



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

RÔMULO LOPES GAMA

SÍNDROMES PARKINSONIANAS:
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA E AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES DO SONO

FORTALEZA

2010

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.



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

RÔMULO LOPES GAMA

SÍNDROMES PARKINSONIANAS:
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA E AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES DO SONO

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para aprovação do título de mestre em Ciências Médicas

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

FORTALEZA

2010

G178s Gama, Rômulo Lopes

Síndromes parkinsonianas: diagnóstico diferencial por ressonância magnética e avaliação das alterações do sono/ Rômulo Lopes Gama. – Fortaleza, 2010.

94. : il.

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

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, CE.

1. Doença de Parkinson. 2. Atrofia de Múltiplos Sistemas. 3. Paralisia Supranuclear Progressiva. 4. Ressonância Magnética. 5. Transtornos do Sono. 6. Síndrome das Pernas Inquietas. I. Bruin, Veralice Meireles Sales de (orient.). II. Título.

CDD: 616.833



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

ATA DA SESSÃO DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE **RÔMULO LOPES GAMA**, REALIZADA NO DIA QUATORZE DE JANEIRO DE DOIS MIL E DEZ

1 Às **nove horas do dia quatorze** de janeiro de **dois mil e dez**, no Auditório Paulo Marcelo, da Universidade
2 Federal do Ceará, realizou-se a 2ª Sessão da Defesa da Dissertação de Mestrado de autoria de **RÔMULO**
3 **LOPES GAMA**. O trabalho tinha como título: “**SÍNDROMES PARKINSONIANAS -**
4 **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E AVALIAÇÃO DAS**
5 **ALTERAÇÕES DO SONO**”. Compunham a Banca Examinadora os professores doutores: **VERALICE**
6 **MEIRELES SALES DE BRUIN (ORIENTADORA)**, **NORMA SELMA SANTOS COSTA**, **OTONI**
7 **CARDOSO DO VALE E PEDRO FELIPE CARVALHEDO DE BRUIN**, A sessão foi aberta pela
8 coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas professora doutora **GEANNE MATOS**
9 **DE ANDRADE**, que apresentou a Banca Examinadora e passou a palavra a orientadora afim de que
10 apresentasse o candidato. Após a exposição, seguiu-se o processo de arguição do mestrando. A primeira
11 examinadora foi a professora doutora Norma Selma Santos Costa. Logo após procederam à arguição os
12 professores doutores Otoni Cardoso do Vale e Pedro Felipe Carvalhedo de Bruin. Em seguida a Banca
13 Examinadora se reuniu reservadamente a fim de avaliar o desempenho do candidato. Por unanimidade a
14 Banca Examinadora considerou **APROVADO** o trabalho do Mestrando. Nada mais havendo a relatar a sessão
15 foi encerrada às treze **horas**.

Profª. Dra. Veralice Meireles Sale de Bruin
(Orientadora UFC)

Profª. Dra. Norma Selma Santos Costa
(FACULDADE CHRISTUS)

Prof. Dr. Otoni Cardoso do Vale
(UFC)

Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhedo de Bruin
(UFC)

A Deus pela minha vida.

A memória da minha Mãe Iolanda Lopes Gama,

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

A minha Esposa Andréa Serafim e meu filho Rômulo,

Pela dedicação, companheirismo, paciência e amor verdadeiro que me incentivam nas horas difíceis.

Ao meu Pai,

José Gama Filho que faz parte de todos os momentos da minha vida, sendo o meu maior exemplo.

A Minha Irmã,

Zélia Gama que sempre acreditou em mim com dedicação, companheirismo e perseverança.

*Para tudo há um tempo
Debaixo do céu há momento para tudo
E tempo certo para cada coisa*

*Há um tempo de nascer e tempo de morrer;
tempo de plantar e tempo de colher;
tempo de matar e tempo de curar;
tempo de derrubar e tempo de construir.*

*Há tempo de ficar triste e tempo de se alegrar;
tempo de chorar e tempo de dançar;
tempo de espalhar pedras e tempo de ajuntá-las;
tempo de abraçar e tempo de afastar.*

*Há tempo de procurar e tempo de perder;
tempo de economizar e tempo de desperdiçar;
tempo de rasgar e tempo de remendar;
tempo de ficar calado e tempo de falar.*

*Há tempo de amar e tempo de odiar;
tempo de guerra e tempo de paz.*

Deus marcou o tempo certo para cada coisa. Ele nos deu o desejo de entender as coisas que já aconteceram e as que ainda vão acontecer, porém não nos deixa compreender completamente o que ele faz.

AGRADECIMENTOS

À Profª. Drª. Veralice Meireles Sales de Bruin pelos valerosos ensinamentos, apoio e confiança durante toda a realização desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhede de Bruin pelos seus ensinamentos e valiosa contribuição na realização desse trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas e a coordenadora do curso, Professora Geane Matos de Andrade pela sua dedicação na condução do mesmo.

A Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação representada pela Diretoria do Sarah Fortaleza pela colaboração e participação para a realização deste trabalho.

Ao Estatístico e amigo Cruiff Emerson pela importante contribuição neste estudo.

