.

Ao meu esposo,

Rodrigo que faz parte dos melhores momentos da minha vida.

Aos meus pais,

Benedito e Maria José , que são fontes de amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Veralice Meireles Sales de Bruin pela sua dedicação e valiosa orientação na realização desse trabalho.

Ao Prof. Pedro Felipe Carvalhede de Bruin pelo inestimável apoio na realização dos exames de polissonografia.

À coordenadora do curso, Profa. Alice, pela sua dedicação na condução do mesmo.

À Profa. Helena Lutécia, pela sua determinação na criação do Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas.

Às acadêmicas do Curso de Medicina, Livia Ariane Lemos e Maria Cecília Magalhães, pela colaboração na realização deste trabalho.

Ao Prof. Said Gonçalves da C. Fonseca, pela manipulação do placebo e guarda dos códigos de identificação dos medicamentos utilizados no estudo.

Aos pacientes do Ambulatório de Distúrbios do Movimento que participaram do estudo, pela compreensão sobre a importância de estudos clínicos e compromisso demonstrado.

À FUNCAP- Fundação Cearense de Amparo à Pesquisa, pelo apoio financeiro.

Aos colegas do Curso de Mestrado, pelo companheirismo e amizade demonstrados.

À secretária Raimundinha, pela amizade e eficiência no atendimento.

À minha família pelo incentivo, dedicação e compreensão em todas as etapas desse mestrado.

RESUMO

Distúrbios do sono são comuns na doença de Parkinson (DP) e estão associados a piora da qualidade de vida nesses pacientes. Os sintomas mais frequentemente relatados são a dificuldade de iniciar e de manter o sono, sonolência excessiva diurna e parassonia. A melatonina tem mostrado melhorar o sono em diversas condições clínicas. O principal objetivo desse estudo foi avaliar o uso da melatonina na dose de 3mg, durante quatro semanas, no sono e na função motora em pacientes com DP. O estudo foi randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e paralelo. A amostra final foi composta de dezoito pacientes, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico da DP (Hoehn e Yahr I a III). Os pacientes foram avaliados antes e após o tratamento pelo Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP), Escala de Sonolência de Epworth (ESE), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) partes II, III e IV e através de polissonografia. O tratamento com a melatonina não influenciou a avaliação do desempenho motor conforme o paciente (UPDRS II, $p=0,58$) ou conforme o examinador (UPDRS III, $p=0,94$), após quatro semanas. Também não houve diferença quanto as complicações motoras (UPDRS IV, $p=0,897$). Após o tratamento, nenhuma diferença significativa foi observada em relação ao estado de sonolência diurna conforme avaliado pela ESE ($p=0,84$). As medidas de sono avaliadas através de polissonografia também não foram modificadas pelo tratamento com melatonina. Os pacientes tratados com melatonina apresentaram melhora da qualidade do sono avaliada pelo IQSP ($p=0,03$). Em conclusão, a melatonina na dose de 3mg, administrada 1 hora antes de deitar, melhora a qualidade do sono em pacientes com DP e não se associa a piora da função motora nesses pacientes.

Palavras-chave: Melatonina; Parkinson; sono; discinesias; ritmo circadiano.

ABSTRACT

Sleep disturbances are common in Parkinson's disease (PD) and are associated with worse quality of life in those patients. Insomnia described as difficulty initiating and maintaining sleep, excessive daytime sleepiness and abnormal behavior during sleep are some of the most frequently described symptoms. Melatonin has been shown to improve sleep in many other clinical conditions. The main objective of this study was to evaluate the effect of four weeks melatonin administration, 3 mg one hour before bedtime, on sleep and motor disability in PD. This was a randomized, double blind placebo controlled study. We have studied 18 patients of either gender with a clinical diagnosis of PD (Hoehn and Yahr I to III). Patients were evaluated before and after treatment with the Pittsburgh sleep quality index questionnaire (PSQI), with the Epworth sleepiness scale (ESS) with the Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) and with all night polysomnography. Melatonin treatment did not influence motor disability as informed by the patient (UPDRS II, $p=0,58$) or by the examiner (UPDRS III, $p=0,94$). Also, complications related to treatment were not different after melatonin administration (UPDRS IV, $p=0,897$). Excessive daytime sleepiness as evaluated by the ESS was not modified by melatonin treatment ($p=0,84$). Sleep measures evaluated by polysomnography were also not altered by melatonin treatment. Patients treated with melatonin showed improvement in sleep measures as evaluated by the PSQI (ANCOVA, $p=0,03$). In summary, 3 mg of melatonin, one hour before bedtime significantly improved quality of sleep and was not associated with worsening of motor disability in PD.

Keywords: Melatonin; Parkinson; sleep; dyskinesia; circadian rhythm.

LISTA DE ABREVIATURAS

DP	Doença de Parkinson
MAO	Monoamino-Oxidase
COMT	Catecol-Orto-Metiltransferase
ADs	Agonistas Dopaminérgicos
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
REM	Movimentos oculares rápidos
RC	Ritmo Circadiano
NSQ	Núcleo Supraquiasmático
NAT	N-Acetiltransferase
FCE	Fluido Cerebroespinal
UPDRS	Unified Parkinson`s Disease Rating Scale
IQSP	Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh
ESE	Escala de Sonolência de Epworth
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
EEG	Eletroencefalograma
SAHSO	Síndrome da Apnéia Hipopnéia Obstrutiva do sono

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 Histórico da Doença de Parkinson	9
1.2 Epidemiologia	10
1.3 Fisiopatologia	10
1.4 Quadro Clínico	11
1.5 Tratamento	13
1.5.1 Tratamento de complicações motoras e discinesias.....	16
1.5.1.1 Deterioração de final de dose ou “wearing-off”.....	16
1.5.1.2 Fenômeno “on-off”.....	16
1.5.1.3 Outras flutuações.....	17
1.5.1.4 Discinesias.....	17
1.6 Alterações do Sono na Doença de Parkinson	19
1.7 Ritmo Circadiano	20
1.8 Melatonina	21
1.8.1 Síntese e secreção.....	21
1.8.2 Distribuição e metabolismo da melatonina.....	22
1.8.3 Variações nos níveis da melatonina.....	22
1.8.4 Papel fisiológico da melatonina.....	23
1.8.4.1 Melatonina e sono.....	23
1.8.4.2 Propriedades antioxidantes.....	25
1.8.4.3 Receptores da melatonina.....	26
1.8.5 Toxicidade e reações adversas.....	26
2 JUSTIFICATIVA	28
3 OBJETIVOS	29
3.1 Objetivos Gerais	29
3.2 Objetivos Específicos	29
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
4.1 Delineamento do Estudo	30
4.2 Local do Estudo	30
4.3 Descrição da Amostra	30
4.4 Critérios de Inclusão	31

4.5 Critérios de Exclusão.....	31
4.6 Aspecto Ético e Consentimento Livre Esclarecido.....	31
4.7 Randomização do Estudo.....	32
4.8 Medicamentos Utilizados.....	32
4.9 Instrumentos de Avaliação.....	32
4.9.1 Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS)	33
4.9.2 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP).....	33
4.9.3 Escala de Sonolência de Epworth (ESE).....	33
4.9.4 Polissonografia.....	34
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
6 RESULTADOS.....	36
6.1 Características Gerais dos Pacientes.....	36
6.2 Características dos Pacientes segundo o Grupo de Tratamento.....	42
6.3 Desempenho e Flutuações Motoras.....	45
6.4 Grau de Sonolência Diurna e Qualidade do Sono.....	46
6.5 Avaliação Polissonográfica.....	47
7 DISCUSSÃO.....	48
8 CONCLUSÃO.....	56
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
ANEXOS.....	70

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico da Doença de Parkinson

A primeira descrição da doença de Parkinson (DP) foi em 1817, quando James Parkinson, médico inglês e membro do Colégio Real de Cirurgiões, publicou, aos 62 anos de idade, a monografia “An Essay on the Shaking Palsy” que descrevia as principais características da doença, denominada como paralisia agitante. A enfermidade foi caracterizada pela diminuição da força muscular, tremor, tendência à inclinação do tronco para frente e alteração da marcha (festinação) (PARKINSON, 1817).

Mais tarde, o neurologista francês Jean Martin Charcot, propôs a denominação de DP em homenagem a James Parkinson e descreveu duas formas polares da doença: a “tremulante” e a “rígido-acinética” e relatou a disautonomia e as alterações secundárias ao quadro neurológico, como a micrografia e a disartria. Esse autor discordou de Parkinson quanto à presença de paralisia, como foi denominada primordialmente e quanto à ausência de acometimento cortical superior. Foi também, o primeiro a propor, em 1877, o tratamento da doença com hiosciamina, uma substância de efeito anticolinérgico (TEIVE, 1998).

Em 1895, Brissaud relatou que a lesão da substância negra no tronco cerebral poderia ser a base anatômica da moléstia (PENNEY; YOUNG, 1983).

Em 1913, Lewy descreveu a presença de inclusões eosinofílicas em neurônios nigrais de pacientes com DP. Essas inclusões, denominadas de corpos de Lewy, são consideradas marcadores histopatológicos da doença, apesar de não serem exclusivas da DP (COHN; PERLMAN; LEWY, 1988).

Posteriormente, foi descrita na DP uma redução dos níveis de dopamina nos gânglios de base (putâmen e núcleo caudado). A partir de então, vários estudos foram realizados para o tratamento da doença utilizando a reposição de dopamina (EHRINGER; HORNKIEWICZ, 1967).

Apenas no final da década de 60, observou-se um progresso real da terapia, quando Birkmayer e Cotzias, de modo independente, sugeriram a introdução da L- hidroxifenilalanina (levodopa), droga precursora da dopamina, no tratamento da DP.

1.2 Epidemiologia

A DP é uma afecção bastante comum no idoso e sua prevalência aumenta com a idade, acometendo em torno de 85-187 indivíduos por 100.000 habitantes. A maioria dos casos se manifesta entre 50-70 anos de idade (MENESES; TEIVE, 1996). No entanto, embora comparativamente raro, pacientes com idade inferior a 40 anos podem ser acometidos, no qual se fala em parkinsonismo de início precoce. O parkinsonismo juvenil é extremamente raro e ocorre antes dos 21 anos de idade.

1.3 Fisiopatologia

O diagnóstico da DP é clínico e deve ser corroborado pela melhora dos sintomas após o uso da Levodopa. O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras síndromes parkinsonianas que podem ser causadas por diversas outras doenças como a paralisia supranuclear progressiva (BRUIN; LEES, 1993; DANIEL; BRUIN; LEES, 1995), atrofia multisistêmica (COLOSIMO *et al.*, 1995) e demência dos corpúsculos de Lewy (BRUIN; LEES; DANIEL, 1992). Critérios clínicos predefinidos são utilizados para estabelecer o diagnóstico provável de DP.

Do ponto de vista patológico, a alteração fundamental é a perda das células da substância negra produtoras de dopamina (CARLSON; FORNSTEDT, 1991) e a presença de corpos de Lewy, que são inclusões eosinofílicas constituídas por várias estruturas de natureza protéica encontradas em áreas de degeneração celular. Essas inclusões podem ser encontradas em outras doenças degenerativas (FORNO, 1996).

A etiologia da DP é desconhecida, mas diversas hipóteses têm sido propostas. A ação de neurotoxinas ambientais, a produção de radicais livres, as anormalidades mitocondriais e a predisposição genética são algumas delas.

Os portadores de DP são clinicamente heterogêneos. A evolução, gravidade da doença, a resposta terapêutica à levodopa e o aparecimento de manifestações como discinesias, flutuações motoras, depressão e/ou demência ocorrem de forma variável. Os fatores que determinam o aparecimento dessas manifestações não são totalmente compreendidos (CHASE, 1998). Os pacientes, universalmente, declaram que têm dias bons e dias ruins sem que se compreenda o que determina essas variações. Influências neuroquímicas adrenérgicas,

serotonérgicas ou outras podem ter importante papel secundário ou de modulação na função dopaminérgica na DP (BECKER *et al.*, 1997).

1.4 Quadro clínico

As principais manifestações da DP são tremor, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural.

O tremor é o sintoma mais freqüente e embora não seja o mais incapacitante, para a maioria dos pacientes, é o principal motivo que os leva a procurar ajuda médica. Caracteristicamente, ele é rítmico e relativamente lento (4-6 ciclos por segundo), quando comparado a outros tipos de tremor. O mais típico é aquele observado durante o repouso, diminuindo ou desaparecendo quando se inicia o movimento e em situações de relaxamento ou sono. Situações de estresse emocional ou a sensação de ser observado aumentam sensivelmente a intensidade do tremor (ANDRADE, 1994). Comumente, no início da doença, o tremor ocorre assimetricamente, acometendo a extremidade de um dos membros superiores, estendendo-se para a extremidade inferior ipsilateral ou a extremidade superior contralateral antes de tornar-se generalizado. Após algum tempo, pode-se observar comprometimento do segmento cefálico, manifestando-se principalmente através do “bater de dentes”.

A bradicinesia é uma diminuição da velocidade dos movimentos, especialmente os automáticos, e constitui a principal alteração motora que diferencia o parkinsonismo de outras patologias (MENESES; TEIVE, 1996).

Os pacientes com DP apresentam hipomímia ou amímia, sendo a fâcies inexpressiva ou em máscara, com uma redução do piscar de olhos e lábios entreabertos. Pode ocorrer ainda alteração na escrita (micrografia) e na fala (monótona e sem modulação) (SANVITO, 1997).

A bradicinesia de tronco resulta em lentidão ou dificuldade para levantar-se de uma cadeira, virar-se na cama ou caminhar. A marcha pode limitar-se a passos curtos e arrastados e sem os movimentos associados dos braços.

Com o avançar da doença, os pacientes podem apresentar falta de rotação do tronco ao virar-se (giro em bloco), marcha propulsiva com passos curtos como que caindo para frente (festinação) e incapacidade transitória de mover-se, manifestando-se tipicamente quando o indivíduo anda em lugares estreitos ou em meio a muitas pessoas (congelamento).

A rigidez, sintoma clássico da DP, é caracterizada pelo enrijecimento dos músculos, sobretudo, nas articulações. Quando determinado membro é deslocado passivamente pelo examinador, em movimentos de flexão e extensão do antebraço ou de pronação e supinação do punho, pode-se observar o sinal da roda dentada, que são curtos períodos de liberação rítmicos e intermitentes do tônus. Em alguns pacientes, a rigidez conduz à sensação de dor, especialmente, nos braços e ombros.

A instabilidade postural é decorrente da perda de reflexos posturais. Os pacientes assumem uma postura muito característica com a cabeça em ligeira flexão, tronco inclinado para frente, flexão moderada da perna sobre a coxa e do antebraço sobre o braço. Os pacientes com desequilíbrio postural, geralmente têm maior morbidade e apresentam rápida progressão da doença (SANVITO, 1997).

Os sinais e sintomas de natureza motora são os mais comuns e podem acompanhar-se em graus variáveis de outras alterações, tais como, disfunções autonômicas, depressão, disfunção cognitiva, redução da libido e distúrbios do sono (BARBOSA; LIMONGI; CUMMINGS, 1997).

Disfunções autonômicas na DP têm sido reconhecidas desde 1817 (PARKINSON, 1817). As manifestações destas disfunções incluem sintomas gastrintestinais (desordem de salivação, disfagia, constipação), cardiovasculares (hipotensão ortostática, edema), urogenitais e termorregulatórios (sudorese profusa e seborréia na face e couro cabeludo) (SIDDIQUI *et al.*, 2002). O acúmulo de secreção bucal e o extravasamento desta pelos cantos da boca é comum em pacientes com DP e gera grande constrangimento social entre os mesmos. Porém, este excesso de saliva é decorrente do prejuízo do reflexo de deglutição e não da produção excessiva de secreção (SIDDIQUI *et al.*, 2002). A presença de seborréia na face, especialmente na linha média e entre as sobrancelhas, e no couro cabeludo, é comum e pode manifestar-se na forma de dermatite seborréica, transtorno apresentado em grau variável por muitos pacientes.

A depressão é um sintoma freqüente, acometendo 40-50% dos pacientes parkinsonianos e pode ocorrer antes mesmo do aparecimento de outras manifestações. Pacientes com DP costumam apresentar depressão mais freqüentemente que a população em geral e isso pode estar relacionado com a redução dos níveis de dopamina e/ou serotonina.

Disfunção cognitiva pode ocorrer em 20 a 30% dos pacientes, especialmente naqueles acima de 70 anos de idade e com a doença em estágio mais avançado (PIROZOLLO *et al.*, 1993). Observam-se transtornos da memória, geralmente na forma de esquecimentos momentâneos. Em alguns casos, o raciocínio torna-se lento e pode haver dificuldade de

realizar atividades que requerem orientação espacial e cálculos. Na maioria dos casos, a função intelectual e a capacidade de julgamento estão preservadas na DP. Vale ressaltar que algumas vezes, a medicação antiparkinsoniana pode contribuir para o aparecimento dessas alterações mentais.

São ainda descritos fadiga, perda de peso e alguns sintomas sensoriais como parestesias, dores, disfunção visual, olfativa e vestibular (MENESES; TEIVE, 1996).

1.5 Tratamento

A maioria das drogas utilizadas no tratamento farmacológico, sintomático da DP, visa aumentar os níveis de dopamina e reduzir a atividade colinérgica que se encontra exacerbada, possivelmente devido à redução da atividade inibitória dopaminérgica, decorrente da perda de neurônios dopaminérgicos nigrais que se projetam para o *striatum*.

A levodopa, após mais de 30 anos de uso clínico, ainda é considerada o padrão ouro para o tratamento da DP (OLANOW; WATTS; KOLLER, 2001). A levodopa é transformada em dopamina sob a ação da dopa-descarboxilase. Parte dessa transformação pode ocorrer antes do medicamento atingir o sistema nervoso central, levando à necessidade de um aumento da dose e aparecimento de efeitos colaterais, tais como, anorexia, náuseas, vômitos e arritmias cardíacas. Por esse motivo, a levodopa é sempre administrada com um inibidor periférico da dopa-descarboxilase (carbidopa ou benserazida) (POEWE, 1993).

A levodopa é rapidamente absorvida na porção proximal do intestino delgado e sofre interação com alimentos ricos em proteínas quando ingeridos próximo ao horário de administração do medicamento. As proteínas retardam ou diminuem a absorção da levodopa (NUTT *et al.*, 1984). Do mesmo modo, o excesso de ácido estomacal retarda o esvaziamento gástrico e o pico de nível plasmático desta (BARUZZI *et al.*, 1987). Vale ressaltar que a neutralização estomacal pode deixar também incompleta a dissolução e absorção da levodopa (LEON; SPEIGEL, 1972). Os pacientes geralmente são orientados para tomar a levodopa após a refeição para reduzir o risco de náuseas e vômitos, porém, a tolerância a esses efeitos colaterais freqüentemente se desenvolve ao longo da terapia e muitos pacientes podem se beneficiar com a tomada da droga antes da refeição (STOCCHI, 2003).

Comumente, 20 a 30 minutos após a tomada do medicamento, os efeitos antiparkinsonianos começam a aparecer. As concentrações plasmáticas tornam-se máximas

dentro de uma a duas horas após a administração de uma dose oral, e a meia-vida plasmática varia entre 60 a 180 minutos. As doses utilizadas variam de acordo com a gravidade do quadro clínico, oscilando entre 250 a 1500 mg, em doses fracionadas. Por sua vez, a dopamina é transformada pela ação da enzima monoamino-oxidase (MAO) em seu metabólito o ácido homovanílico e pela catecol-orto-metiltransferase (COMT) em 3-O-metildopa (KAAKKOLAS; GORDIN; MÄNISTO, 1994).

Após 4 anos de tratamento com a levodopa, 30 a 40% dos pacientes apresentam discinesias (JENNER, 2002) e 70 a 80% têm complicações motoras, tais como, a deterioração de fim de dose (“wearing-off”) e as flutuações aleatórias (fenômeno “on-off”) (GOLBE, 1991). A farmacocinética da droga, o tempo de uso, a dose total administrada e o grau de degeneração nigroestriatal são fatores que influenciam essas complicações (SCHAPIRA, 2003).

Outras drogas podem ser adicionadas à terapia com a levodopa com o objetivo de reduzir as discinesias e flutuações motoras. Os agonistas dopaminérgicos (ADs), inibidores da MAO-B, antagonistas do receptor N-metil-d-aspartato (NMDA) e inibidores da COMT são alguns dos medicamentos utilizados na DP (SCHAPIRA, 2003).

Tem sido preconizado o uso de ADs, para uso isolado em fases iniciais da doença ou em associação com a levodopa (OLANOW; WATTS; KOLLER, 2001). Pode-se ainda associar dois diferentes ADs com diferentes perfis farmacológicos.

Os ADs estimulam os receptores da dopamina e têm uma possível atividade antioxidante (SCHAPIRA, 2002). Não são tão potentes quanto a levodopa, mas possuem uma meia-vida mais longa que esta, apresentam baixa incidência de complicações motoras e não necessitam de uma transformação enzimática para serem ativados.

Os ADs podem induzir efeitos colaterais, como disfunção cognitiva, particularmente em pacientes com idade avançada, mais susceptíveis a esse tipo de complicação (SCHAPIRA, 2003). O pramipexol (não derivado do ergot) é um dos ADs mais usados, sendo melhor tolerado pelos pacientes no início do tratamento. Associa-se a menor incidência de náuseas e vômitos e ausência de efeitos colaterais relacionados ao ergot, como isquemia de extremidades e fibrose intersticial. É geralmente iniciado na dose de 0,125mg, três vezes ao dia e esta dose pode ser dobrada na semana seguinte e triplicada posteriormente. Incrementos adicionais na dose diária devem ser de 0,75 mg, a intervalos semanais, dependendo da resposta e tolerância do paciente. A maioria dos pacientes necessita de uma dose de 0,5 a 1,5 mg.

Existem diversos ADs e a decisão sobre qual deles utilizar depende de um conjunto de fatores, entre eles, os efeitos colaterais de cada um (STOCCHI, 2003).

Postula-se que os inibidores da MAO-B, como a selegilina, têm função neuroprotetora e reduzem a velocidade de remoção da dopamina; em consequência, intensificam e prolongam o efeito antiparkinsoniano da levodopa, permitindo uma redução da dose. A dose padrão é de 10 mg por dia. A selegilina apresenta ação antiparkinsoniana discreta e é utilizada como terapia adjuvante para pacientes com declínio ou flutuação da resposta à levodopa. Vale ressaltar que o uso da selegilina à noite pode causar insônia e portanto deve ser evitado (FACTOR, 1999).

A amantadina, antagonista do receptor NMDA, pode ser útil nas fases iniciais da DP. Além de apresentar ação no bloqueio do receptor NMDA, facilitando a transmissão dopaminérgica no *striatum*, apresenta também um fraco efeito anticolinérgico. As doses utilizadas variam entre 100 a 300 mg por dia, fracionadas em duas a três tomadas. São alcançadas concentrações plasmáticas máximas dentro de 1-4 horas. Os efeitos colaterais incluem inquietação, depressão, insônia, alucinações, pesadelos, boca seca, constipação intestinal, alterações vasculares periféricas na forma de livedo reticular e edema dos membros inferiores (SCHWAB *et al.*, 1969).

Os inibidores da COMT, tais como, o entacapone, que atua periféricamente, e o tolcapone, com ação central, prolongam a duração da levodopa ao bloquear a enzima responsável pela sua degradação e diminuir seu metabólito periférico (FACTOR, 1999). Tanto o tolcapone quanto o entacapone são amplamente disponíveis e possuem efeitos farmacológicos semelhantes. Deve ser lembrado que o entacapone é hepatotóxico e quando prescrito, deve-se fazer o monitoramento das enzimas hepáticas a cada 15 dias (OLANOW, 2000). Em 1988, este medicamento foi associado com três mortes relacionadas a danos hepáticos. Outros efeitos colaterais dessa classe de medicamentos são discinesias, alucinações, queda de pressão arterial (relacionados à dopamina) e diarreia.

Os anticolinérgicos foram os primeiros medicamentos utilizados na DP. Eles restabelecem o equilíbrio entre a acetilcolina e a dopamina e reduzem o tremor nas fases iniciais. Os mais utilizados são o biperideno e o triexifenidil, que são equivalentes em eficácia. As doses utilizadas variam de 2 a 20mg diários, divididas em duas a quatro vezes. Os efeitos colaterais periféricos incluem boca seca, obstipação intestinal, midríase, dificuldade de acomodação visual e retenção urinária. Os efeitos centrais são mais comuns nos idosos e incluem sonolência, perda de memória, confusão mental e alucinações (DUVOISIN, 1967).

1.5.1 Tratamento de complicações motoras e discinesias

O tratamento da DP torna-se mais difícil com o decorrer da doença. Ajustes na dosagem da levodopa e dos ADs são frequentemente necessários. A deterioração do tratamento é provavelmente secundária tanto à degeneração neuronal quanto aos efeitos colaterais das drogas antiparkinsonianas, como flutuações motoras, discinesias, alucinações, delírios, hipotensão ortostática, distúrbios do sono e outras complicações (JENNER, 2002; GOLBE, 1991). Os tipos de flutuações motoras mais comuns são os fenômenos “wearing-off” e “on-off”.

1.5.1.1 Deterioração de final de dose ou “wearing-off”

O fenômeno de deterioração de final de dose observado após o uso da levodopa deve-se em parte a sua meia-vida plasmática curta de aproximadamente três horas. Ele caracteriza-se pela perda do efeito motor associado ao término do efeito terapêutico da levodopa. O paciente necessita de uma nova dose para recuperar a mobilidade. Para o controle do “wearing - off” recomenda-se a redução da ingestão protéica e o fracionamento máximo da dose de levodopa, de preferência sem um aumento da dose total. Pode-se também substituir as formulações padrão por preparado de liberação lenta de levodopa. O uso da levodopa na forma líquida e a adição de AD podem colaborar para reduzir o “wearing-off”. Outras opções terapêuticas para flutuações desse tipo são os inibidores da COMT e os inibidores da MAO-B (selegilina) (FACTOR, 1999).

1.5.1.2 Fenômeno “on-off”

O fenômeno “on-off” caracteriza-se pela perda imprevisível do efeito motor da levodopa sem que haja uma relação com o horário de ingestão da droga. Esse fenômeno é bastante incapacitante e alterna períodos de acinesia pronunciada com períodos de ativação motora, observando-se melhora da mobilidade.

As medidas sugeridas para o manejo do “wearing-off”, tais como, controle da dose total e fracionamento da dose de levodopa podem ajudar. Tem-se demonstrado que o uso do entacapone (inibidor da COMT) na dose de 200mg aumenta o tempo “on”, diminui o tempo “off” e melhora a função motora nos pacientes com essas flutuações (THE PARKINSON STUDY GROUP, 1997). Tem sido mostrado que a terapia com apomorfina é de benefício em acinesias prolongadas, podendo converter um estado “off” para o estado “on” em menos de 10 minutos (FERRAZ *et al.*, 1995).

1.5.1.3 Outras flutuações

Outras formas menos comuns de flutuações motoras são atraso do início do efeito terapêutico da levodopa (“delayed on”), ação negativa inicial (“super-off”) e ausência de efeito (“no-on”).

Pacientes com “delayed on” ou “no on” podem beneficiar-se com o aumento da dose de AD, adição do inibidor da COMT, ou redistribuição da ingestão protéica da dieta (BRACCO *et al.*, 1991).

1.5.1.4 Discinesias

As discinesias compreendem movimentos anormais excessivos decorrentes do uso crônico da levodopa. A forma e a natureza destas variam amplamente em diferentes pacientes. Podem ocorrer coréia, balismo, atetose, distonia, mioclonia e tiques.

A coréia consiste em espasmos musculares involuntários, irregulares e imprevisíveis, que ocorrem em diferentes partes do corpo. Quando os músculos proximais dos membros são os mais gravemente afetados, comprometendo os movimentos anormais, utiliza-se o termo balismo.

Atetose é caracterizada por movimentos anormais lentos e de contorção. Estes podem ser tão duradouros que chegam a ser considerados como posturas anormais e são denominados de distonia.

Mioclonia refere-se a espasmos musculares semelhantes a um choque devido a contrações ou inibições. Já os tiques consistem em movimentos anormais coordenados e

súbitos, que tendem a ocorrer rapidamente, podendo ser suprimidos voluntariamente durante um curto período de tempo.

O desenvolvimento das discinesias está relacionado à dose; todavia, há uma considerável variação individual na dose necessária para produzi-las. Além disso, com a continuação do tratamento, podem surgir discinesias com uma dose de levodopa que previamente era bem tolerada.

As discinesias podem ocorrer no estado “on”, podendo manifestar-se apenas no pico-de-dose, como é mais comum, ou durante todo o efeito motor (discinesia em onda quadrada), e/ou podem ocorrer no período “off”, manifestando-se geralmente à noite e ao acordar (ROCHA *et al.*, 1995). As discinesias no estado “on” são, na maioria das vezes, movimentos coreatéticos nas extremidades e segmento cranial e as no estado “off”, são caracterizadas por movimentos distônicos na região axial e extremidades.

Quando as discinesias são o alvo específico e estas ocorrem no período “on”, recomenda-se a diminuição da dosagem de levodopa e adição ou aumento da dose de um AD ou adição do antagonista do receptor NMDA, como a amantadina. Relata-se que esta pode não ser efetiva em discinesias bifásicas (SCHAPIRA, 2003).

O uso da apomorfina, o mais antigo AD, na dose de 1-5 mg, 1-7 vezes ao dia, é uma opção nos casos de discinesias e acinesia prolongada no período “off”, quando outras drogas estão perto da dose máxima. A apomorfina apesar de potente, tem a desvantagem de ser de uso parenteral e de provocar náuseas e vômitos (SCHAPIRA, 2003). O controle desses efeitos colaterais pode ser feito através do uso associado da domperidona.

Para a distonia noturna, pode-se combinar AD de curta duração, como o pramipexol ou pergolida, em doses fracionadas e um AD de longa duração, como a cabergolida, uma vez ao dia (SCHAPIRA, 2003). As complicações motoras e o uso de medicamentos específicos podem influenciar as disfunções diurnas e noturnas na DP (MAGALHÃES *et al.*, 2005).

1.6 Alterações do Sono na Doença de Parkinson

Na população em geral, os distúrbios do sono tendem a aumentar com a idade, porém, na DP a gravidade dessas alterações é maior (CLARENBACH, 2000). Relata-se que entre 60 a 98% dos pacientes com DP apresentam alterações do sono (TANDBERG; LARSEN; KARLSEN, 1998).

Alterações do sono na DP foram relatadas desde a descrição original de James Parkinson e estão associadas à piora da qualidade de vida nestes pacientes (LARSEN; TANDBERG, 2001). Os sintomas descritos são a dificuldade de iniciar e de manter o sono, sonolência excessiva diurna e parassonia, tais como vocalizações noturnas e alterações nos sonhos. A dificuldade de iniciar o sono é o sintoma mais comum (ARNULF *et al.*, 2000; LARSEN; KARLSEN; TANDBERG, 2000). Não se sabe ao certo se os distúrbios de sono são uma manifestação primária da disfunção dopaminérgica ou secundária a outros fatores decorrentes da doença. Tais fatores como a degeneração de estruturas neurais responsáveis pelo sono, incapacidade motora e a presença de depressão contribuem de forma ainda pouco conhecida para piorar o sono e agravar o quadro clínico (TANDBERG; LARSEN; KARLSEN, 1999). Na DP ocorre perda das células da substância negra, *locus ceruleus* e núcleo da rafe, estruturas produtoras de dopamina, noradrenalina e serotonina, respectivamente (FORNO, 1996; GRAHAM; SAGAR, 1999). Estas substâncias estão envolvidas em mecanismos complexos e ainda pouco compreendidos de regulação do ritmo sono-vigília (CIANCHETTI, 1985).

A insônia parece ser influenciada pela dificuldade motora da própria doença. Tem sido associada com rigidez muscular devido a níveis insuficientes de dopamina (WETTER *et al.*, 2000). Estudos demonstram que baixas doses de levodopa podem induzir o sono, enquanto que altas doses estão associadas com piora da qualidade do sono (CLARENBACH, 2000).

A administração de agentes dopaminérgicos como a apomorfina a portadores de DP produz uma resposta bifásica: doses pequenas provocam sonolência, provavelmente através de uma ação em autoreceptores, enquanto que doses maiores ativam a vigília através do sistema dopaminérgico mesoestriatal (BAGETTA; DE SARRO; RIOLO, 1988). Agentes dopaminérgicos e anticolinérgicos suprimem o sono de movimentos oculares rápidos (REM) e antagonistas dopaminérgicos induzem a sedação (TRAMPUS; ONGINI, 1990). De forma pouco compreendida, o pramipexol, o ropinirole (ADs) e a levodopa têm a propriedade de desencadear ataques de sono em alguns pacientes (FRUCHT *et al.*, 1999). A presença de

parassonia associada ao sono REM tem sido detectada com frequência aumentada na DP e algumas vezes antecede a doença sugerindo uma base fisiopatológica comum (COMELLA *et al.*, 1998; RYE *et al.*, 1999). Observa-se uma associação entre parassonia associada a demência, alucinações diurnas e síndrome parkinsoniana. Alucinações diurnas são mais comuns em pacientes com parassonia associada ao sono REM e podem ser na verdade intromissões diurnas de REM levando a confusão diagnóstica com disfunção cognitiva e demência. Alterações do sono e sonolência excessiva diurna são agravantes da DP (DEMET *et al.*, 1999).

Estudos têm relatado efeitos variáveis da privação do sono sobre o desempenho motor. Alguns estudos relatam que a privação do sono associa-se a distonias e piora da rigidez matinal enquanto outros descrevem melhora do desempenho motor após uma noite de sono ou cochilos (BERTOLUCCI *et al.*, 1987; FACTOR *et al.*, 1990). Sugere-se que o sono pode influenciar o desempenho motor e as complicações associadas presentes na DP.

1.7 Ritmo Circadiano

Relata-se que as funções homeostáticas vitais tais como o sono, a temperatura, o apetite, os níveis hormonais e os ritmos autonômicos variam entre estágios de baixa e alta atividade que são controladas pelo ritmo circadiano (RC) durante o ciclo claro-escuro (DUNLAP, 1999).

O RC possui um temporizador endógeno com uma periodicidade de aproximadamente 24 hs, que é localizado no núcleo supraquiasmático (NSQ) (STEPHAN, 1989). Informação sobre a luminosidade do ambiente é enviada através de impulsos neuronais originados na retina para o NSQ. Este por sua vez, envia uma mensagem química para a glândula pineal, que secreta a melatonina, um transdutor neuroendócrino do ciclo claro-escuro (HAINES, 1997).

Estudo do ritmo circadiano tem sugerido um avanço de fase (BEM; BRUGUEROLE, 2000, BRUGUEROLE; SIMON, 2002) o que pode influenciar as flutuações diurnas (KATAYAMA, 2001) e a abordagem cronofarmacológica.

1.8 Melatonina

1.8.1 Síntese e Secreção

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio produzido na glândula pineal, e tem como precursora a serotonina. Na glândula pineal, o L-triptofano é captado pelos pinealócitos e transformado em serotonina e esta se converte em melatonina através de dois processos que envolvem N-acetilação da serotonina, catalizada pela enzima N-acetiltransferase (NAT), e metilação, catalizada pela hidroxindol-O-metiltransferase (REITER, 1991).

A síntese da melatonina é baixa durante o dia e alta durante a noite. As concentrações noturnas em adultos jovens são 10 – 40 vezes maiores do que as concentrações ao meio-dia (LYNCH *et al.*, 1975).

Na presença de luz, é enviada uma mensagem neuroendócrina através de impulsos neuronais originados na retina, que são transmitidos através do trato retinohipotalâmico, para o NSQ do tálamo e para outras estruturas hipotalâmicas. Do NSQ, a projeção desce para as células intermediolaterais da coluna na região torácica superior da medula espinhal. Da medula espinhal, fibras projetam-se para o gânglio cervical superior e uma sinapse pós-ganglionar termina na glândula pineal (HAINES, 1997), bloqueando a produção da melatonina.

A resposta à exposição à luz é rápida e somente 15 min de luz brilhante (1,500 lux) são suficientes para diminuir a produção da melatonina. Porém, a remoção do estímulo luminoso está associada a uma ressíntese imediata da melatonina e restauração dos níveis noturnos normais (PETTERBORG *et al.*, 1991).

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

1.8.2 Distribuição e metabolismo da melatonina

Após sintetizada, a melatonina difunde-se passivamente para fora dos pinealócitos, em virtude da sua propriedade lipofílica (REITER, 1991).

O hormônio é liberado diretamente na circulação e/ou no fluido cerebrospinal (FCE). A presença do gradiente de concentração entre o FCE e o sangue pode indicar uma secreção simultânea da melatonina dentro dos dois compartimentos (CAGNACCI, 1996).

Além do FCE e sangue, concentração elevada de melatonina tem sido detectada em outros fluidos biológicos como câmara anterior do olho, urina, saliva, fluidos estritamente ligados à reprodução como fluido do folículo ovulatório, sêmen e leite materno (CAGNACCI, 1996).

A melatonina administrada via oral é absorvida no trato gastrointestinal (LANE; MOSS, 1985). Seu pico plasmático é atingido 1 hora após a tomada da mesma (GEOFFRIAU *et al.*, 1998). Nas doses orais comumente utilizadas (2 a 4 mg) apenas 15% atinge o sistema circulatório (DEMURO *et al.*, 2000).

No sangue, 70% da melatonina liga-se a albumina (CARDINALI; LYNCH; WURTMAN, 1972). A inativação da melatonina ocorre no fígado onde é convertida a 6-hidroxi melatonina pelo sistema enzimático microsomal P-450. Metabólitos hidroxilados são excretados na urina e fezes como sulfato conjugado (6-sulfametoximelatonina) (KOPIN, 1961).

1.8.3 Variações nos níveis da melatonina

Concentrações séricas da melatonina variam de acordo com a idade. Os níveis máximos em humanos ocorrem entre 1 e 3 anos, após os quais as concentrações de melatonina têm uma gradual diminuição (WALDHAUSER *et al.*, 1984). Níveis reduzidos de melatonina tem sido relatado em pessoas com idade acima de 60 anos, indicando que o avançar da idade associa-se a uma redução das concentrações fisiológicas do hormônio (HUMBERT; PEVET, 1994). Porém, há controversa em relação ao declínio da melatonina secundária ao envelhecimento. Estudo com controle rigoroso de fatores capazes de alterar os níveis de melatonina, demonstrou que a maioria das pessoas idosas saudáveis apresenta

concentrações plasmáticas de melatonina comparáveis às de adultos jovens (ZEITZER *et al.*, 1999).

Modificações nos níveis da melatonina têm sido encontradas em muitas condições fisiológicas e patológicas. Vale ressaltar que os níveis são altamente variáveis mesmo em indivíduos da mesma faixa etária. A redução dos níveis de melatonina tem sido observada em indivíduos com baixa ingestão de triptofano, em indivíduos com insônia, depressão, doença coronária, artrite reumatóide e cirrose hepática (CAGNACCI, 1996).

Os níveis da melatonina são também reduzidos em indivíduos usando beta-bloqueadores, clonidina (reduz o tônus adrenérgico), α -metil-p-tirosina (reduz a síntese de catecolaminas pré-sinápticas), inibidores da prostaglandina e benzodiazepínicos. A secreção da melatonina é aumentada pela administração de drogas capazes de aumentar as catecolaminas disponíveis como os inibidores da MAO ou antidepressivos tricíclicos (CAGNACCI, 1996).

1.8.4 Papel fisiológico da melatonina

Estudos mostram que a ação da melatonina está associada à regulação do ciclo sono-vigília e do RC, à temperatura corpórea, à função imune, ao processo reprodutivo e a propriedades antioxidantes (HUMBERT; PEVET, 1994; CAGNACCI, 1996).