Aos amigos médicos radiologistas do Centro de Reabilitação do Sarah Fortaleza, Daniel Gurgel e Rodrigo Bomfim pela importante contribuição e incentivo neste estudo.

As enfermeiras responsáveis pelo Setor da Radiologia do Centro de Reabilitação do Sarah Fortaleza, bem como a equipe de auxiliares de enfermagem e técnicos em radiologia do Setor de Ressonância Magnética que sempre estiveram empenhados quanto a atenção dada aos pacientes durante todo o processo de atendimento e realização dos exames.

Ao neurologista Dalton Portugal pela presteza e acolhida nas horas de dúvidas sobre os pacientes com distúrbios do movimento do Sarah Fortaleza.

Aos pacientes que foram sempre solícitos na execução dos exames, apesar das dificuldades relacionadas às suas condições clínicas.

Às secretárias do Mestrado em Ciências Médicas, pela amizade e eficiência no atendimento, com quem sempre percebi o interesse e engajamento das pessoas a elas relacionadas no sentido de impulsionar o trabalho de pesquisa.

RESUMO

Este trabalho consiste de dois estudos: o primeiro estudo avalia o papel da morfometria por ressonância magnética (RM) no diagnóstico diferencial das síndromes parkinsonianas; o segundo avalia as alterações do sono nessas síndromes e suas relações com alterações estruturais na RM. Nas fases iniciais da doença o diagnóstico diferencial entre as síndromes parkinsonianas pode ser de difícil realização. As medidas por RM podem contribuir para o diagnóstico diferencial entre a doença Parkinson (DP), paralisia supranuclear progressiva (PSP) e atrofia de múltiplos sistemas (AMS). O objetivo do primeiro estudo foi avaliar o valor diagnóstico das alterações anatômicas estruturais identificadas pela RM no diagnóstico diferencial dessas síndromes. Foram estudados 21 casos com DP, 11 casos com atrofia de múltiplos sistemas forma cerebelar (AMS-c), 8 casos de atrofia de múltiplos sistemas forma parkinsoniana (AMS-p) e 20 com PSP. A área sagital mediana do mesencéfalo (Ams), área sagital mediana da ponte (Apn), largura média do pedúnculo cerebelar médio (PCM) e pedúnculo cerebelar superior (PCS) foram medidas pela RM. Comparações múltiplas foram realizadas entre a PD, AMS-c, AMS-p e PSP. A morfometria da Apn, PCM e PCS apresentaram diferenças entre os casos com diferentes diagnósticos. A Ams e a morfometria do PCS foram as medidas mais preditivas para o diagnóstico de PSP, de tal forma que uma área do mesencéfalo $< 105 \text{ mm}^2$ e a medida do PCS $< 3 \text{ mm}$ mostraram uma grande probabilidade para este diagnóstico (sensibilidade de 95,0 e 80,0%, respectivamente). Nos casos de AMS-c, a morfometria da Apn $< 315 \text{ mm}^2$ apresentou boa especificidade e valor preditivo positivo para o diagnóstico (93,8% e 72,7%, respectivamente). Em conclusão, demonstramos que dimensões e valores de cortes obtidos a partir de exames de RM podem diferenciar entre PD, PSP e AMS-c, com boa sensibilidade, especificidade e precisão. Na segunda etapa desse trabalho, foram avaliados e comparados os distúrbios do sono em pacientes com DP, AMS e PSP e as possíveis associações com a morfometria por RM do encéfalo em 16 casos de DP, 13 AMS, 14 PSP e 12 controles. Os distúrbios do sono foram avaliados pela escala de Sonolência de Epworth, Índice de Qualidade do sono de Pittsburgh (IQSP), escala de pernas inquietas e questionário de Berlim. A Apn e Ams e largura do PCS e do PCM foram medidas pela RM. A má qualidade do sono, o risco da síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) e síndrome das pernas inquietas (SPI) foi detectado em todos os grupos. Pacientes com AMS apresentaram maior risco de SAOS e menor número de casos com SPI. Nos casos de AMS, uma correlação entre os escores do IQSP e o estágio do Hoehn & Yahr foi observada ($p < 0,05$). Na PSP, a SPI foi freqüente (57%) e relacionou-se com a menor duração e pior eficiência do sono. Na DP, sonolência diurna excessiva relacionou-se com a atrofia do PCM ($p = 0,01$). Em conclusão, o alto risco de SAOS foi comum e proeminente nos casos de AMS. SPI foi mais freqüente na DP e na PSP. Nos casos com PSP, a SPI associou-se com uma redução da eficiência e duração do sono; e nos pacientes com DP e sonolência excessiva diurna apresentaram maior atrofia do PCM (DP com sonolência excessiva diurna $\text{PCM} = 16,08 \pm 0,93$; DP sem sonolência excessiva diurna $\text{PCM} = 17,82 \pm 0,80$ $p = 0,01$), sugerindo degeneração de estruturas do tronco cerebral nesses pacientes.

Palavras-chave: Parkinson. Atrofia de Múltiplos Sistemas. Paralisia Supranuclear Progressiva. Ressonância Magnética. Distúrbios do Sono. Síndrome das Pernas Inquietas.