1.8.4.1 Melatonina e sono

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

O nível de secreção da melatonina e eficiência do sono tendem a diminuir com a idade. Relata-se que a infusão do precursor L-triptofano e a supressão do metabolismo da

melatonina aumentam a sonolência e promovem o sono (HAJAK *et al.*, 1991). Em contraste, a supressão da produção do hormônio pineal pelo tratamento com beta-bloqueadores perturba o processo do sono (BRISMAR *et al.*, 1998).

Tratamentos com níveis farmacológicos de melatonina, produzindo aumento na circulação superior a 200 pg/mL, induzem sonolência e promovem o início do sono. Neste caso, não há uma relação dose-dependência evidente. Entretanto, quando se utiliza concentrações noturnas fisiológicas (50-200 pg/mL), uma relação dose-dependência para o efeito hípnic é demonstrada (ZHDANOVA; LYNCH; WURTMAN, 1997). A melatonina tem um duplo papel na regulação do sono: efeito agudo e mudança de fase. O efeito agudo se dá através de indução hípnic e a promoção do sono ocorre em torno de 30-120 min após a administração do hormônio (DOLLINS *et al.*, 1994). A mudança de fase se faz através de alterações na atividade do NSQ do hipotálamo. Este núcleo é responsável pela regulação dos ritmos biológicos, dentre os quais o ciclo sono-vigília (McARTHUR; GILLETTE; PROSSER, 1991).

Tem sido demonstrado que a melatonina é de valor terapêutico em diversas situações clínicas. Indivíduos que apresentam a síndrome do atraso da fase do sono, “jet-lag”, trabalho de turnos e amaurose beneficiam-se com o uso da melatonina (ZHDANOVA, 1998).

A propriedade da melatonina de induzir o sono tanto pode estar ligada a redução da temperatura corporal quanto pode estar relacionada a mecanismos gabaérgicos.

Hipótese Termorregulatória

Alguns investigadores têm sugerido que a indução da hipotermia pela melatonina pode ser a linha de base para a promoção do sono. A administração diária de melatonina reduz a temperatura corporal em um aparente mecanismo dose-dependente, o qual parece ser correlacionado com o efeito de promoção do sono. Em contraste, Hughes e colaboradores demonstraram que a administração da melatonina reduz consistentemente a temperatura corporal à noite, mas a hipotermia não se correlacionou com o aumento da propensão ao sono (HUGHES; SACK; LEWY, 1997). Estudos adicionais são necessários para estabelecer uma ligação entre esses dois fatores.

Hipótese GABAérgica

Outra hipótese é que a melatonina promova o sono atuando na via gabaérgica através do complexo GABA-canal de cloro. De acordo com esta hipótese, a ação promotora do sono da melatonina seria análoga aos benzodiazepínicos. Altas doses, no entanto, tem sido requeridas em animais para demonstrar esse efeito no sistema GABA (WALDHAUSER; SALETU; TRINCHARD-LUGAN, 1990).

Evidências contrárias foram relatadas por Nave *et al.*, que mostraram que o flumazenil, um antagonista do receptor benzodiazepínico, não bloqueou o efeito hipnótico e hipotérmico do hormônio pineal. Este estudo indica que a melatonina não se liga aos receptores benzodiazepínicos tipo 1. Existe ainda a possibilidade da melatonina poder influenciar o fluxo de cloro GABA-dependente por outro mecanismo (NAVE *et al.*, 1996).

1.8.4.2 Propriedades antioxidantes

Estudos recentes indicam que a melatonina é também um antioxidante efetivo contra o radical hidroxila, produzido pela redução de oxigênio, e o radical peroxila, produzido durante a oxidação de lipídios insaturados. A melatonina também estimula algumas enzimas antioxidantes, como a superóxido-desmutase, glutation-peroxidase e glutation-redutase. Em testes *in vivo*, a melatonina em doses farmacológicas tem reduzido o prejuízo macromolecular induzido por radicais livres. Estudos com a melatonina na DP evidenciam uma redução das alterações degenerativas neuronais (REITER; CARNEIRO; OH, 1997).

Uma redução da atividade da enzima de fosforilação oxidativa mitocondrial tem sido sugerida em algumas doenças degenerativas. Em particular, uma redução da atividade do complexo I foi observada na substância negra de pacientes com DP. Essa redução pode contribuir para morte das células pelo mecanismo de radicais livres. Estudos têm demonstrado que a melatonina protege contra a perda da atividade do complexo I (DABBENI-SALA *et al.*, 2001).

1.8.4.3 Receptores da melatonina

Funções específicas da melatonina parecem ser mediadas através da ativação de receptores específicos (DUBOCOVICH; MASANA; BENLOUCIF, 2000).

Duas famílias distintas de receptores de membrana conhecidas como ML1 e ML2 têm sido identificadas, com o uso do 2- [¹²⁵I]- iodomelatonina. Os receptores da família ML1 têm distintos subtipos, conhecidos como Mel 1a (atualmente MT1), Mel 1b (atualmente MT2) e Mel 1c (ausente nos mamíferos). Os receptores da família ML2 (atualmente MT3) têm baixa afinidade para o agonista da melatonina (REPPERT; WEAVER; GODSON, 1996).

Postula-se que a ativação da melatonina mediada pelo subtipo MT1 no NSQ e/ou outras áreas do sistema límbico pode explicar o efeito hipóxico (LIU *et al.*, 1997), enquanto a ativação do subtipo MT2 pode estar envolvida na regulação do ritmo circadiano (DUBOCOVICH *et al.*, 1998).

O duplo efeito da melatonina mediada pela fenilefrina em artéria de ratos parece ser mediado pela ativação de dois distintos receptores, vasoconstrição pelo subtipo MT1 e vasodilatação pelo subtipo MT2 (DUBOCOVICH; MASANA; BENLOUCIF, 2000).

Receptores de melatonina têm sido encontrados no NSQ do hipotálamo, *pars distalis* da glândula pituitária, paredes das artérias de ratos e primatas, linfócitos, plaquetas, retina, rins, próstata, espermatozóide, células granulosas ovarianas e fígado (CAGNACCI, 1996).

A presença de receptores específicos define o alvo para a melatonina, porém a ausência dos receptores nem sempre se associa a falta de efeito do hormônio. Sabe-se que a melatonina difunde-se rapidamente para todos os compartimentos celulares, onde pode exercer funções básicas, tais como, varredura de radicais livres (CAGNACCI, 1996). Apesar de ser uma substância conhecida há várias décadas, os mecanismos de ação e efeitos da melatonina ainda não são totalmente compreendidos.

1.8.5 Toxicidade e reações adversas

A melatonina é uma substância de baixa toxicidade. Em estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, a administração oral de 10mg/dia de melatonina durante 4 semanas não provocou quaisquer alterações toxicológicas (SEABRA, 2000).

Altas doses farmacológicas de melatonina podem interferir com a função reprodutiva (ZHDANOVA, 1998; LUBOSHITZKY *et al.*, 2002). Além de poder reduzir a temperatura corporal e alterar o “relógio biológico” (MIDDELETON; STONE; ARENDT, 1996).

Descreve-se que o uso de doses farmacológicas de melatonina pode associar-se a fadiga diurna, cefaléia, tontura e aumento da irritabilidade (ZHDANOVA, 1998).

Apesar de ser uma substância conhecida há várias décadas, os mecanismos de ação e efeitos da melatonina ainda não foram todos estudados.

2 JUSTIFICATIVA

A DP é uma afecção neurológica, crônica e progressiva, freqüente nos dias atuais. Os portadores desta doença apresentam distúrbios do ciclo sono-vigília, que reduzem acentuadamente sua qualidade de vida e que vem merecendo grande destaque na literatura. Atualmente existe uma variedade de medicamentos disponíveis que mantêm os pacientes com alto nível de atividade funcional, porém o tratamento e a evolução da doença ainda estão associados a complicações indesejáveis.

A melatonina é uma substância com propriedades hipno-indutoras e cronobióticas e possível atividade antioxidante. A administração da melatonina exógena em doses de 3 mg é bem tolerada e apresenta baixa toxicidade. O ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário Walter Cantídio tem um grande número de pacientes com DP que são rotineiramente diagnosticados e acompanhados possibilitando estudos sobre as complicações e interações farmacológicas nessa doença. Nós avaliamos os efeitos da melatonina sobre a função motora e o sono na DP.

3 OBJETIVOS DO ESTUDO

3.1 Objetivo Geral

- Estudar os efeitos da melatonina sobre o sono na DP

3.2 Objetivos Específicos

Em pacientes com DP fazendo uso de Levodopa e Carbidopa avaliar:

- Desempenho motor através da *Unified Parkinson`s Disease Rating Scale* (UPDRS) parte II e III
- A influência da melatonina sobre as complicações da terapia na DP através da UPDRS parte IV
- Os efeitos da melatonina sobre a qualidade do sono através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP)
- Os efeitos da melatonina sobre o grau subjetivo de sonolência diurna através da Escala de Sonolência de Epworth (ESE)
- Os efeitos da melatonina sobre a latência, eficiência e arquitetura do sono através da Polissonografia

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um ensaio clínico de caráter randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com dois grupos paralelos, sem “*crossover*”, que avalia através de escalas específicas e de polissonografia uma população de pacientes portadores de DP.

O(s) medicamento(s) antiparkinsoniano(s) em uso durante os últimos 30 dias foi registrada e nenhuma alteração foi feita. Os pacientes permaneceram na dose habitual de levodopa, agonistas, anticolinérgicos e/ou amantadina. A melatonina na dose de 3mg, v.o. ou placebo foi administrado regularmente, em dose única, uma hora antes de ir para a cama, durante quatro semanas.

4.2 Local

O estudo foi realizado no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Faculdade de Medicina da UFC e no Laboratório de Sono da Clínica Neuropulmonar.

4.3 Descrição da Amostra

A amostra inicial foi constituída de 20 pacientes, de ambos os sexos, recrutados de forma consecutiva entre aqueles acompanhados no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do HUWC durante o período de 2004, que satisfaziam os critérios de inclusão. Um paciente não completou o exame inicial de polissonografia e outro não aderiu ao uso do medicamento conforme o protocolo. A amostra final foi constituída de dezoito pacientes.

4.4 Critérios de Inclusão

Pacientes de ambos os sexos com idade entre 50 e 75 anos com diagnóstico clínico de DP e com estágios de I a III na escala de Hoehn & Yahr foram incluídos. Todos os pacientes apresentavam pelo menos dois dos sinais que caracterizam DP: quadro de rigidez, bradicinesia, instabilidade postural e/ou tremor. Todos apresentavam melhora dos sintomas após o uso de levodopa e estavam em uso estável do medicamento no mínimo durante um mês antes do início do estudo.

4.5 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes com paralisia do olhar conjugado, disfunção autonômica grave, sinais cerebelares e mão apráxica, dado que esses sinais clínicos são considerados elementos indicativos para o diagnóstico de síndrome parkinsoniana. Foram excluídos ainda os pacientes com quadro de alucinação e/ou demência ou que obtiveram uma pontuação inferior a 23 no exame do *Folstein Mini Mental*, versão brasileira (Anexo A). O uso prévio de beta-bloqueadores, benzodiazepínicos e/ou neurolépticos foi considerado um fator de exclusão. Foram excluídos pacientes com alterações significativas nos sistemas cardiovascular, pulmonar, hepático e renal, neoplasia maligna e/ou estados infecciosos que podiam ser fator de confusão na interpretação dos resultados do estudo. Foram excluídos também aqueles pacientes que não concordaram em participar do estudo.

4.6 Aspecto Ético e Consentimento Livre Esclarecido

Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento pós-informação (Anexo B). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFC (Anexo C).

4.7 Randomização do Estudo

Após o consentimento escrito foi realizada a randomização através do método da moeda para um dos dois braços do estudo e os indivíduos receberam o tratamento.

4.8 Medicamentos Utilizados no Estudo

Os pacientes permaneceram na dose habitual do(s) medicamento(s) antiparkinsoniano(s). Foi adicionada ao tratamento a melatonina na dose de 3mg, v.o. ou placebo regularmente, em dose única, uma hora antes de ir para a cama, durante quatro semanas.

A melatonina utilizada no estudo foi produzida no laboratório Optimum Nutricion e o placebo no Laboratório de Farmacotécnica da FFOE/UFC na forma de comprimidos de aspecto idêntico ao da melatonina.

Um indivíduo, pertencente ao Laboratório de Farmacotécnica onde o placebo foi manipulado, cego quanto aos objetivos e detalhes da metodologia do estudo, guardou a informação sobre o conteúdo dos comprimidos até o término do estudo. O controle do uso do medicamento foi feito através da contagem dos comprimidos. Foi considerado quebra de protocolo e o indivíduo se retirou do estudo quando demonstrou desejo de interromper o tratamento, quando não cumpriu com o protocolo ou se referir mal estar com o uso do medicamento.

4.9 Instrumentos de Avaliação

Antes e após o uso da melatonina ou placebo, os pacientes foram avaliados através das escalas UPDRS, IQSP e ESE e do exame de Polissonografia.

4.9.1 Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS)

Para o estudo do desempenho e flutuações motoras foi aplicada a escala de UPDRS (Anexo D), partes II, III e IV. Esta escala é específica para DP e consiste de quatro partes: a parte I avalia a função cognitiva, as partes II e III avaliam a função motora e a parte IV avalia as flutuações e as complicações da terapia.

Antes do início do estudo, os avaliadores foram treinados através de material em vídeo para que houvesse uniformidade na aplicação da escala.

4.9.2 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP)

A qualidade do sono foi avaliada através do IQSP (Anexo E) que consta de 19 questões auto-avaliativas e cinco questões avaliadas pelo companheiro (a) ou convivente (se um deste for possível). Apenas as questões auto-avaliativas são incluídas na pontuação. Os 19 quesitos auto-avaliativos são combinados para formar sete componentes de avaliação: 1) qualidade de sono subjetiva; 2) latência do sono; 3) duração do sono; 4) eficiência do sono; 5) distúrbios do sono; 6) uso de medicação hipnótica-sedativa; 7) disfunção diurna. Em cada componente é atribuído de 0 a 3 escores, onde “0” indica nenhuma dificuldade e “3” indica dificuldade grave. A pontuação dos sete componentes é posteriormente adicionada para formar um escore “global”, tendo de 0 a 21 pontos. Um escore global superior a seis é considerado indicador de má qualidade do sono.

4.9.3 Escala de Sonolência de Epworth (ESE)

A ESE (Anexo F) foi utilizada para avaliação da sonolência diurna. Trata-se de um questionário de fácil aplicação onde se pergunta sobre a probabilidade de adormecer em oito situações diferentes. Os pacientes atribuíram valores de zero (nenhuma chance), um (pequena chance), dois (chance moderada) ou três (grande chance) para cada questão. O escore máximo a ser atingido é de 24 pontos. Neste estudo, um ponto de corte maior ou igual a 10 foi considerado indicativo de sonolência excessiva diurna (JOHNS, 1992).

4.9.4 Polissonografia

O exame de polissonografia consiste na avaliação de múltiplos parâmetros fisiológicos durante o sono. O registro polissonográfico foi realizado a noite, em ambiente de laboratório, especialmente designado para este procedimento. Os pacientes foram solicitados a comparecerem, acompanhados ou não, ao laboratório de sono pôr volta das 20 horas. As luzes foram apagadas entre 21h e 23h de acordo com a preferência do paciente e após a instalação do exame pôr técnico especializado em sono, utilizando o sistema internacional 10-20 para a colocação de eletrodos.

Foram utilizadas quatro derivações para o eletroencefalograma (C3-A2, C4-A1, O2-A1, O1-A2), dois canais para eletrooculograma direito e esquerdo, dois canais para eletromiograma submentoniano e tibial e um canal para eletrocardiograma. Além de outros parâmetros complementares, como registro da saturação arterial de oxigênio, do fluxo aéreo nasal, de medidas de expansão abdominal e torácica, de registro de posição do paciente e de ronco. Os pacientes foram monitorados com câmera infravermelha para a detecção de movimentos durante o sono.

Foram feitas medidas de higienização do couro cabeludo para a colocação dos eletrodos de EEG, utilizando gaze e colódio e secagem com ar comprimido quente. Uma pasta condutora foi acrescentada à concha do eletrodo e um esparadrapo preveniu a evaporação durante a noite. O eletrooculograma utilizou dois eletrodos periorbitais horizontais, no canto externo de cada olho, um levemente acima e outro levemente abaixo da linha horizontal. Para fixação dos eletrodos periorbitais foram utilizados apenas a pasta condutora e o esparadrapo. Os estágios de sono de 1 a 4 foram identificados de acordo com uma versão modificada do método de Rechtschaffen e Kales, usando marcas feitas no intervalo de 30 segundos.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados usando um pacote estatístico, o *Statistic Package for Social Science (SPSS- Norusis, 1993) software for windows*. Os dados são expressos através de média e desvio padrão, quando adequado. Os resultados basais foram comparados entre os grupos através de teste t de Student e de ANOVA. Os dados obtidos antes e após os tratamentos foram comparados entre os grupos através de análise de variância segundo um modelo com medidas repetidas (ANCOVA). O nível de rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em cinco por cento (0,05).

6 RESULTADOS

6.1 Características Gerais dos Pacientes

Nós estudamos 20 pacientes com diagnóstico clínico de DP e idade entre 50 e 73 anos, com média de 61,80 (\pm 7,13) anos, sendo 16 do sexo masculino e 4 do sexo feminino. De acordo com os critérios de inclusão previamente definidos, a gravidade da doença oscilou entre os estágios I e III definidos pela escala de estadiamento de Hoehn & Yahr modificada (UPDRS V). Nessa amostra, a idade média de início da doença foi de 54,6 (\pm 8,22) anos, com variação de 41 a 68 anos e a duração da doença variou entre 2 e 23 anos, com média de 7,05 (\pm 4,87). Todos os pacientes estudados utilizavam levodopa na dose de 125 a 1250 mg, com média de 625,0 (\pm 232,97). Dois pacientes usavam pramipexol, sete usavam amantadina, quatro usavam biperideno e um usava selegilina. Conforme os critérios previamente definidos, nenhum deles usava sedativos, betabloqueadores e/ou neurolépticos. Os dados demográficos relativos à população estudada são apresentados na Tabela 1.

TABELA 1. Características demográficas e clínicas de 20 casos estudados com diagnóstico de doença de Parkinson

Dados gerais	Resultados
N	20
Sexo M/F	16/4
Distribuições percentuais (%)	80/20
Idade (anos) Variação	50 -73
Média, DP	61,80 \pm 7,13
Idade de início da doença (anos) Variação	41- 68
Média, DP	54,60 \pm 8,22
Duração da doença (anos) Variação	2 - 23
Média, DP	7,05 \pm 4,87
Levodopa (mg/dia)	125 – 1250
Média, DP	625,00 \pm 232,97

A escala de UPDRS parte II, relacionada a avaliação subjetiva da função motora, revelou que nessa população os escores oscilaram entre 1 a 31, com média de 14,40 (\pm 8,20). A avaliação objetiva da função motora (UPDRS III) foi realizada por ocasião da primeira polissonografia, entre 20 e 21h e mostrou uma variação de 3 a 40 e uma média de 16,90 (\pm 8,48). A UPDRS IV que avalia flutuações e as complicações do tratamento relacionadas aos últimos 30 dias revelou neste grupo estudado escores de 0 a 14, com média igual a 5,00 (\pm 4,47). A investigação sobre a presença de sonolência diurna realizada através da ESE evidenciou pacientes com e sem sonolência diurna, com escore médio de 9,55 (\pm 5,74), oscilando de 3 a 22. Oito pacientes (40%) tinham sonolência excessiva diurna (ESE>10). A avaliação da qualidade do sono através do IQSP revelou também resultados que variaram entre 3 a 17, com média igual a 9,10 (\pm 4,12). Quatorze indivíduos (70%) apresentavam má qualidade do sono (IQSP>6). Não havia história de comportamento anormal no sono compatível com a presença de parassonia associada ao sono REM nesse grupo de pacientes. A Tabela 2 mostra os dados relativos a gravidade de alterações motoras (UPDRS), sonolência diurna (ESE) e qualidade do sono (IQSP) nos pacientes estudados antes do início do tratamento.

TABELA 2. Resultados globais de pacientes com doença de Parkinson avaliados através de escalas comportamentais (N=20)

Escalas	Resultados
UPDRS II Variação	1 - 31
Média \pm DP	14,40 \pm 8,20
UPDRS III Variação	3 - 40
Média \pm DP	16,90 \pm 8,48
UPDRS IV Variação	0 - 14
Média \pm DP	5,00 \pm 4,47
ESE Variação	3 - 22
Média \pm DP	9,55 \pm 5,74
IQSP Variação	3 - 17
Média \pm DP	9,10 \pm 4,12

UPDRS: *Unified Parkinson`s Disease Rating Scale*; ESE: Escala de Sonolência de Epworth; IQSP: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

O exame de polissonografia realizado antes da randomização definiu as medidas de sono como parâmetro inicial. Um indivíduo (sexo feminino, 73 anos) não completou o exame de polissonografia e foi excluído. Os resultados gerais da população estudada são descritos na Tabela 3. Observa-se que a latência de sono e a latência de REM estão aumentadas. A eficiência do sono apresenta-se reduzida e o índice de apnéia-hipopnéia apresenta-se elevado. Nessa amostra, sete pacientes apresentavam síndrome da apnéia hipopnéia obstrutiva do sono (SAHSO) de grau leve (> 5 eventos/hora), três apresentavam SAHSO grau moderado (>15 eventos/hora) e cinco apresentavam SAHSO grave (>30 eventos/hora). Somente quatro pacientes não apresentavam SAHSO. Portanto oito pacientes apresentavam SAHSO entre moderada e grave.

TABELA 3. Resultados globais de pacientes com doença de Parkinson avaliados através de polissonografia, antes de iniciar o tratamento (N=19).

	Resultados
Latência de sono (minutos)	3 – 102
Média ± DP	32,29 ± 25,59
Latência do sono REM (minutos)	41 – 299,5
Média ± DP	123,74 ± 68,20
Eficiência do sono (%)	29,1 – 94,6
Média ± DP	76,54 ± 16,93
NREM (%)	0 – 14,3
Média ± DP	4,75 ± 4,61
REM (%)	5,5 – 43,7
Média ± DP	20,44 ± 10,50
Número de despertar/h	1,96 – 40,8
Média ± DP	14,16 ± 11,57
Ronco (%)	0 – 54,7
Média ± DP	19,04 ± 18,73
Índice de apnéia/hipopnéia (eventos/h)	0,8 – 49,1
Média ± DP	18,74 ± 15,21

NREM: *No Rapid Eyes Movements*; REM: *Rapid Eyes Movements*

Entre os 20 pacientes inicialmente estudados, 15 apresentavam flutuações motoras. As características demográficas dos pacientes estudados de acordo com a presença ou não de flutuações motoras estão descritas na Tabela 4. Os pacientes com flutuações motoras estavam em uso de doses mais elevadas de Levodopa (Teste t Student, $p=0,003$).

TABELA 4. Características dos pacientes estudados de acordo com a presença de flutuações motoras

	Com Flutuações	Sem Flutuações	t	p-valor
N	15	5		
Sexo M/F	13/2	3/2		
Distribuições percentuais (%)	86,66/13,34	60,00/40,00		
Idade (anos) Variação	50 - 73	53 - 73		
Média, DP	61,13 ± 7,12	63,80 ± 7,59	0,714	0,484
Idade de início da doença (anos) Variação	41 - 68	49 - 64		
Média, DP	53,20 ± 8,42	58,8 ± 6,57	1,348	0,194
Duração da doença (anos) Variação	2 - 23	2 - 10		
Média, DP	7,73 ± 5,26	5,00 ± 3,00	-1,092	0,289
Levodopa (mg/dia)	375 - 1250	125 - 500		
Média, DP	708,33 ± 192,88	375 ± 153,09	-3,493	0,003 (*)

*Teste t Student

De acordo com a presença de flutuações motoras, não se observou diferença quanto a qualidade do sono e quanto ao grau de sonolência diurna (Tabela 5). Os pacientes com flutuações motoras apresentaram pior desempenho na avaliação motora subjetiva (UPDRS II, $p=0,000$), na avaliação objetiva feita pelo examinador (UPDRS III, $p=0,012$) e na gravidade das complicações associadas (UPDRS IV, $p=0,016$). A Tabela 5 mostra os dados relativos as escalas comportamentais nos pacientes com e sem flutuações motoras.

TABELA 5. Resultados das escalas de avaliação comportamental classificados de acordo com a presença de flutuações motoras

Escalas	Com Flutuações	Sem Flutuações	F	p-valor
UPDRS II Variação	8 - 31	1 - 8		
Média, DP	17,8 ± 6,24	4,20 ± 3,11	21,407	0,000(*)
UPDRS III Variação	8 - 40	3 - 15		
Média, DP	19,53 ± 7,86	9,00 ± 4,64	7,869	0,012 (*)
UPDRS IV Variação	1 - 14	0 - 2		
Média, DP	6,33 ± 4,40	1,00 ± 0,71	7,024	0,016(*)
ESE	3 - 22	5 - 14		
Média, DP	10,20 ± 6,25	7,60 ± 3,65	-0,761	0,395
IQSP	3 - 17	4 - 9		
Média, DP	9,87 ± 4,36	6,80 ± 2,28	2,215	0,154

UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; ESE: Escala de Sonolência de Epworth; IQSP: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

*ANOVA

A análise dos resultados da polissonografia dos pacientes classificados quanto a manifestação de flutuações motoras mostrou que a latência de sono, latência de sono REM, ronco, índice de apnéia/hipopnéia, eficiência de sono e percentuais de sono REM e NREM não eram diferentes entre os grupos. Os pacientes sem flutuação motora apresentaram uma tendência a um maior número de despertares noturnos (Teste t Student, $p=0,084$) (Tabela 6).

TABELA 6. Resultados do exame de polissonografia classificados de acordo com a presença de flutuações motoras, antes de iniciar o tratamento

	Com Flutuações	Sem Flutuações	t	p-valor
Latência de sono (minutos)	3 - 102	21 - 61,5		
Média ± DP	31,50 ± 27,74	35,25 ± 17,98	0,254	0,803
Latência do sono REM (minutos)	41 - 299,5	82 - 150		
Média ± DP	122,9 ± 76,01	126,88 ± 30,5	0,101	0,921
Eficiência do sono (%)	29,1 - 94,6	61,8 - 91,1		
Média ± DP	75,72 ± 18,04	70,63 ± 13,59	0,4	0,694
NREM (%)	0 - 14,3	0 - 5,5		
Média ± DP	5,43 ± 4,88	2,20 ± 2,34	-1,264	0,223
REM (%)	5,5 - 39,2	8,8 - 43,7		
Média ± DP	19,45 ± 9,57	24,18 ± 14,49	0,792	0,439
Número de despertar/h	2 - 31,8	1,96 - 40,8		
Média ± DP	11,79 ± 9,29	23,04 ± 16,35	1,838	0,084
Ronco (%)	0 - 54,7	3,5 - 27,8		
Média ± DP	21,38 ± 19,84	10,25 ± 11,74	-1,06	0,304
Índice de apnéia/hipopnéia (eventos/h)	0,8 - 42,6	4,4 - 49,1		
Média ± DP	18,06 ± 14,54	21,28 ± 19,74	0,367	0,718

NREM: NoRapid Eyes Movements; NREM: NoRapid Eyes Movements

*Teste t de Student

6.2 Características dos pacientes segundo o grupo de tratamento

Os pacientes foram randomizados para tratamento com placebo ou melatonina após a primeira noite de realização da polissonografia. A idade da amostra do grupo melatonina variou entre 51 e 73 anos, com média de 62,90 ($\pm 7,78$) e no grupo placebo variou entre 50 e 70 anos, com média de 60,70 ($\pm 6,65$). Observou-se que a duração da doença no grupo melatonina variou entre 2 e 10 anos, com média igual a 6,40 ($\pm 2,59$) e no grupo placebo entre 2 e 23 anos e média 7,70 ($\pm 6,52$). Não houve diferença entre os grupos em relação a idade da amostra ($p=0,505$), idade de início da doença ($p=0,314$), duração da doença ($p=0,565$) e dose de levodopa ($p=0,644$) (Tabela 7). Em relação às reações adversas, no grupo melatonina, um paciente relatou “ardor” no estômago e interrompeu o tratamento, sendo portanto retirado do grupo, um paciente relatou dormência e outro paciente aumento da salivação. Com o uso do placebo, um apresentou tontura e sudorese e um aumento da salivação. Os dados individuais estão descritos no ANEXO G.

TABELA 7. Características demográficas e clínicas dos pacientes estudados segundo o grupo de tratamento

	Melatonina (N=10)	Placebo (N = 10)	t	p-valor
N	10	10		
Sexo M/F	9/1	7/3		
Distribuições percentuais (%)	90/10	70/30		
Idade (anos) Variação	51 - 73	50 – 70		
Média, DP	62,90 \pm 7,78	60,70 \pm 6,65	0,68	0,505
Idade de início da doença (anos) Variação	45 - 64	41 – 68		
Média, DP	56,50 \pm 7,44	52,70 \pm 8,90	1,036	0,314
Duração da doença (anos) Variação	2 - 10	2 – 23		
Média, DP	6,40 \pm 2,59	7,70 \pm 6,52	-0,586	0,565
Levodopa (mg/dia)	125 – 875	375 – 1250		
Média, DP	600 \pm 226,69	650 \pm 248,61	-0,47	0,644

*Teste t de Student

O grupo randomizado para melatonina apresentou escore médio basal na ESE igual a 7,4 (\pm 5,50). O grupo placebo apresentou escore médio basal na ESE igual a 11,70 (\pm 5,38) e revelou uma tendência para maior sonolência que o grupo melatonina ($p=0,094$). No IQSP, a média basal de escores do grupo melatonina foi 8,30 (\pm 4,57) e do grupo placebo foi 9,90 (\pm 3,67), sem diferença entre os grupos ($p=0,399$). O escore médio basal obtido na escala UPDRS parte II no grupo melatonina foi 13,50 (\pm 7,95), na UPDRS parte III foi 16,60 (\pm 6,98) e na UPDRS parte IV foi 5,20 (\pm 4,80). No grupo placebo o escore médio na escala UPDRS parte II foi 15,30 (\pm 8,77), na UPDRS parte III foi 17,20 (\pm 10,1) e na UPDRS parte IV foi 4,80 (\pm 4,37). A avaliação da função motora não revelou diferença entre os grupos (Tabela 8).

TABELA 8. Resultados das escalas de avaliação comportamental dos pacientes estudados segundo o grupo, antes de iniciar o tratamento

Escalas	Melatonina (N = 10)	Placebo (N = 10)	F	p-valor
UPDRS II Variação	2 – 27	1 – 31		
Média, DP	13,50 \pm 7,95	15,30 \pm 8,77	0,231	0,636
UPDRS III Variação	3 - 26	7 - 40		
Média, DP	16,60 \pm 6,98	17,20 \pm 10,15	0,024	0,879
UPDRS IV Variação	0 - 14	1 - 13		
Média, DP	5,20 \pm 4,80	4,80 \pm 4,37	0,038	0,848
ESE	3 – 21	4 – 22		
Média, DP	7,40 \pm 5,50	11,70 \pm 5,38	3,125	0,094
IQSP	3 – 17	4 - 16		
Média, DP	8,30 \pm 4,57	9,90 \pm 3,67	0,746	0,399

UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; ESE: Escala de Sonolência de Epworth; IQSP: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

*ANOVA

Os resultados basais das medidas de sono obtidas com a polissonografia mostram que a latência de sono (melatonina = $48,72 \pm 28,43$; placebo = $17,50 \pm 8,83$, $p = 0,011$) e latência de REM (melatonina = $158,06 \pm 75,99$; placebo = $92,85 \pm 43,95$, $p = 0,033$) foi maior no grupo melatonina do que no grupo placebo (Tabela 9). As outras medidas não mostraram diferenças entre os grupos. Foi constatado que entre os pacientes randomizados para o uso de melatonina, oito (88,9%) apresentavam SAHSO, sendo dois (25%) de grau leve, três (33,3%) de grau moderado e três (33,3%) de grau acentuado. No grupo placebo, sete (70%) apresentavam SAHSO, dos quais cinco (50%) apresentavam SAHSO de grau leve e dois (20%) de grau acentuado. Em todos os casos estudados, nenhum apresentou dessaturação grave ($\text{SaO}_2 < 90\%$ com duração superior a 30% do tempo total de sono).

TABELA 9. Resultados da avaliação polissonográfica dos pacientes estudados segundo o grupo, antes de iniciar o tratamento

	Melatonina (N = 9)	Placebo (N = 10)	t	p-valor
Latência de sono (minutos)	21 – 102	3 – 31		
Média , DP	$48,72 \pm 28,43$	$17,50 \pm 8,83$	3,16	0,011 (*)
Latência do sono REM (minutos)	81 – 299,5	41 – 158		
Média , DP	$158,06 \pm 75,99$	$92,85 \pm 43,95$	2,321	0,033 (*)
Eficiência do sono (%)	29,10 – 94,6	59,10 – 94,20		
Média , DP	$73,53 \pm 21,20$	$79,25 \pm 12,50$	-0,725	0,478
NREM (%)	0 – 14,3	0 – 10,30		
Média , DP	$6,57 \pm 4,88$	$3,11 \pm 3,88$	1,717	0,104
REM (%)	5,5 – 35	10,2 – 43,7		
Média , DP	$16,34 \pm 9,46$	$24,13 \pm 10,43$	-1,696	0,108
Número de despertar/h	2 – 40,8	1,96 – 31,8		
Média , DP	$13,60 \pm 12,75$	$14,66 \pm 11,09$	-0,195	0,847
Ronco (%)	0,4 – 54,7	0 – 48,9		
Média , DP	$17,74 \pm 21,04$	$20,20 \pm 17,46$	-0,278	0,784
Índice de apnéia/hipopnéia (eventos/h)	4,4 – 49,1	0,8 – 42,6		
Média , DP	$23,07 \pm 15,09$	$14,84 \pm 14,99$	1,191	0,250

NREM: NoRapid Eyes Movements; NREM: NoRapid Eyes Movements

*Teste t Student

6.3 Desempenho e Flutuações Motoras

O tratamento com melatonina não influenciou a avaliação do desempenho motor conforme o paciente (UPDRS II) ou conforme o examinador (UPDRS III), após quatro semanas. Também não houve diferença quanto as complicações motoras (UPDRS IV) (Tabela 10).

TABELA 10. Análise comparativa (ANCOVA) sobre a avaliação do desempenho motor (UPDRS II, III e IV) dos pacientes estudados após o tratamento com melatonina (3,0 mg) ou placebo durante 28 dias

Escala	Melatonina (N=8)		F	p-valor	Placebo (N=10)	
	Antes	Depois			Antes	Depois
UPDRS II Variação						
Média, DP	14,00 ± 7,35	13,88 ± 6,20	0,31	0,58	15,30 ± 8,77	13,60 ± 9,03
UPDRS III Variação						
Média, DP	16,75 ± 7,61	16,38 ± 8,70	0,005	0,94	17,20 ± 10,15	16,60 ± 8,22
UPDRS IV Variação						
Média, DP	6,25 ± 4,83	6,00 ± 4,41	0,017	0,897	4,80 ± 4,37	4,90 ± 4,61

UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

*ANCOVA

6.4 Grau de Sonolência Diurna e Qualidade do Sono

Após o uso da melatonina não houve alteração do estado de sonolência diurna conforme avaliado pela ESE ($p=0,84$). Os pacientes tratados com melatonina apresentaram melhora da qualidade do sono avaliada pelo IQSP ($p=0,03$) (Tabela 11).

TABELA 11. Análise comparativa (ANCOVA) sobre a avaliação do grau de sonolência diurna (ESE) e do índice de qualidade do sono (IQSP) dos pacientes estudados após o tratamento com melatonina (3,0 mg) ou placebo durante 28 dias

Escala	Melatonina (N=8)		F	p-valor	Placebo (N=10)	
	Antes	Depois			Antes	Depois
ESE						
Média, DP	7,50 ± 6,21	7,75 ± 5,80	0,04	0,843	11,70 ± 5,38	11,50 ± 6,43
IQSP						
Média, DP	8,13 ± 5,06	4,50 ± 3,12	5,40	0,035*	9,90 ± 3,67	8,70 ± 4,06

ESE: Escala de Sonolência de Epworth; IQSP: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

*ANCOVA

6.5 Avaliação Polissonográfica

Os dados relativos a polissonografia dos pacientes tratados com melatonina e placebo são apresentados na Tabela 12. Nós observamos que não há diferença entre os grupos após o tratamento com melatonina e placebo.

TABELA 12. Análise comparativa (ANCOVA) sobre a avaliação polissonográfica dos pacientes estudados após o tratamento com melatonina (3,0 mg) ou placebo durante 28 dias

Escalas	Melatonina (N=8)		F	p-valor	Placebo (N=10)	
	Antes	Depois			Antes	Depois
Latência de sono (min)						
Média , DP	44,63 ± 27,41	44,50 ± 22,56	0,14	0,71	17,50 ± 8,83	45,45 ± 40,79
Latência do sono REM (min)						
Média , DP	153,44 ± 79,88	89,56 ± 49,38	0,08	0,77	92,85 ± 43,95	92,75 ± 59,58
Eficiência do sono (%)						
Média , DP	70,90 ± 21,04	75,24 ± 18,32	1,01	0,33	79,25 ± 12,50	71,21 ± 18,98
NREM (%)						
Média , DP	6,13 ± 5,02	4,21 ± 7,11	0,04	0,84	3,11 ± 3,88	3,79 ± 3,88
REM (%)						
Média , DP	17,33 ± 9,62	21,50 ± 5,28	0,06	0,80	24,13 ± 10,43	23,21 ± 10,44
Número de despertar/h						
Média , DP	14,16 ± 13,51	18,64 ± 15,92	1,42	0,25	14,66 ± 11,09	12,07 ± 6,57
Ronco (%)						
Média , DP	13,81 ± 18,63	14,48 ± 15,94	1,40	0,25	20,20 ± 17,46	22,85 ± 10,60
Índice de apnéia /hipopnéia (eventos/h)						
Média , DP	21,91 ± 15,70	19,56 ± 17,07	0,09	0,76	14,84 ± 14,97	14,21 ± 12,13

NREM: NoRapid Eyes Movements; REM: Rapid Eyes Movements

*ANCOVA

7 DISCUSSÃO

Os nossos dados mostram que o uso da melatonina, na DP, na dose de 3mg v.o. ao deitar, melhora a qualidade subjetiva do sono de acordo com a avaliação feita pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP). A avaliação das medidas objetivas de sono, realizada através de polissonografia, não revelou diferença entre os grupos tratados com melatonina e placebo. O IQSP é um questionário validado e testado com relação à sua consistência e homogeneidade interna (BUYSSSE *et al.*, 1989). Essa escala é utilizada para a avaliação subjetiva de diversos aspectos do sono como a qualidade, a latência, a duração, a eficiência, distúrbios associados, uso de sedativos e percepção de disfunção diurna e essa avaliação traduz a percepção do sono do ponto de vista do indivíduo. A polissonografia considerada padrão-ouro para a avaliação objetiva do sono foi também utilizada para registrar a latência, eficiência e arquitetura do sono. Para a realização desse exame é necessário treinamento prévio específico de pessoal e ambiente adequado. Essas condições necessárias foram possíveis e o estudo foi realizado com um sistema ALICE de polissonografia, considerado de capacidade avançada.

Os sintomas de natureza motora foram avaliados nesse estudo através da escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS II, III e IV). Os examinadores foram apropriadamente treinados através de vídeo antes da realização dos testes tendo em vista a homogeneização da aplicação da escala.

A Escala de Sonolência de Epworth (ESE) que foi utilizada nesse trabalho é usada no mundo inteiro para avaliar a percepção subjetiva de sonolência do ponto de vista dos indivíduos (JOHNS, 1992). O teste da latência múltipla do sono, considerado padrão ouro para a avaliação da sonolência diurna é de difícil realização e de custo elevado e não foi realizado nesse estudo.

Portanto, nós utilizamos medidas subjetivas e objetivas para inferir sobre o sono, sobre o grau de disfunção motora e sobre a sonolência diurna nessa população com DP.

O ensaio foi do tipo randomizado, duplo-cego, paralelo e controlado por placebo. Nós optamos por um estudo não cruzado por utilizar uma substância com propriedades hípnicas e cronobióticas desde que um possível efeito de carregamento longitudinal poderia ocorrer nos pacientes. Um contacto semanal e contagem de cápsulas foi realizado com o objetivo de detectar a presença de reações adversas e também o grau de adesão. No nosso trabalho,

somente um paciente não aderiu ao uso regular do medicamento e portanto não completou as exigências do estudo. Efeitos adversos graves não foram relatados. A melatonina é considerada uma substância de baixa toxicidade e bem tolerada. Um ensaio clínico com o objetivo de avaliar a toxicidade da melatonina, num período de 4 semanas, demonstrou que mesmo em doses três vezes mais do que a utilizada no presente estudo, não há ocorrência alterações toxicológicas (SEABRA, 2000). Porém, em outro estudo mais prolongado sobre os efeitos da melatonina na dose de 3mg, uma redução da concentração e motilidade espermática, em dois de oito pacientes foi evidenciada (LUBOSHITZKY *et al.*, 2002). Os efeitos de intolerância descritos e associados com esse medicamento são na verdade bem mais reduzidos que aqueles associados aos agentes hipónicos utilizados tradicionalmente. No presente estudo, um paciente relatou “ardor” no estômago, um queixou-se de dormência e um outro de aumento da salivagem, no grupo tratado com a melatonina. Com o uso do placebo, um apresentou tontura e sudorese e um aumento da salivagem. Provavelmente, o aumento da salivagem e a dormência, sintomas descritos com frequência na DP, foram decorrência da própria doença e não do uso da melatonina.

Os estudos sobre os efeitos da melatonina na DP ainda não são conclusivos. Um registro anterior mostra que o uso da melatonina não melhora o sono na DP (DOWLING; MASTICK; AMINOFF, 2003). Nesse estudo piloto, utilizando actigrafia, os autores mostraram que a melatonina na dose de 5 mg, administrada trinta minutos antes do paciente ir para a cama, não alterou significativamente as medidas objetivas do sono. Mais recentemente, os mesmos autores descreveram uma melhora das alterações do sono usando melatonina na dose de 50mg durante 10 semanas através de ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e cruzado (DOWLING *et al.*, 2005). Em concordância com os nossos achados, eles mostraram que apesar da melatonina melhorar em pequena intensidade as medidas do sono, observa-se uma melhora subjetiva importante. Infelizmente o registro por actigrafia e a utilização de um ensaio cruzado pode ter interferido com os resultados desse estudo. Sabe-se que a actigrafia é um método pouco confiável nas patologias que envolvem estados de hipercinesia ou hipocinesia. A hipocinesia dos pacientes com DP pode ser falsamente considerada como estado de repouso ou sono mesmo quando os pacientes estão em vigília conduzindo a falsos resultados. O uso de escalas de ritmo diário pode contribuir para a avaliação desses pacientes (MAGALHÃES *et al.*, 2005) dado que já foi demonstrado que o ritmo de atividades diárias relaciona-se com o sono (MONK *et al.*, 2003). Vale ressaltar novamente que uma substância com propriedades cronobióticas como a melatonina pode

carrear seus efeitos longitudinalmente interferindo com o grupo seguinte. Portanto, a utilização de um estudo cruzado pode ter interferido com os resultados obtidos.

Previamente, um estudo mostrou que a melatonina na dose de 1 e 5mg em indivíduos jovens sem alterações do sono não resultou em alterações polissonográficas com exceção da diminuição da latência do sono REM após o uso da melatonina na dose de 5mg (JAMES *et al.*, 1987). Alguns estudos indicam que a melatonina quando administrada no período diurno de atividade, onde seus níveis endógenos são baixos, é capaz de induzir e manter o sono (NAVE *et al.*, 1996; ZHDANOVA *et al.*, 1996). Diferentes conclusões com relação ao efeito promotor do sono da melatonina pode ser resultado de diferentes categorias de indivíduos estudados. Avaliação de idosos, jovens, indivíduos com insônia, e indivíduos sem queixas de sono pode levar a conclusões diferentes. Além do mais o amplo espectro de doses administradas e horários variados de administração podem explicar a variação de resultados entre os estudos.

Em um estudo polissonográfico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com indivíduos idosos sem alterações do sono, a melatonina na dose de 0,1, 0,3 e 3mg não aumentou a propensão ao sono. No entanto, no mesmo estudo, no grupo de indivíduos idosos com insônia a melatonina obteve resultados positivos nas três doses administradas (ZHDANOVA *et al.*, 2001). A administração de 2 mg de melatonina em idosos com insônia, administradas 2 horas antes do paciente ir deitar-se por sete dias reduziu a latência do sono (HAIMOV *et al.*, 1995). De acordo com esses resultados sugere-se que o tratamento com a melatonina não modifica a eficiência do sono em pessoas em que o sono é normal, porém a melatonina melhora o sono daquelas que sofrem de insônia relacionada a idade. Por outro lado, outros autores relatam efeito hipnoindutor da melatonina noturna em indivíduos saudáveis. A administração do hormônio pineal na dose de 1mg em sujeitos de meia-idade saudáveis, 2 horas antes de ir para cama, aumentou significativamente o tempo total de sono e a eficiência do sono (ATTENBURROW; COWEN; SHARPLEY, 1996).

Foi relatado que a administração de 0,3mg do hormônio pineal as 9:00 p.m produz níveis séricos comparáveis a taxa noturna normal ($112,6 \pm 13,53$ pg/mL) no início do sono e que a administração de 1 mg eleva os níveis séricos para valores suprafsiológicos ($521,4 \pm 71,25$ pg/mL) após 50 minutos em indivíduos jovens (ZHDANOVA *et al.*, 1996). A dose de 3 mg utilizada no nosso estudo pode ter proporcionado níveis séricos suprafsiológicos, embora tenha sido administrada em idosos e estes normalmente apresentam diminuição acentuada da melatonina no sangue (HUMBERT; PEVET, 1994).

Tem sido defendido que a melatonina é útil para tratamento de distúrbios do sono REM, especialmente em pacientes com baixa secreção do hormônio pineal (TAKEUCHI *et al.*, 2001). Estudo polissonográfico em 16 pacientes revela que a melatonina na dose de 3 mg aumentou a percentagem e continuidade do sono REM, em pacientes com redução de 25% ou mais deste, mas não influenciou a latência do sono REM (KUNZ *et al.*, 2004). Mais uma vez, a avaliação de população com características diversas entre si e o uso de preparações em doses diferentes pode ter contribuído para a obtenção de resultados diversos. No hemisfério norte, a melatonina é disponível em muitas preparações na forma de cápsula ou comprimido e as doses mais encontradas são 3 e 5 mg. De forma semelhante ao que acontece com outros produtos com atividade farmacológica ela não sofre controle medicamentoso pois é tolerada como um complemento alimentar. O controle de produção, comercialização e uso dessa substância não é portanto sujeito as mesmas regras de outros medicamentos deixando que pouco rigor sobre a pureza e disponibilidade possa ocorrer.

Recentemente, uma metanálise sobre os efeitos da melatonina no sono, mostrou que a melatonina melhora o sono sem afetar significativamente as medidas polissonográficas como latência e eficiência do sono corroborando a idéia de que a melhora do sono pode ocorrer através de um efeito cronobiótico ou seja, a melatonina prepara o indivíduo para dormir (BRZEZINSKI *et al.*, 2005). Sabe-se que a redução da temperatura corporal que é um dos efeitos reconhecidos dessa substância é uma etapa muito importante para o início do sono. Um estudo recente mostrou que a beta-methyl-6-chloromelatonin melhora o sono de pacientes com insônia. Nesse estudo, observou-se melhora das medidas objetivas através de polissonografia e das medidas subjetivas através de questionários específicos sugerindo que este derivado provavelmente atua como um agonista direto tendo efeitos soporíficos pois esta substância não altera a temperatura ou a frequência cardíaca (ZEMLAN *et al.*, 2005). Tendo em vista os efeitos cronobióticos e hípnicos da melatonina pode-se teorizar que ambos possam vir a ser de utilidade na regulação do sono e do ritmo na DP. Mais estudos sobre este assunto são necessários e podem ser esclarecedores.

Diversos trabalhos sugerem uma alteração do ritmo circadiano e um avanço da fase do sono na DP (BEM; BRUGUEROLE, 2000, BRUGUEROLE; SIMON, 2002). A heterogeneidade da doença e o amplo espectro de alterações motoras, disfunção cognitiva e resposta irregular ao(s) medicamento(s) dificultam um consenso e as discussões sobre as alterações do ritmo circadiano na DP ainda não foram esgotadas. O uso de uma substância com propriedades cronobióticas pode ter vantagens e inserir-se no contexto desse possível avanço da fase do sono. Vale ressaltar que a DP acomete preferencialmente idosos nos quais

há uma tendência natural para o avanço de fase e a exposição a luz no final do dia pode também ter impacto sobre o sono e a sonolência diurna que é um problema já demonstrado nessa doença (CARRIER *et al.*, 2002). O nosso estudo mostra um percentual elevado de indivíduos com má qualidade do sono e com sonolência diurna e confirma outros dados da literatura que através de séries mais numerosas mostraram que as alterações do sono são freqüentes na DP (FACTOR *et al.*, 1990). As alterações do sono na DP incluem fragmentação do sono, sonolência excessiva diurna, movimentos periódicos de pernas, parassonia associada ao sono REM, pesadelos, terror noturno e ataques de pânico (THORPY, 2004). Depressão, demência e alterações fisiológicas contribuem para as anormalidades do sono na DP. Na nossa amostra as avaliações do sono não foram diferentes entre os grupos considerando a presença de complicações motoras. Os medicamentos antiparkinsonianos também podem influenciar o aparecimento das alterações do sono (BRUNNER *et al.*, 2002) e sugere-se que uma susceptibilidade individual é importante na reação a essas drogas (ROMIGI *et al.*, 2005). Nessa amostra os indivíduos com flutuações e em uso de maiores doses de levodopa tenderam a apresentar menor número de despertares em concordância com outro estudo que mostra de forma semelhante a melhora do sono após o uso de apomorfina, um agonista dopaminérgico (PRIANO *et al.*, 2003). O tratamento das alterações do sono na DP deve levar em consideração que esses indivíduos potencialmente apresentam sonolência excessiva diurna e podem desenvolver agitação, hipotensão ou quedas após o uso de agentes com propriedades hípnicas e/ou sedativas. O uso de fototerapia poderia melhorar os sintomas de sonolência diurna na DP, como já foi demonstrado em outras situações clínicas (YOON *et al.*, 2003). Vale ressaltar que tratamentos com fototerapia e avaliações de ritmo circadiano ainda são incipientes na DP.

Nesse estudo o exame de polissonografia confirmou dados da literatura de que o sono na DP apresenta alterações importantes. A redução da latência e eficiência do sono, aumento da fragmentação e redução do conteúdo proporcional de sono REM e NREM 3 e 4 foram previamente demonstradas e não parecem apresentar relação com a gravidade da doença (YOUNG *et al.*, 2002). Um efeito de segunda noite não foi descrito em um estudo realizado em pacientes com DP (WETTER *et al.*, 2001). O estadiamento do sono na DP é complicado pela presença de atividade motora anormal que pode estar presente no sono. Um estudo mostra que apesar da falta de atonia comum nesses pacientes, o reconhecimento do sono REM pode ser realizado (BLIWISE *et al.*, 2002). A leitura das fases do sono nessa doença requer cuidado especial.

A SAHSO também foi um achado freqüente no nosso estudo, observando-se o acometimento 78,95% dos casos. Oito pacientes (42,10%) apresentavam SAHSO moderada ou grave. Nessa amostra não se observou queda acentuada da saturação de O₂ em concordância com outro estudo (MARIA *et al.*, 2003). Estudos tem mostrado que entre 20 (ARNULF, 2005) a 43% (DIEDERICH *et al.*, 2005) dos casos de DP apresentam SAHSO. A ausência de queda acentuada da saturação arterial de oxigênio nesses pacientes sugere um padrão diferente do que habitualmente se observa na SAHSO. Os pacientes com DP apresentariam uma síndrome menos mórbida porém somente o acompanhamento longitudinal desses casos poderá vir a esclarecer sobre o papel da SAHSO nessa doença. A SAHSO associa-se com hipoxia recorrente, hipercolesterolemia e aumento dos níveis de mediadores inflamatórios como interleucinas. O aumento de lipídios e colesterol pode ocorrer independente da presença de obesidade nos pacientes com SAHSO e postula-se que um ciclo vicioso formado pela SAHSO e obesidade exista (ULUKAVAK *et al.*, 2005). Já foi demonstrado que hipoxia intermitente reduz a presença de uma proteína “scavenger” (receptor B1) reguladora da captação dos esterés de colesterol e HDL pelo fígado (SERIES *et al.*, 2005). Tais fatores seriam adicionais a mecanismos de estresse oxidativo que são aceitos como determinantes na origem da DP. Portanto, essas alterações do sono podem estar contribuindo para a piora e progressão dos sintomas.

Na nossa amostra, a presença de SAHSO pode ter contribuído para a sonolência diurna confirmando dados da literatura (BRAGA *et al.*, 2004). O uso de sedativos e hipnóticos nessa população deve também levar em conta a possibilidade da presença de SAHSO e suas consequências potenciais. A polissonografia pode ser de valor para o esclarecimento diagnóstico nesses casos. Nesse grupo avaliado, alguns casos apresentava dessaturação arterial de oxigênio de grau acentuado e sabe-se que esse fator contribui para a morbidade e mortalidade na SAHSO (SERIES *et al.*, 2005). Em resumo, o nosso estudo confirma a presença comum de SAHSO na DP e sugere a necessidade de polissonografia dado que o tratamento da SAHSO pode melhorar as alterações do sono e potencialmente alterar a morbidade e mortalidade da doença. A avaliação e seguimento longitudinal de um maior número de casos são necessários para a definição dessa questão.

O sono também exerce importante papel na consolidação da memória (BARTEL *et al.*, 2004). As alterações do sono, a sonolência diurna e a hipoxia intermitente a que esses pacientes estão sujeitos podem estar também contribuindo para a disfunção cognitiva que se observa nos pacientes com DP. Estima-se que entre 20 a 30% dos casos de DP apresentam

transtorno cognitivo e/ou demência. Estudos sobre a relação entre as alterações do sono e o transtorno cognitivo na DP dependem de seguimentos prolongados. Sabe-se que os transtornos cognitivos aparecem mais com o avançar da idade e a progressão da doença. O papel que o sono exerce sobre a função cognitiva e a memória na DP ainda é objeto de estudo.

Na amostra estudada, não havia história de comportamento anormal no sono compatível com a presença de parassonia associada ao sono REM. Sabe-se que essa parassonia é observada com frequência na DP e os sintomas podem preceder a manifestação da doença (GAGNON *et al.*, 2004; COMELLA *et al.*, 1998). Apesar de aceitar-se que essa condição seja explicada como uma expressão da deficiência de dopamina, observa-se uma relação direta entre o aparecimento de alucinações e a quantidade de agonistas dopaminérgicos usados (ONOFRJ *et al.*, 2002). Tal achado sugere que uma via dopaminérgica anormal está presente na gênese desses sintomas. Sabe-se que comportamento anormal no sono, compatível com a parassonia associada ao sono REM é mais comum com o decorrer da idade. Os pacientes com maior duração da doença, com disfunção cognitiva e em doses maiores de medicamentos com propriedades dopaminérgicas também apresentam mais comportamento anormal associado ao sono REM (SCAGLIONE *et al.*, 2005). Com o objetivo de reduzir a heterogeneidade da amostra, nós optamos por estudar pacientes sem disfunção cognitiva e esse pode ser um dos motivos pelos quais não se registrou parassonia associada ao sono REM. (COMELLA *et al.*, 1998).

A síndrome das pernas inquietas é relatada com frequência na DP (BRAGA *et al.*, 2004) e pode coexistir com movimentos periódicos de extremidades constatados durante a polissonografia. No nosso estudo, não havia relato de pernas inquietas e não houve registro de movimentos periódicos de extremidades no exame de polissonografia. Tais achados podem ser decorrentes do número de pacientes avaliados.

Como tentativa de homogeneização da amostra, nós optamos por estudar indivíduos entre 50 e 75 anos com Hoehn and Yahr entre I e III e sem disfunção cognitiva. Sabe-se que a duração da doença, gravidade, uso de medicação, complicações associadas e disfunção cognitiva contribuem de forma importante para a heterogeneidade da amostra. O amplo espectro de sintomas e gravidade presentes na DP são fatores que dificultam as avaliações dos estudos clínicos. A idade é um fator determinante no aparecimento das alterações do sono. Insônia, fragmentação do sono, sonolência diurna e avanço da fase do sono são todas descritas em associação com o envelhecimento. Já foi demonstrado porém que os indivíduos com DP apresentam mais alterações de sono que a população da mesma idade (CLARENBACH, 2000). Pacientes portadores de DP e sonolência diurna podem estar mais expostos a

patologias potencialmente tratáveis como a SAHSO (APPS *et al.*, 1985). Na nossa amostra a presença de SAHSO em 78,95% dos pacientes confirma tal idéia.

A escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS II, III e IV) é largamente utilizada tanto com finalidade clínica quanto em pesquisa. É importante diferenciar o comprometimento motor secundário a outras patologias, que podem ser confundidos com as alterações motoras da DP e para tanto, um treinamento prévio foi realizado. Nesse grupo, 75% dos casos apresentavam flutuações motoras e esses pacientes utilizavam mais levodopa e apresentavam mais complicações motoras, porém, a qualidade do sono e sonolência diurna não foram diferentes entre eles. Os pacientes sem flutuações motoras e utilizando doses menores de levodopa apresentaram uma tendência para um maior número de despertares o que sugere que o aumento da dose de levodopa pode reduzir o número de despertares. Redução da motilidade durante o sono é relacionada como uma das possíveis causas de má qualidade do sono na DP (WETTER *et al.*, 2000).

Nesse grupo, somente dois pacientes faziam uso de agonistas dopaminérgicos e não havia história de ataques de sono súbito. Tais ataques tem sido descritos em associação com a DP. Nos casos relatados sugere-se que o uso de substâncias com propriedades dopaminérgicas associa-se a ataques súbitos de sonolência. Tanto a levodopa quanto os agonistas dopaminérgicos tem sido associados a ataques súbitos de sonolência (FRUCHT *et al.*, 1999). Desconhece-se a razão pela qual somente alguns pacientes apresentam esses sintomas e tem sido descrito que a presença de sonolência diurna predispõe aos ataques súbitos de sonolência (TAN *et al.*, 2002).

Finalizando, nós reafirmamos que as complicações relacionadas ao sono são comuns na DP e que a presença de SAHSO é elevada. O uso da melatonina associa-se a melhora subjetiva do sono nesses pacientes e tal melhora pode estar relacionada tanto a suas propriedades hípnicas quanto a sua ação cronobiótica que pode ser desejável desde que alguns trabalhos sugerem um avanço da fase do sono nessa doença.

8 CONCLUSÃO

Alterações objetivas da arquitetura do sono e a síndrome da apneia do sono são comuns na doença de Parkinson

A melatonina na dose de 3mg, 1 hora antes de deitar, por 28 dias, melhora a qualidade subjetiva do sono nesses pacientes

A melatonina na dose de 3mg, por 28 dias, não altera a função motora na doença de Parkinson

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, L.A.F. **Contribuição ao estudo da doença de Parkinson de início precoce: análise clínica de 58 pacientes.** 1994. 177p. Tese (Livre-Docência) - Escola Paulista de Medicina, São Paulo.

APPS, M.C.; SCHEAFF, P.C.; INGRAM, D. A.; KENNARD, C.; EMPEY, D.W. Respiration and sleep in Parkinson's disease. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 48, n. 12, p. 1240-1245, 1985.

ARNULF, I.; BONNET, A. M.; DAMIER P.; BEJJANI, B.P.; SEILHEAN, D.; DERENNE, J.P.; AGID, Y. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. **Neurology**, v. 55, n. 2, p. 281-288, 2000.

ARNULF, I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. **Sleep Med. Rev.**, v. 9, n. 3, p.185-200, 2005.

ATTENBURROW, M.E.J.; COWEN, P.J.; SHARPLEY, A.L. Low dose melatonin improves sleep in healthy middle-aged subjects. **Psychopharmacology**, v. 126, p. 179-181, 1996.

BAGETTA, G.; DE SARRO, G.; RIOLO, E. Ventral tegmental area: site through which dopamine D₂-receptor agonists evoke behavioural and eletrocortical sleep in rats. **Br. J. Pharmacol.**, v. 95, p. 860-866, 1988.

BARBOSA, E.R.; LIMONGI, J.C.P.; CUMMINGS, J.L. Parkinson's disease. **Psychiatr. Clin. North Am.**, v. 20, p. 769-790, 1997.

BARTEL, P.; OFFERMEIER, W.; SMITH, F.; BECKER, P. Attention and working memory in resident anaesthetists after night duty: group and individual effects. **Occup. Environ. Med.**, v. 61, n. 2, p. 167-170, 2004

BARUZZI, A.; CONTIN, M.; RIVA, R.; PROCACCIA, G.; ALBANI, F.; TONELLO, C.; ZONI, E.; MARTINELLI, P. Influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of orally administered levodopa in parkinsonian patients. **Clin. Neuropharmacol.**, v. 10, n. 6, p. 527 - 537, 1987.

BECKER, T.; BECKER, G.; SEUFERT, J.; HOFFMANN, E.; LANGE, K.W.; NAUMANN, M.; LINDNER, A; REICHMANN, H.; BECKMANN, H.; REINERS, K. Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 63, p. 590-596, 1997.

BEN, V.; BRUGUEROLLE, B. Effects of bilateral striatal 6-OHDA lesions on circadian rhythms in the rat: a radio telemetric study. **Life Sci**, v. 67, n. 13, p. 1549 - 1558, 2000.

BERTOLUCCI, P.H.; ANDRADE, L.A; LIMA, J.G.; CARLINI, E.A. Total sleep deprivation and Parkinson's disease. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 45, n. 3, p. 224 - 230, 1987 .

BLIWISE, D.L.; WILLIAMS, M.L.; IRBE, D.; ANSARI, F.P.; RYE, D.B. Inter-rater reliability for identification of REM sleep in Parkinson's disease. **Sleep**, v. 23, n. 5, p. 671-676, 2000 .

BRACCO, F.; MALESANI, R.; SALDINI, M.; BATTISTIN, L. Protein redistribution diet and parkinsonian response to levodopa. **Eur. Neurol.**, v. 31, p. 68-71, 1991.

BRAGA-NETO, P.; SILVA-JUNIOR, F.P.; MONTE, F.S.; BRUIN, P.F.C.; BRUIN, V.M.S. Snoring and excessive daytime sleepiness in parkinson's disease. **J. Neurol. Sci.**, v. 217, p. 41-45, 2004.

BRISMAR, K.; HYLANDER, B.; ELIASSON, K.; ROSSNER, S.; WETTERBERG, L. Melatonin secretion related to side-effects of beta-blockers from the central nervous system. **Acta Med. Scand.**, v. 223, n. 6, p.525-530, 1988.

BRUGUEROLLE, B.; SIMON, N. Biologic rhythms and Parkinson's disease: a chronopharmacologic approach to considering fluctuations in function. **Neuropharmacology**, v. 25, n. 4, p. 194-201, 2002.

BRUIN, V.M.S.; LEES, A.J. Subcortical neurofibrillary degeneration presenting as Steele-Richardson-Olszewski syndrome and other related syndromes – a review of 90 pathologically verified cases. **Mov. Disord.**, v. 9, p. 381-389, 1993.

BRUIN, V.M.S.; LEES, A.J.; DANIEL, S.E. Diffuse Lewy body disease presenting with supranuclear gaze palsy, parkinsonism and dementia: a case report. **Mov. Disord.**, v. 7, p. 355-358, 1992.

BRZEZINSKI, A. Melatonin in humans. **N. Engl. J. Med.**, v. 336, p. 186-195, 1997.

BRZEZINSKI, A.; VANGEL, M.G.; WURTMAN, R.J.; NORRIE, G.; ZHDANOVA, I.; BEN-SHUSHAN, A.; FORD I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. **Sleep Med. Rev.**, v. 9, n. 1, p. 41-50, 2005.

BRUNNER, H.; WETTER, T.C.; HOGL, B.; YASSOURIDIS, A.; TRENKWALDER, C.; FRIESS, E. Microstructure of the non-rapid eye movement sleep electroencephalogram in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: effects of dopaminergic treatment. **Mov. Disord.**, v. 17, n. 5, p. 928-933, 2002.

BUYSSE, D.J. *et al.* The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Re.**, v. 28, n. 2, p. 193-213, 1989.

CAGNACCI, A. Melatonin in relation to physiology in adult humans. **J. Pineal Res.**, v. 21, p. 200-213, 1996.

CARDINALI, D.P.; LYNCH, H.J.; WURTMAN, R.J. Binding of melatonin to human and rat plasma proteins. **Endocrinology**, v. 91, p. 1213-1218, 1972.

CARLSON, A; FORNSTEDT, B. Possible mechanisms underlying the special vulnerability of dopaminergic neurons. **Acta Neurol. Scand.**, v. 84, p. 16-18, 1991.

CARRIER, J.; PAQUET, J.; MORETTINI, J.; TOUCHETTE, E. Phase advance of sleep and temperature circadian rhythms in the middle years of life in humans. **Neurosci. Lett.**, v. 320, n.1-2, p. 1-4, 2002.

CHASE, T.N. Levodopa therapy: consequences of the nonphysiologic replacement of dopamine. **Neurology**, v. 50, p. 17-25, 1998.

CIANCHETTI, C. Dopamine agonists and sleep in man. In: WAUQUIER, A. *et al.* (Eds.) **Sleep: neurotransmitters and neuromodulators**. New York, NY: Raven Press, 1985. p.121-134.

CLARENBACH, P. Parkinson's disease and sleep. **J. Neurol.**, v. 247, p. 20-23, 2000.

COHN, D.F.; PERLMAN, O.Z. ; LEWY, F.H. Describer of the histological "bodies" in the brain of patients with Parkinson's disease. In: SYMPOSIUM ON PARKINSON'S DISEASE, 9, Jerusalem. **Abstracts...** Jerusalem, 1988. p. 89.

COLOSIMO, A.; ALBANESE, J.; HUGHES, A.J.; BRUIN, V.M.S.; LEES, A.J. Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease. **Arch. Neurol.**, v. 52, p. 294-298, 1995.

COMELLA, C.L.; NARDINE, T.M.; DIEDERICH, N.J.; STEBBINS, G.T. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. **Neurology**, v. 51, n. 2, p. 526-529, 1998.

DABBENI-SALA, F.; DI SANTO, S.; RANCESCHINI, D.; SKAPER, S.D.; GIUSTI, P. Melatonin protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in rats: a role for mitochondrial complex I activity. **Faseb J.**, v.15 n.1, p.164-170, 2001.

DANIEL, S.E.; BRUIN, V.M.S.; LEES, A.J. The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome. **Brain**, v. 18, p. 739-750, 1995.

DEMET, E.M.; CHICZ-DEMET, A.; FALLON, J.H.; SOKOLSKI, K.N. Sleep deprivation therapy in depressive illness and Parkinson's disease. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatric**, v. 23 n.5, p.753-784, 1999.

DEMURO, R.L.; NAFZIGER, A.N.; BLASK, D.E.; MENHINICK, A.M.; BERTINO-Jr, JS. The absolute bioavailability of oral melatonin. **J. Clin. Pharmacol.**, v. 40, p. 781-784, 2000.

DIEDERICH, N.J.; VAILLANT, M.; LEISCHEN, M.; MANCUSO, G.; GOLINVAL, S.; NATI, R.; SCHLESSER, M. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. **Mov. Disord.**, 2005.

DOLLINS, A.B.; ZHDANOVA, I.V.; RTMAN, R.J.; LYNCH, H.J.; DENG, M.H. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v. 91, p. 1824-1828, 1994.

DOWLING, G.A.; MASTICK, J.; AMINOFF, M.J. Melatonin treatment for insomnia in Parkinson's disease: A pilot Study. **Sleep Res. Online**, v. 5, n. 3, p. 99-103, 2003.

DOWLING, G.A.; MASTICK, J.; COLLING, E.; CARTER, J.H.; SINGER, C.M.; AMINOFF, M.J. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. **Sleep Med.**, 2005.

DUBOCOVICH, M.L.; YUN, K.; AL-GHOUL, W.; BENLOUCIF, S.; MASANA, M.I. Selective MT2 melatonin receptor antagonists block melatonin-mediated phase advances of circadian rhythms. **FASEB J.**, v. 12, p. 1211-1220, 1998.

DUBOCOVICH, M.L.; MASANA, M.I; BENLOUCIF, S. Molecular pharmacology and function of melatonin receptor subtypes, **Adv. Exp. Med Biol.**, v.460, p. 181-190, 1999.

DUNLAP, J.C. Molecular bases for circadian clocks. **Cell**, v. 96, p. 271-290, 1999.

DUVOISIN, R.C. Cholinergic-anticholinergic antagonism in parkinsonism. **Arch. Neurol.**, v. 17, p. 124-136, 1967.

EHRINGER, H.; HORNYKIEWICZ, O. Verteilung von noradrenalin und doppamin (3 Hydroxy-tyramin) im gehrin des menschen und ihr bei erkrakungen des extrapyramidalen systems. **Klin. Wschr.**, v. 38, p. 1236-1239, 1967.

FACTOR, S.A.; McALARNEY, T.; SANCHEZ-RAMOS J.R.; WEINER, W.J. Sleep disorders and sleep effects in Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 5, n. 4, p. 280-285, 1990.

FACTOR, S.A. Parkinson's disease: motor fluctuations. **Curr. Treat. Opt. Neurol.**, v. 1, p. 21-32, 1999.

FERRAZ, H.B.; AZEVEDO-SILVA, S.M.; BORGES, V.; ROCHA, M.S.; ANDRADE, L.A. Apomorfina: Uma alternativa no controle das flutuações motoras na doença de Parkinson. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 53, p. 245-251, 1995.

FORNO, L.S. Neuropathology of Parkinson's disease. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, v. 55, p. 259-272, 1996.

FRUCHT, S.; ROGERS, J.D.; GREENE, P.E.; GORDON, M.F.; FAHN, S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinorole. **Neurology**, v. 52, n. 9, p. 1908-1910, 1999.

GAGNON, J.F.; FANTINI, M.L.; BEDARD, M.A.; PETIT, D.; CARRIER, J.; ROMPRE, S.; DECARY, A.; PANISSET, M.; MONTPLAISIR, J. Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. **Neurology**, v. 62, n. 3, p. 401-406, 2004.

GEOFFRIAU, M.; BRUN, J.; CHAZOT, G.; CLAUSTRAT, B.. The physiology and pharmacology of melatonin in humans. **Horm.Res.**, v. 49, n. 3-4, p. 136-141, 1998.

GOLBE, L.I. Young- on set Parkinson's disease: a clinical review. **Neurology**, v. 41, n. 2, pt 1, p. 168-173, 1991.

GRAHAM, J.M.; SAGAR, H.J. A data-driven approach to the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: identification of three distinct subtypes. **Mov. Disord.**, v. 14, p. 10-20, 1999.

HAIMOV, I.; LAVIE, P.; LAUDON, M.; HERER, P.; VIGDER, C.; ZISAPEL, N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. **Sleep**, v. 18, p. 598-603, 1995.

HAINES, D.E. **Fundamental neuroscience**. New York: Churchill Livingstone, 1997.

HAJAK, G.; HUETHER, G.; BLANKE, J.; BLOMER, M.; FREYER, C.; POEGGELER, B.; REIMER, A.; RODENBECK, A.; SCHULZ-VARSZEGI, M.; RUTHER, E. The influence of intravenous L-tryptophan on plasma melatonin and sleep in men. **Pharmacopsychiatry**, v. 24, n. 1, p. 17-20, 1991.

HUGHES, R.J.; SACK, R.L.; LEWY, A.J. The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep maintenance insomnia, assessment in a clinical trial of melatonin replacement. **Sleep**, v. 21, n. 1, p. 52-68, 1998.

HUMBERT, W.; PEVET, P. The decrease of pineal melatonin production with age. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 719, p. 43-61, 1994.

JAMES, R.J.; MENDELSON, W.B.; SACK, D.A.; ROSENTHAL, N.E.; WEHR, T.A. The effect of melatonin on normal sleep. **Neuropsychopharmacology**, v. 1, p. 41-44, 1987.

JENNER P. Pharmacology of dopamine agonist in the treatment of Parkinson's disease. **Neurology**, v. 58, suppl. 1, p. S1-8, 2002.

JOHNS, M.W. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. **Sleep**, v. 15, n. 4, p. 376-381, 1992.

KAAKKOLA, S.; GORDIN, A.; MÄNISTÖ, P. General properties and clinical possibilities of new selective inhibitors of catechol-O-methyltransferase. **Gen. Pharmacol.**, v. 25, p. 813-824, 1994.

KATAYAMA, S. Actigraph analysis of diurnal motor fluctuations during dopamine agonist therapy. **Eur. Neurol**, v. 46, suppl 1, p. 11-17, 2001.

KENNAWAY, D.J.; STAMP, G.E.; GOBLE, F.C. Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 75, n. 2, p. 367-369, 1992.

KOPIN, I.J.; PARE, M.B.; AXELROD, J.; WEISBACH, H. The fate of melatonin in animals. **J. Biol. Chem.**, v. 236, p. 3072-3075, 1961.

KUNZ, D.; MAHLBERG, R.; MULLER, C.; TILMANN, A.; BES, F. Melatonin in Patients with Reduced REM Sleep Duration: Two Randomized Controlled Trials. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 1, p. 128-134, 2004.

LANE, E.A.; MOSS, H.B. Pharmacokinetics of melatonin in man: first pass hepatic metabolism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 61, n. 6, p. 1214-1216, 1985.

LARSEN, J.P.; KARLSEN, K.; TANDBERG, E. Clinical problems in non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a community based study. **Mov. Disord.**, v. 15, p. 826-829, 2000.

LARSEN, J.P.; TANDBERG, E. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management. **CNS Drugs**, v. 15, n. 4, p. 267-275, 2001.

LEON, A.S.; SPEIGEL, H. The effect of antacid administration on the absorption and metabolism of levodopa. **J. Clin. Pharmacol.**, v. 12, p. 263-267, 1972.

LIU, C.; WEAVER, D.R.; JIN, X.; SHEARMAN, L.P.; PIESCHL, R.L.; GRIBKOFF, V.K.; REPERT, S.M. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. **Neuron**, v. 19, p. 91-102, 1997.

LUBOSHITZKY, R.; SHEN-ORR, Z.; NAVE, R.; LAVI, S.; LAVIE, P. Melatonin administration alters semen quality in healthy men. **J. Androl.**, v. 23, n. 4, p. 572-578, 2002.

LYNCH, H.J.; WURTMAN, R.J.; MOSCOWITZ, M.A.; ARCHER, M.C.; HO, M.H. Daily rhythm in human urinary melatonin. **Science**, v. 187, p. 169-171, 1975.

MAGALHÃES, S.C.; SOUZA, C.V.; DIAS, T.R.; BRUIN, P.F.C.; BRUIN, V.M.S. Lifestyle regularity measured by the social rhythm metric in Parkinson's disease. **Chronobio. Int.**, v. 22, n. 5, p. 1-8, 2005.

MARIA, B.; SOPHIA, S.; MICHALIS, M.; CHARALAMPOS, L.; ANDREAS, P.; JOHN, M.E.; NIKOLAOS, S.M. Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease. **Respir. Med.**, v. 97, n. 10, p. 1151-1157, 2003.

McARTHUR, A.J; GILLETTE, M.U.; PROSSER, R.A. Melatonin directly resets the rat suprachiasmatic circadian clock in vitro. **Brain Re.**, v. 565, n.1, p. 158-161, 1991.

MENESES, M.S.; TEIVE, H.A.G. Introdução: In: MENESES, M.S., TEIVE, H.A.G. (Eds.) **Doença de Parkinson: aspectos clínicos e cirúrgicos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 1-3.

MIDDLETON, B.A.; STONE, B.M.; ARENDT, J. Melatonin and fragmented sleep patterns. **Lancet**, v. 348, n. 9026, p. 551, 1996.

MONK, T.H.; REYNOLDS, C.F.; BUYSSE, D.J.; 3rd, DeGRAZIA, J.M.; KUPFER, D.J. The relationship between lifestyle regularity and subjective sleep quality. **Chronobiol. Int.**, v. 20, p. 97-107, 2003.

NAVE, R.; HERER, P.; HAIMOV, I; SHLITNER, A.; LAVIE, P. Hypnotic and hypothermic effects of melatonin on daytime sleep in humans: lack of antagonism by flumazenil. **Neurosc. Lett**, v. 214, p. 123-126, 1996.

NUTT, J.G.; WOODWARD, W.R.; HAMMERSTAD, J.P., CARTER, J.H.; ANDERSON, J.L. The on-off phenomenon in Parkinson's disease: relation to levodopa absorption and transport. **N. Engl. J. Med.**, v. 310, p. 483-488, 1984.

OLANOW, C.W. Tolcapone and hepatotoxic effects. TASMAR ADVISORY PANEL. **Arch. Neurol.**, v. 57, n. 2, p. 263-267, 2000.

OLANOW, C.W.; WATTS, R.L.; KOLLER, W.C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. **Neurology**, v. 56, n.11 suppl 5, S1 – S88, 2001.

ONOFRI, M.; THOMAS, A.; D'ANDREAMATTEO, G.; IACONO, D.; LUCIANO, A.L.; DI ROLLO, A.; DI MASCIO, R.; BALLONE, E.; DI IORIO, A. Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease: 8-year follow-up. **Neurol. Sci.**, v. 23, n. 2, p. 91-94, 2002.

PARKINSON, J. **An essay on the shaking palsy**. London: Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones; 1817.

THE PARKINSON STUDY GROUP. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. **Ann. Neurol.**, v. 42, p. 747-755, 1997.

PETTERBORG, L.J.; KIELLMAN, B.F.; THALEN, B.E.; WETTERBERG, L. Effect of a 15 minute light pulse on nocturnal serum melatonin levels in human volunteers. **J. Pineal Res.**, v. 10, p. 9-13, 1991.

PENNEY, J.B.; YOUNG, A.B. Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. **Ann. Rev. Neurosc.**, v. 6, p. 73-94, 1983.

PIROZOLLO, F.J.; SWIHART, A.A.; REY, G.J.; MAHURIN, R.; JANKOVIC, J. Cognitive impairments associated with Parkinson's disease and other movement disorders. In: JANKOVIC, J.; TOLOSA, E. (Eds). **Parkinson's disease and Movement Disorders**. 2nd ed. Baltimore: William & Wilkins, 1993. p. 493-510.

POEWE, W. L-dopa in Parkinson's disease: Mechanisms of action and pathophysiology of late failure. In: JANKOVIC, J.; TOLOSA, E. (Eds). **Parkinson's disease and movement disorders**. 2nd ed. Baltimore, William & Wilkins, 1993. p. 103-113.

PRIANO, L.; ALBANI, G.; BRIOSCHI, A.; GUASTAMACCHIA, G.; CALDERONI, S.; LOPIANO, L.; RIZZONE, M.; CAVALLI, R.; GASCO, M.R.; FRASCHINI, F.; BERGAMASCO, B.; MAURO, A. Nocturnal anomalous movement reduction and sleep microstructure analysis in parkinsonian patients during 1-night transdermal apomorphine treatment. **Neurol. Sci.**, v. 24, n. 3, p. 207-208, 2003.

REITER, R.J. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. **Endocrinol. Rev.**, v. 2, p. 151-180, 1991.

REITER, R.; CARNEIRO, R.C, OH, C.S. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. **Horm. Metab. Res.**, v. 29 n. 8, p. 363-372, 1997.

REPPERT, S.M.; WEAVER, D.R.; GODSON, C. Melatonin receptors step into the light: Cloning and classification of subtypes. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 17, p. 100-102, 1996.

ROCHA, M.S.G.; ANDRADE, L.A.F.; FERRAZ, H.B.; BORGES, V. Discinesias induzidas por levodopa em 176 pacientes com doença de Parkinson. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 53, p. 737-742, 1995.

ROMIGI, A.; BRUSA, L.; MARCIANI, M.G.; PIERANTOZZI, M.; PLACIDI, F.; IZZI, F.; SPERLI, F.; TESTA, F.; STANZIONE, P. Sleep episodes and daytime somnolence as result of individual susceptibility to different dopaminergic drugs in a PD patient: a polysomnographic study. **J. Neurol. Sci.**, v. 228, n. 1, p. 7-10, 2005.

RYE, D.B.; JOHNSTON, L.H.; WATTS, R.L.; BLIWISE, D.L. Juvenile Parkinson's disease with REM sleep behavior disorder, sleepiness, and daytime REM onset. **Neurology**, v. 53, n. 8, p. 1868-1870, 1999.

SANVITO, W.L. **Síndromes neurológicas**. 2 ed. Belo Horizonte: Atheneu, 1997.

SCAGLIONE, C.; VIGNATELLI, L.; PLAZZI, G.; MARCHESE, R.; NEGROTTI, A.; RIZZO, G.; LOPANE, G.; BASSEIN, L.; MAESTRI, M.; BERNARDINI, S.; MARTINELLI, P.; ABBRUZZESE, G.; CALZETTI, S.; BONUCCELLI, U.; PROVINI, F.; COCCAGNA, G. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. **Neurol. Sci.**, v. 25, n. 6, p. 316-21, 2005

SCHAPIRA, A.H.V. Neuroprotection and dopamine agonist. **Neurology**, v. 58 suppl. 1 p. S9-18, 2002.

_____. Disease-modifying strategies and challenges in PD: Interactive breakout sessions. **Neurology**, v. 61, n. 6 suppl. 3, p. S56-63, 2003.

SCHWAB, R.S.; ENGLAND, A.C. Jr; POSKANZER, D.C.; YOUNG, R.R. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. **JAMA**, v. 208, n. 7, p. 1168-1170, 1969.

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

SERIES, F.; KIMOFF, R.J.; MORRISON, D.; LEBLANC, M.H.; SMILOVITCH, M.; HOWLETT, J.; LOGAN, A.G.; FLORAS, J.S.; BRADLEY, T.D. Prospective evaluation of nocturnal oximetry for detection of sleep-related breathing disturbances in patients with chronic heart failure. **Chest**, v. 127, n. 5, p. 1507-14, 2005.

SIDDIQUI, M.F.; RAST, S.; LYNN, M.J.; AUCHUS, A.P.; PFEIFFER, R.F. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a comprehensive symptom survey. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 8, p. 277-284, 2002.

STEPHAN, F. K. Forced dissociation of activity entrained to T cycles of food access in rats with suprachiasmatic lesions. **J. Biol. Rhythms.**, v. 4, p. 467-479, 1989.

STOCCHI, F. Prevention and treatment of motor fluctuations. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 9 suppl. 2, p. S73-81, 2003.

TAKEUCHI, N.; UCHIMURA, N.; HASHIZUME, Y.; MUKAI, M.; ETOY, Y.; YAMAMOTO, K.; KOTORII, T.; OHSHIMA, H.; OHSHIMA, M.; MAEDA, H. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. **Psychiatry Clin. Neurosci.**, v. 55, n. 3, p. 267 – 269, 2001.

TAN, E.K.; LUM, S.Y.; FOOK-CHONG, S.M.; TEOH, M.L.; YIH, Y.; TAN, L. *et al.* Evaluation of somnolence in Parkinson's disease: comparison with age- and sex-matched controls. **Neurology**, v. 58, n. 3, p. 465-468, 2002.

TANDBERG, E.; LARSEN, J.P.; KARLSEN, K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 13, p. 895-899, 1998.

_____. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community based study. **Mov. Disord.**, v. 14, p. 922-927, 1999.

TEIVE, H.A.G. O papel de Charcot na doença de Parkinson. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 56, p. 141-145, 1998.

THORPY, M.J. Sleep disorders in Parkinson's disease. **Clin. Cornerstone**, v. 6, n. 1A, p.7-15, 2004.

TRAMPUS, M.; ONGINI, E. The D1 dopamine receptor antagonist SCH 23390 enhances REM sleep in the rat. **Neuropharmacology**, v. 10, p. 889-893, 1990.

ULUKAVAK CIFTCI, T.; KOKTURK, O.; BUKAN, N.; BILGIHAN, A. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Respiration**, v. 72, n.4, p. 395-401, 2005.

WALDHAUSER, F.; FRISCH, H.; WALDHAUSER, M.; WEISENBACHER, G.; ZEITLHUBER, U.; WURTMAN, R. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. **Lancet**, v. 1, p. 362-365, 1984.

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

WETTER, T.C.; COLLADO-SEIDEL, V.; POLLMA CHER, T.; YASSOURIDIS, A.; TRENKWALDER, C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. **Sleep**, v. 23, n. 3, p. 361-367, 2000.

WETTER, T.C.; TRENKWALDER, C.; GERSHANIK, O.; HOGL, B. Polysomnographic measures in Parkinson's disease: a comparison between patients with and without REM sleep disturbances. **Wien Klin. Wochenschr.**, v. 113, n.7-8, p.249-253, 2001.

YOON, I.Y.; KRIPKE, D.; ELLIOTT, J.A.; YOUNGSTEDT, S.D.; REX, K.M.; HAUGER, R.L. Age-related changes of circadian rhythms and sleep-wake cycles. **J Am Geriatr Soc.**, v. 51, n. 8, p.1085-91, 2003.

YOUNG, A.; HOME, M.; CHURCHWARD, T.; FREEZER, N.; HOLMES, P.; HO, M. Comparison of sleep disturbance in mild versus severe Parkinson's disease. **Sleep**, v. 25, n. 5, p. 573-577, 2002.

ZEITZER, J.M.; DANIELS, J.E.; DUFFY, J.F.; KLERMAN, E.B.; SHANAHAN, T.L.; DIJK, D.J.; CZEISLER, C.A. Do plasma melatonin concentrations decline with age? **Am. J. Med.**, v. 107, n. 5, p. 432-436, 1999.

ZEMLAN, F.P.; MULCHAHEY, J.J.; SCHARF, M.B.; MAYLEBEN, D.W.; ROSENBERG, R.; LANKFORD, A. The efficacy and safety of the melatonin agonist beta-methyl-6-chloromelatonin in primary insomnia: a randomized, placebo-controlled, crossover clinical trial. **J. Clin. Psychiatry.**, v. 66, n. 3, p. 384-390, 2005.

ZHDANOVA, I.V.; WURTMAN, R.J.; MORABITO, C.; PIOTROVSKA, V.R.; LYNCH, H.J. Effects of low oral doses of melatonin, given 2-4 hours before habitual bedtime, on sleep in normal young humans. **Sleep**, v. 19, n. 5, p. 423-431, 1996.

ZHDANOVA, I.V.; LYNCH, H.J.; WURTMAN, R.J. Melatonin: A sleep-promoting hormone. **Sleep**, v. 20, n. 10, p. 899-907, 1997.

ZHDANOVA, I.V. Melatonin, circadian rhythm and sleep. Minneapolis. American Academy of neurology Meeting, 1998.

ZHDANOVA, I.V.; WURTMAN, R.J.; REGAN, M.M.; TAYLOR, J.A.; SHI, J.P.;
LECLAIR, O.U. Melatonin treatment for age-related insomnia. **J. Clin. Endocrinol.**
Metabol., v. 86, n. 10, p. 4727–4730, 2001.

ANEXO A

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO TEMPORAL

- Dia da semana (1 ponto).....()
- Dia do mês(1 ponto) ()
- Mês (1 ponto) ()
- Ano (1 ponto) ()
- Hora aproximada (1 ponto) ()

ORIENTAÇÃO ESPACIAL

- Local específico (andar ou setor) (1 ponto) ()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto) ()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto) ()
- Cidade (1 ponto) ()
- Estado (1 ponto) ()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas (Ex.: pêra, mesa e centavo). Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras.

Dê 1 ponto para cada resposta correta ()

Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente

(1 ponto para cada cálculo correto) ()

EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)..... ()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos) ()
- Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá) (1 ponto)..... ()
- Comando: “pegue este papel com a mão direita
dobre ao meio e coloque no chão (3 pontos)..... ()
- Ler e obedecer: “feche os olhos” (1 ponto)..... ()
- Escrever uma frase (1 ponto)..... ()
- Copiar um desenho (1 ponto)..... ()

SCORE: (____/30)

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

Nome do sujeito da pesquisa: _____

Identidade: _____

Sexo: () M () F

Data de nascimento: ____ / ____ / ____

Endereço: _____

CEP: _____ - _____

Cidade: _____

Estado: _____

Telefone: _____

Celular: _____

II. DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do projeto de pesquisa: “Avaliação sobre o Efeito da Melatonina na Disfunção Motora e no Sono na Doença de Parkinson: Um Estudo Randomizado, Duplo Cego e Controlado com Placebo”.

2. Pesquisadora: Camila Andrade Mendes Medeiros – Farmacêutica e Mestranda em Ciências Farmacêuticas, área de concentração em Farmácia Clínica

III. EXPLICAÇÕES SOBRE A PESQUISA AO PACIENTE

1. Justificativa e objetivos da pesquisa

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que vai estudar diferentes aspectos relacionados a administração da melatonina na doença de Parkinson.

A melatonina é uma substância que é produzida naturalmente pelo organismo humano e que encontra-se diminuída com a idade. Ela tem várias ações no nosso corpo e uma delas é

de regular o sono. Estudos têm demonstrado que o uso da melatonina não está associado a reações adversas ou toxicidade.

Essa pesquisa é fundamental dado que a doença de Parkinson é uma condição freqüente. Este estudo tem por objetivo avaliar os distúrbios do sono e alterações motoras na doença de Parkinson.

2. Procedimentos que serão utilizados

A sua participação na pesquisa será voluntária e será realizada no Hospital Universitário Walter Cantídio e no Laboratório de Sono.

Após sua aceitação a participar do estudo, você irá tomar no horário de 20 hs, durante três semanas uma cápsula que poderá conter a melatonina ou outra substância sem qualquer efeito sobre o organismo (placebo) para efeito de comparação. Você irá responder a questionários e realizará um estudo polissonográfico, que trata-se de uma avaliação fisiológica não invasiva durante o sono.

3. Desconforto e riscos esperados

Essa pesquisa é de baixo risco e o desconforto é mínimo. Para realização dos testes será necessário que você durma num quarto do Laboratório de Distúrbios do sono da UFC, que foi montado com todo cuidado para que você tenha uma boa noite de sono. Esta sala consta de uma cama, ar condicionado e espaço para realização do estudo.

IV. ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Você terá acesso a qualquer tempo às informações sobre a pesquisa, os procedimentos utilizados, os benefícios que poderão ser obtidos.
2. Você terá liberdade para retirar seu consentimento a qualquer momento e desistir de participar do estudo.
3. O estudo será totalmente confidencial, sua privacidade será preservada e suas informações serão mantidas em sigilo absoluto.
4. A medicação será fornecida sem ônus para o paciente.

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

Dra. Veralice Sales de Bruin, Departamento de Medicina Clínica: 4009-8052

Mestranda Farmacêutica Camila Andrade Mendes Medeiros: 3248-1939

VI. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar da presente pesquisa.

Fortaleza, ____ de _____ de ____.

Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura do pesquisador

ANEXO C

ANEXO D

ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO PARA DOENÇA DE PARQUINSON – UPDRS – FEVEREIRO DE 1987 – FAHN, S. *et al.*

I – ESTADO MENTAL / COMPORTAMENTO / ESTADO EMOCIONAL

1. Comprometimento intelectual

0 - Nenhum

1 - Mínimo. Esquecimento consistente com lembrança parcial de eventos, sem outras dificuldades

2 - Moderado. Perda moderada da memória, com desorientação. Dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Mínimo, mas definitivo comprometimento das atividades em casa, com necessidade de ajuda ocasional

3 - Grave. Perda severa da memória com desorientação temporal e, freqüentemente, de lugar. Dificuldade severa de resolver problemas

4 - Grave. Perda severa da memória com orientação preservada apenas para sua pessoa. Incapaz de fazer julgamentos ou resolver problemas. Necessita de muita ajuda para cuidados pessoais. Não pode ficar sozinho em nenhuma situação

2. Desordem do pensamento (devido a demência ou intoxicação por drogas)

0 - Nenhum

1 - Sonhos vívidos

2 - Alucinações “benignas” com julgamento (*inslght*) mantido

3- Ocasionais a freqüentes alucinações, sem julgamento, podendo interferir com as atividades diárias

4- Alucinações freqüentes ou psicose evidente. Incapaz de cuidar-se.

3. Depressão

0 - Ausente

1 - Períodos de tristeza ou culpa acima do normal. Nunca permanece por dias ou semanas.

2 - Depressão permanente (uma semana ou mais)

3 - Depressão permanente com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso, desinteresse)

4 - Depressão permanente com sintomas vegetativos. Pensamento ou tentativa de suicídio.

4. Motivação/Iniciativa

0 - Normal

1- Mais passivo. Menos interessado que o habitual

2 - Perda da iniciativa ou desinteresse por atividade fora da rotina

3 - Perda da iniciativa ou desinteresse por atividades do dia a dia

4- Retraído. Perda completa de motivação

II - ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA

5. Fala

0 - Normal

1 - Comprometimento superficial. Nenhuma dificuldade em ser entendido

2 - Comprometimento moderado. Solicitado a repetir frases, às vezes.

3 - Comprometimento severo. Solicitado freqüentemente a repetir frases

4 - Incompreensível a maior parte do tempo.

6. Salivação

0 - Normal

1 - Excesso mínimo de saliva, mas perceptível. Pode babar à noite

2 - Excesso moderado de saliva. Pode apresentar alguma baba (*drooling*)

3 - Excesso acentuado de saliva. Baba frequente.

4 - Baba continuamente. Precisamente de lenço constantemente

7. Deglutição

- 0 - Normal
- 1 - Engasgos raros
- 2 - Engasgos ocasionais
- 3 - Deglute apenas alimentos moles
- 4 - Necessita de sonda nasogástrica ou gastrostomia

8. Escrita

- 0 - Normal
- 1 - Um pouco lenta ou pequena
- 2 - Menor e mais lenta, mas as palavras são legíveis
- 3 - Severamente comprometida. Nem todas as palavras são legíveis
- 4 - A maioria das palavras não são legíveis

9. Cortando alimento ou manipulando utensílios

- 0 - Normal
- 1 - Lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda
- 2 - Capaz de cortar todos os alimentos, embora desajeitado e lento. Pode precisar de ajuda
- 3 - Alimento cortado por outros mais ainda pode alimentar-se embora lentamente
- 4 - Precisa ser alimentado por outros

10. Vestir

- 0 - Normal
- 1 - Lento, mais não precisa de ajuda
- 2 - Necessita de ajuda para abotoar-se e para colocar os braços em mangas de camisa
- 3 - Necessita de bastante ajuda, mas consegue fazer algumas coisas sozinho
- 4 - Não consegue vestir-se (nenhuma peça) sem ajuda

11. Higiene

- 0 - Normal
- 1 - Lento, mas não precisa de ajuda
- 2 - Precisa de ajuda no chuveiro ou banheira. Ou muito lento nos cuidados de higiene
- 3 - Necessita de assistência para se lavara, escovar os dentes, pentear-se ir ao banheiro
- 4 - Sonda vesical ou outra ajuda mecânica

12. Girar no leito e colocar roupas de cama

- 0 - Normal
- 1 - Lento, mas não precisa de ajuda
- 2 - Pode girar sozinho na cama ou colocar lençóis, mas com grande dificuldade
- 3 - Pode iniciar, mas não consegue rolar na cama ou colocar lençóis
- 4 - Não consegue fazer nada

13. Quedas (não relacionadas com o *freezing*)

- 0 - Nenhuma
- 1 - Quedas raras
- 2 - Cai ocasionalmente, menos de uma vez por dia
- 3 - Cai em média, uma vez por dia
- 4 - Cai mais de uma vez por dia

14. *Freezing* quando anda

- 0 - Nenhum
- 1 - Raro *freezing* quando anda, por ter hesitação do início da marcha
- 2 - *Freezing* ocasional, enquanto anda
- 3 - *Freezing* freqüente, pode cair devido ao *freezing*
- 4 - Quedas freqüentes devido ao *freezing*

15. Marcha

- 0 - Normal
- 1 - Pequena dificuldade. Pode não balançar os braços ou tende a arrastar as pernas
- 2 - Dificuldade moderada, mas necessita de pouca ajuda ou nenhuma
- 3 - Dificuldade severa de marcha, necessita de assistência
- 4 - Não consegue andar, mesmo com ajuda

16. Tremor

- 0 - Ausente
- 1 - Presente, mas infreqüente
- 2 - Moderado, mas incomoda o paciente
- 3 - Severo, interfere com muitas atividades
- 4 - Marcante, interfere na maioria das atividades

17. Queixas sensitivas relacionadas ao Parkinsonismo

- 0 - Nenhuma
- 1 - Dormência e formigamento ocasional, alguma dor
- 2 - Dormência, formigamento e dor freqüente, mas suportável
- 3 - Sensações dolorosas freqüentes
- 4 - Dor insuportável

III - EXAME MOTOR

18. Fala

- 0 - Normal
- 1 - Perda discreta da expressão, do volume ou dicção
- 2 - Comprometimento moderado. Arrastado, monótono, mas compreensível
- 3 - Comprometimento severo, difícil de ser entendido
- 4 - Incompreensível

19. Expressão Facial

- 0 - Normal
- 1 - Hipomímia mínima
- 2 - Diminuição pequena, mas anormal, da expressão facial
- 3 - Hipomímia moderada, lábios caídos/ afastados por algum tempo
- 4 - Fáceis em máscara ou fixa, com perda severa ou total da expressão facial. Lábios afastados 4 de polegadas ou mais

20. Tremor de repouso

- 0 - Ausente
- 1 - Presente, mas infrequente ou leve
- 2 - Persistente, mas de pouca amplitude ou moderado em amplitude mas presente de maneira intermitente
- 3 - Moderado em amplitude mas presente a maior parte do tempo
- 4 - Grande amplitude e presente a maior parte do tempo

21. Tremor postural ou de ação das mãos

- 0 - Ausente
- 1 - Leve, presente com a ação
- 2 - Moderado em amplitude, presente com a ação
- 3 - Moderado em amplitude tanto na ação como mantendo uma postura
- 4 - Grande amplitude, interferindo com a alimentação

22. Rigidez (Movimento passivo das grandes articulações, com paciente sentado e relaxado.

Ignorar roda denteada)

- 0 - Ausente
- 1 - Pequena ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho ou outros
- 2 - Leve e moderado
- 3 - Marcante, mas pode realizar movimento completo de articulação
- 4 - Severo e o movimento completo da articulação se consegue com grande dificuldade

3. Bater os dedos continuamente — *finger taps* (paciente bate com o polegar no dedo indicador em seqüências rápidas com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez)

- 0 - Normal
- 1 - Leve lentidão e/ou redução na amplitude
- 2 - Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento
- 3 - Comprometimento severo. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.
- 4 - Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo

24. Movimentos das mãos (paciente abre e fecha as mãos em movimentos rápidos e sucessivos e com a maior amplitude possível)

0- Normal

1- Lentidão leve e/ou redução em amplitude

2 - Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Poda ter paradas ocasionais durante o movimento

3 - Comprometimento severo. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou parada ocasionais durante o movimento que está realizando

4 - Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo

25. Movimentos rápidos alternados das mãos (movimento de pronação e supinação das mãos, verticalmente ou horizontalmente, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente)

0 - Normal

1 - Lentidão leve e/ou redução em amplitude

2 - Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento

3 - Comprometimento severo. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas ocasionais durante o movimento que está realizando

4 - Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo

26. Agilidade das pernas (paciente bate com o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna. A amplitude do movimento deve ser cerca de 03 polegadas)

0 - Normal

1 - Lentidão leve e/ou redução em amplitude

2 - Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento

3 - Comprometimento severo. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou parada ocasionais durante o movimento que está realizando

4- Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo

27. Levantar da cadeira (paciente tenta levantar-se de uma cadeira de espalado reto, de madeira ou ferro, com os braços cruzados em frente ao peito)

0 - Normal

1 - Lento ou pode precisar de mais uma tentativa

2 - Levanta-se apoiado nos braços da cadeira

3 - Tende a cair para trás, e pode tentar levantar

4 - Incapaz de levantar-se sem ajuda

28. Postura

0 - Normal em posição ereta

1 - Não bem ereto, levemente curvado para frente (stooped); pode ser normal para pessoas mais velhas

2 - Moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados

3 - Severamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados

4 - Bem fletido com anormalidade acentuada da postura

29. Marcha

0 - Normal

1 - Anda lentamente pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão

2 - Anda com dificuldade, mas precisa de pouca ajuda ou nenhuma, pode apresentar alguma festinação, passos curtos ou propulsão

3 - Comprometimento severo da marcha, necessitando de ajuda

4 - Não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda

30. Estabilidade postural (resposta a deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com o paciente ereto, de olhos abertos, pés um pouco separados. O paciente deve ser informado a respeito do teste)

0 - Normal

1 - Retropulsão, mas se recupera sem ajuda

2 - Ausência de resposta postural, cairia se não fosse ajudado pelo examinador

3 - Muito instável, tenda a perder o equilíbrio espontaneamente

4 - Incapaz de ficar ereto sem ajuda

31. Bradicinesia e hipocinesia corporal (combinação hesitação, diminuição do balançar dos braços, pequena amplitude, e pobreza de movimentos em geral)
- 0 - Nenhum
 - 1 - Lentidão mínima. Poderia ser normal em algumas pessoas. Possível redução na amplitude
 - 2 - Movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimento e um certo grau de lentidão
 - 3 - Lentidão moderada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude
 - 4 - Lentidão acentuada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude

IV-COMPLICAÇÕES DA TERAPIA (NA SEMANA QUE PASSOU)

A - DISCINESIAS

32. Duração: Que percentual do dia, acordado, apresenta discinesia

- 0 - Nenhum
- 1 - 1 - 25% do dia
- 2 - 26 - 50% do dia
- 3 - 51 - 75% do dia
- 4 - 76 - 100% do dia

33. Incapacidade. Quão incapacitante é a discinesia? (informação da história, pode ser modificada durante o exame)

- 0 - Não incapacitante
- 1 - Incapacidade leve
- 2 - Incapacidade moderada
- 3 - Incapacidade severa
- 4 - Completamente incapaz

34. Discinesias dolorosas quão dolorosas são as discinesias

- 0 - Discinesia na dolorosa
- 1 - Leve
- 2 - Moderada
- 3 - Severa
- 4 - Extrema

35. Presença de distonia do amanhecer (informação da história)

0 - Não

1 - Sim

B - FLUTUAÇÕES CLÍNICAS

36. Algum período *off* previsível em relação ao tempo após uma dose do medicamento?

0 - Não

1 - Sim

37. Algum período *off* imprevisível, em relação ao tempo, após uma dose do medicamento?

0 - Não

1 - Sim

38. Algum período *off* instala-se ou já instalou-se subitamente? Em poucos segundos?

0 - Não

1 - Sim

39. Qual percentual de tempo, em média, acordado em um dia, o paciente está em *off*?

0 - Nenhum

1 - 1 - 25% do dia

2 - 26 - 50% do dia

3 - 51 - 75% do dia

4 - 76 - 100% do dia

C - OUTRAS COMPLICAÇÕES

40. O paciente apresenta anorexia, náuseas ou vômitos?

0 - Não

1 - Sim

41. O paciente apresenta algum distúrbio do sono? Insônia ou sonolência diurna?

0 - Não

1 - Sim

42. O paciente apresenta hipotensão ortostática sintomática? (Testar)

0 - Não

1 - Sim

(REGISTRAR A PRESSÃO ARTERIAL DO PACIENTE, O PULSO E O PESO NA FICHA)

V. ESCALA DE ESTADIAMENTO DE HOEHN E YAHR MODIFICADA

ESTÁGIO 0 - Nenhum sinal da doença

ESTÁGIO 1 - Doença unilateral

ESTÁGIO 1,5 - Envolvimento unilateral e axial

ESTÁGIO 2 - Doença bilateral, sem comprometer equilíbrio

ESTÁGIO 2,5 - Doença bilateral leve, recuperando no teste de puxar o paciente pelas costas

ESTÁGIO 3 - Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural, fisicamente independente

ESTÁGIO 4 - Incapacidade severa; ainda capaz de andar e ficar ereto sem ajuda

ANEXO E

Escala de Pittsburgh para Avaliação da Qualidade do Sono

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Nome: _____ **Idade:** _____

Entrevistador: _____ **Data:** ___ / ___ / ___

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

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

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

5. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir devido a...
 - a) Não conseguir pegar no sono nos primeiros trinta minutos?
 - 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana

- b) Acordar no meio da noite, de madrugada ou muito cedo pela manhã?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- c) Precisar ir ao banheiro no meio da noite'?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- d) Não conseguir respirar confortavelmente?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- e) Tossir ou roncar alto?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- f) Sentir muito frio?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana

- g) Sentir muito calor?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- h) Ter sonhos ruins ou pesadelos?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- i) Sentir dores?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- j) Outra(s) razão(ões); por favor, descreva:

Quantas vezes, durante o mês passado, você teve problemas para dormir devido a esta(s) razão(ões)?

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

6. Durante o mês passado, como você classificaria a sua qualidade de sono de urna maneira geral?

- 0 Muito boa
- 1 Boa
- 2 Ruim
- 3 Muito ruim

7. Durante o mês passado, quantas vezes você precisou tomar remédios (prescritos ou não pelo médico) para ajudá-lo a dormir'?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
8. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problema para ficar acordado enquanto dirigia, se alimentava ou estava em alguma atividade social?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
9. Durante o mês passado, que grau de dificuldade você teve para se manter animado e realizar suas tarefas'?
- 0 Nenhuma dificuldade
 - 1 Pouca dificuldade
 - 2 Dificuldade moderada
 - 3 Muita dificuldade
10. Você tem um(a) companheiro(a) ou mora com alguém?
- Sem companheiro(a) / Mora sozinho
 - Companheiro(a) ou convivente dorme em outro quarto
 - Companheiro(a) ou convivente dorme no mesmo quarto, mas não na mesma cama
 - Companheiro(a) dorme na mesma cama
- Se você tem um(a) companheiro(a) ou mora com alguém. pergunte a ele(a) quantas vezes, durante o mês passado, você teve...
- a) Ronco alto
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana

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

0 Nenhuma durante o mês passado

1 Menos que uma vez por semana

2 Uma ou duas vezes por semana

3 Três ou mais vezes por semana

c) Movimentos bruscos com as pernas enquanto dormia?

0 Nenhuma durante o mês passado

1 Menos que uma vez por semana

2 Uma ou duas vezes por semana

3 Três ou mais vezes por semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono?

0 Nenhuma durante o mês passado

1 Menos que uma vez por semana

2 Uma ou duas vezes por semana

3 Três ou mais vezes por semana

e) Outros transtornos enquanto você dorme; por favor, descreva.

0 Nenhuma durante o mês passado

1 Menos que uma vez por semana

2 Uma ou duas vezes por semana

3 Três ou mais vezes por semana

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

A Escala de Pittsburgh para Avaliação da Qualidade de Sono (PSQI) contém 19 questões auto-avaliativas e 5 questões avaliadas pelo companheiro(a) ou “convivente” (se um destes for disponível). Apenas as questões auto-avaliativas são incluídas na pontuação. Os 19 itens autoavaliativos são combinados para formar 7 componentes de pontuação, cada um tendo de 0 a 3 escores. Em todos os casos, um escore “0”, indica nenhuma dificuldade, enquanto um escore “3” indica dificuldade severa. Os sete componentes de pontuação são posteriormente adicionados para formar um escore “global”, tendo de 0 a 21 pontos, “0” indicando nenhuma dificuldade e “21” indicando dificuldades severas em todas as áreas.

A pontuação procede da seguinte forma:

Componente 1: Qualidade de sono subjetiva

Equivalo ao escore obtido na questão #6 (0-3)

Escore do Componente 1: _____

Componente 2: Latência do sono

Escore da questão #2

<u>Resposta</u>	<u>Escore</u>
≤15 minutos	0
16-30 minutos	1
31-60 minutos	2
>60 minutos	3

Some os escores das questões #2 e #5a: _____

<u>Soma de #2 e #5a</u>	
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Escore do Componente 2: _____

Componente 3: Duração do sono

Equivale ao escore da questão #4

<u>Resposta</u>	<u>Escore</u>
>7 horas	0
6-7 horas	1
5-6 horas	2
<5 horas	3

Escore do Componente 3: _____

Componente 4: Eficiência do sono habitual

Divida o total de horas de sono (questão #4) pelo total de horas na cama (diferença entre questão #3 e #4) e multiplique por 100.

$$\left(\frac{\quad}{\quad} \right) \times 100 = \quad \%$$

Escore do componente 5:

<u>Eficiência do sono</u>	<u>Escore do componente 4</u>
>85%	0
75-84%	1
65-74%	2
<65%	3

Escore do Componente 4: _____

Componente 5: Distúrbios do sono

Some os escores das questões #5b-5j: _____

Escore do componente 5:

<u>Soma de #5b-5j</u>	<u>Escore do componente 5</u>
0	0
1-9	1
10-18	2
19-27	3

Escore do Componente 5: _____

Componente 6: Uso de medicação para dormir

Equivale ao escore obtido na questão #7 (0-3)

Escore do Componente 6: _____

Componente 7: Disfunções no período do dia

Some os escores das questões #8 e #9: _____

Escore do componente 7:

<u>Soma de #8 e #9</u>	<u>Escore do componente 7</u>
------------------------	-------------------------------

0	0
---	---

1-2	1
-----	---

3-4	2
-----	---

5-6	3
-----	---

Escore do Componente 7: _____

Escore Global do PSQI

Some os escores dos 7 componentes:

Escore Global do PSQI: _____

Adaptado de: Buysse, DJ; Reynolds III, CF; Monk. TH; Berman, SR; & Kupfer, DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Research, 28(2), 193-213 (1989).

ANEXO F

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Nome: _____ Data: ___ / ___ / ___

Idade: _____ Sexo: _____

Duração da doença: _____

Dose de L- dopa (últimos 30 dias): _____

Dose de L- dopa: manhã _____ tarde _____

Uso de sedativo (últimos 30 dias): _____

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

0 - nunca cochila

1 - pequena chance de cochilar

2 - chance razoável ou moderada de cochilar

3 - chance alta ou razoavelmente provável que cochile

Situações:

() Sentado e lendo

() Assistindo TV

() Sentado sem fazer nada em lugar público (cinema ou reunião)

() Como passageiro em um carro por uma hora sem interrupção

() Deitado a tarde quando as circunstâncias permitem

() Sentado e conversando com alguém

() Sentado logo depois do almoço e sem uso de álcool

() No carro, parado por alguns minutos no tráfego

Total de pontos: _____

ANEXO G

Tabelas 13 A 22

Tabela 13. Características Individuais de pacientes com DP selecionados para o grupo melatonina (N=10)

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Idade de inicio da doença (anos)	Duração da doença (anos)	Presença de flutuações motoras
ILM	Masculino	53	45	8	Sim
FAG	Masculino	60	55	5	Não
FGS	Masculino	64	56	8	Sim
MAS	Masculino	56	48	8	Sim
JBR	Masculino	73	64	9	Sim
JFS	Masculino	67	63	4	Não
FMF	Masculino	68	62	6	Sim
EP	Masculino	51	47	4	Sim
MCA	Feminino	73	63	10	Não
MPA	Masculino	64	62	2	Sim

Tabela 14. Características Individuais de pacientes com DP selecionados para o grupo placebo (N=10)

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Idade de inicio da doença (anos)	Duração da doença (anos)	Presença de flutuações motoras
CVG	Masculino	64	41	23	Sim
OMB	Masculino	66	54	12	Sim
JFP	Masculino	70	68	2	Sim
FS	Feminino	53	50	3	Sim
JAGS	Masculino	61	49	12	Sim
JNV	Masculino	53	49	4	Sim
AAF	Feminino	66	64	2	Não
MGQ	Masculino	64	59	5	Sim
MCH	Feminino	60	52	8	Sim
JLP	Masculino	50	41	6	Sim

Tabela 15. Resultados individuais das escalas de avaliação comportamental dos pacientes selecionados para o grupo melatonina antes da fase de tratamento (N=10)

PACIENTE	ESE	IQSP	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV
ILM	21	8	15	12	10
FAG	7	4	7	15	0
FGS	3	6	14	13	3
MAS	4	17	19	21	14
JBR	4	14	27	26	8
JFS	6	9	3	3	1
FMF	12	4	16	25	9
EP	3	3	11	19	5
MCA	6	7	2	12	1
MPA	8	11	21	20	1

ESE: Escala de Sonolência de Epworth; IQSP: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh;

UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

Tabela 16. Resultados individuais das escalas de avaliação comportamental dos pacientes selecionados para o grupo placebo antes da fase de tratamento (N=10)

PACIENTE	ESE	IQSP	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV
CVG	11	12	13	16	2
OMB	12	11	22	17	3
JFP	22	9	12	17	2
FS	4	12	19	23	13
JAGS	16	13	23	11	7
JNV	14	5	8	8	2
AAF	5	9	1	7	1
MGQ	9	8	16	25	3
MCH	15	16	31	40	12
JLP	9	4	8	8	3

ESE: Escala de Sonolência de Epworth; IQSP: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh;

UPDRS: *Unified Parkinson`s Disease Rating Scale*

Tabela 17. Resultados individuais das escalas de avaliação comportamental dos pacientes selecionados para o grupo melatonina após a fase de tratamento (N=9)

PACIENTE	ESE	IQSP	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV
ILM	21	5	21	16	12
FAG	6	2	5	12	1
FGS	6	3	13	12	4
MAS	6	11	14	18	9
JBR	7	3	16	31	3
JFS	6	7	5	1	2
FMF	9	3	21	22	12
EP	1	2	16	19	5

ESE: Escala de Sonolência de Epworth; IQSP: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh;

UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

Tabela 18. Resultados individuais das escalas de avaliação comportamental dos pacientes selecionados para o grupo melatonina após a fase de tratamento (N=10)

PACIENTE	ESE	IQSP	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV
CVG	15	11	12	15	2
OMB	16	6	24	27	4
JFP	21	9	5	14	4
FS	3	6	13	19	12
JAGS	16	13	16	10	6
JNV	17	10	13	10	3
AAF	5	9	3	8	1
MGQ	5	3	14	25	3
MCH	12	16	32	30	14
JLP	5	4	4	8	0

ESE: Escala de Sonolência de Epworth; IQSP: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh;

UPDRS: *Unified Parkinson`s Disease Rating Scale*

Tabela 19. Dados Individuais da polissonografia de pacientes selecionados para o grupo melatonina antes do tratamento (N=9)

PACIENTE	Ronco(%)	Eficiência do sono (%)	Índice de apnéia e hipopnéia (eventos/hora)	Latência de sono (min)	Latência do sono REM (min)	Número de despertares/h	Fase 3 e 4 NREM (%)	REM (%)
ILM	54,7	94,2	6,5	21,5	120	12,18	5,7	14,2
FAG	5,8	89,3	20,8	21,0	139,5	29	1,8	8,8
FGS	1,4	55,5	13,1	102	226,5	7,6	4,3	17
MAS	8,3	29,1	40,2	51,5	194	2	14,3	5,5
JBR	27,8	84,2	24,1	42,5	81	7,8	4,7	35
JFS	3,5	76,3	49,1	61,5	82	40,8	---	23,4
FMF	8,6	72,5	17,1	31,5	85	8,88	13	23,5
EP	0,4	66,1	4,4	25,5	299,5	5	5,2	11,2
MPA	49,2	94,6	32,3	81,5	195	9,1	10,1	8,5

REM: *Rapid Eyes Moviments*; NREM: *No Rapid Eyes Moviments*

Tabela 20. Dados Individuais da polissonografia de pacientes selecionados para o grupo placebo antes do tratamento (N=10)

PACIENTE	Ronco (%)	Eficiência do sono (%)	Índice de apnéia e hipopnéia (eventos/hora)	Latência de sono (min)	Latência do sono REM (min)	Número de despertares/h	Fase 3 e 4 NREM (%)	REM (%)
CVG	3,4	81,4	12,9	14	66	25,6	0,4	23,6
OMB	38,4	73,8	41,9	9,5	75,5	19,9	---	19,4
JFP	48,9	72,2	12,8	18,5	41	2,37	9	16,6
FS	29,4	89,7	10,3	19	45	4,2	1	26,5
JAGS	30,1	78,2	0,8	3	120,5	9,01	3,4	15,4
JNV	3,9	91,1	10,8	31	136	20,4	1,5	43,7
AAF	27,8	61,8	4,4	27,5	150	8	5,5	20,8
MGQ	0,4	94,2	42,6	26,5	64	1,96	---	39,2
MCH	19,7	91	3,8	15	72,5	6,3	10,3	25,9
JLP	---	59,1	8,1	11	158	31,8	---	10,2

REM: *Rapid Eyes Moviments*; NREM: *No Rapid Eyes Moviments*

Tabela 21. Dados Individuais da polissonografia de pacientes selecionados para o grupo melatonina depois do tratamento (N=8)

PACIENTE	Ronco (%)	Eficiência do sono (%)	Índice de apnéia e hipopnéia (eventos/hora)	Latência de sono (min)	Latência do sono REM (min)	Número de despertares/h	Fase 3 e 4 NREM (%)	REM (%)
ILM	0,1	88	9,9	32,5	124,5	43,7	1,3	26,3
FAG	6,6	90,1	27,3	27	70	21,3	0,2	18,2
FGS	16,2	80,1	24,6	41,5	102,5	12,5	1,4	13,5
MAS	8,6	40,7	34,6	86,5	33,5	0	3,8	25,5
JBR	40,7	91,6	4,4	59	124,5	12,3	2,8	21,3
JFS	3,5	76,3	49,1	61,5	82	40,8	0	23,4
FMF	37,4	54,1	4,8	24,5	16	4,5	2,7	28,1
EP	2,7	81	1,8	23,5	163,5	14	21,5	15,7

REM: *Rapid Eyes Moviments*; NREM: *No Rapid Eyes Moviments*

Tabela 22. Dados Individuais da polissonografia de pacientes selecionados para o grupo placebo depois do tratamento (N=10)

PACIENTE	Ronco (%)	Eficiência do sono (%)	Índice de apnéia e hipopnéia (eventos/hora)	Latência de sono (min)	Latência do sono REM (min)	Número de despertares/h	Fase 3 e 4 NREM (%)	REM (%)
CVG	0,2	76,2	36,6	26	46	7,2	5,0	26,2
OMB	31,4	90,1	24,1	44	193,5	16,5	2,5	18,2
JFP	32,5	46,9	24,5	22	192,5	10	2,0	10
FS	8,8	83,4	6,5	142,5	80,5	7,1	0,9	23,2
JAGS	28,4	81,2	5,1	27	87,5	13,3	1,2	16,1
JNV	22,6	91,1	4,7	24	95,5	17,04	3,4	36,9
AAF	22	73,7	2,7	27	75,5	4,96	4,1	40
MGQ	32,2	35,1	5,5	43	3,5	25,28	1,7	11,6
MCH	26,6	79,1	7	8	95	4,48	14,2	17,5
JLP	23,8	55,3	25,4	91	58	14,8	2,9	32,4

REM: *Rapid Eyes Moviments*; NREM: *No Rapid Eyes Moviments*

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)