ABSTRACT

We describe two studies, as follows: one concerns the role of cerebral morphometry as evaluated by magnetic resonance imaging (MRI) in the differential diagnosis of the parkinsonian syndromes; the other is about sleep alterations and the relationship with MRI changes in these syndromes. MRI measures can be useful for differential diagnosis between Parkinson disease (PD), progressive supranuclear palsy (PSP) and multiple system atrophy (MSA). The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of structural anatomic changes identified by MRI in the differential diagnosis of these syndromes. We studied 21 cases with PD, 11 with MSA-c, 8 with MSA-p, 20 with PSP and 12 controls. Midbrain area (Ams), Pons area (Apn), middle cerebellar peduncle (MCP) and superior cerebellar peduncle (SCP) width were measured using MRI. Multiple comparisons were made between PD, MSA-p, MSA-c and PSP and we show that Apn, MCP and SCP width morphometry dimensions have clear cut differences in these syndromes. The Ams and SCP were the most predictive measures of PSP. A Midbrain area below 105 mm^2 and SCP less than 3 mm showed a major probability for this diagnosis (sensitivity of 95.0 and 80.0%, respectively). For the group of MSA-c patients, an Apn area below 315 mm^2 showed good specificity and positive predictive value (93.8% and 72.7%, respectively). In conclusion, we demonstrate that dimensions and cut off values obtained from routine MRI can differentiate between PD, PSP and MSA-c with good sensitivity, specificity and accuracy. Despite common reports in PD, in other parkinsonian syndromes, sleep disturbances have been less frequently described. We compare sleep disturbances in patients with PD, MSA and PSP and analyze associations with brain MRI morphometry. This was a cross-sectional study of 16 PD cases, 13 MSA and 14 PSP. Sleep disturbances were evaluated by Epworth Sleepiness Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Restless Legs Scale and Berlin questionnaire. Apn, Ams, MCP width, and SCP width were measured using MRI. Poor quality sleep, risk of obstructive sleep apnea (OSA) and restless legs syndrome (RLS) were detected in all groups. Patients with MSA showed higher risk of OSA and less frequent RLS. In MSA, a correlation between PSQI scores and Hoehn and Yahr stage was observed ($p < 0.05$). In PSP, RLS was frequent (57%) and related with reduced sleep duration and efficiency. In PD, excessive daytime sleepiness was related to atrophy of the MCP ($p = 0.01$). High risk of OSA was common and prominent in MSA cases. RLS was more frequent in PD and PSP, and in PSP, was associated with reduced sleep efficiency and sleep duration. In conclusion, the morphometric analysis of PD patients with excessive daytime sleepiness showed more atrophy of MCP (PD with excessive daytime sleepiness $\text{MCP} = 16.08 \pm 0.93$; PD without excessive daytime sleepiness $\text{MCP} = 17.82 \pm 0.80$ $p = 0.01$) suggesting widespread degeneration of brainstem sleep structures on the basis of sleep abnormalities in these patients.

Key words: Parkinson. Multiple System Atrophy. Progressive Supranuclear Palsy. Magnetic Resonance Imaging. Sleep Disturbances. Restless Legs Syndrome

LISTAS DE FIGURAS

Artigo 1

- | | | |
|---|---|----|
| 1 | Medida da área sagital do mesencéfalo e ponte; medida do pedúnculo cerebelar superior e medida de pedúnculo cerebelar médio..... | 39 |
| 2 | AMS-c: hiperintensidade cruciforme na ponte e nos pedúnculos cerebelares médios; AMS-p: hiperintensidade na margem posterolateral do putâmen e hipointensidade putaminal..... | 40 |

Artigo 2

- | | | |
|---|--|----|
| 1 | Alterações do sono em pacientes com Doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas e paralisia supranuclear progressiva..... | 58 |
| 2 | Índice de Qualidade de Sono Pittsburgh e seus domínios em pacientes com doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas e paralisia supranuclear progressiva evidencia que a latência do sono é mais afetada nos casos com PSP..... | 59 |

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

1	Comparações de medidas de estruturas do encéfalo e índices.....	43
2	Níveis de significância entre os grupos para medidas das estruturas.....	44
3	Ponto de corte, sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivo positivo e negativo em relação a Doença de Parkinson, PSP e AMS-c.....	45

Artigo 2

1	Características clínicas e demográficas.....	57
2	Comparação entre os domínios do IQSP e sonolência excessiva diurna, risco de apnéia obstrutiva do sono e síndrome das pernas inquietas em pacientes com Doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas e paralisia supranuclear progressiva.....	60
3	Medidas de estruturas do tronco cerebral e distúrbios do sono em pacientes com Doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas e paralisia supranuclear progressiva.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASM	– American Academy of Sleep Medicine
AMS	– Atrofia de múltiplos sistemas
AMS-c	– Atrofia de múltiplos sistemas forma cerebelar
AMS-p	– Atrofia de múltiplos sistemas forma parkinsoniana
Ams	– Área sagital mediana do mesencéfalo
Apn	– Área sagital mediana da ponte
DP	– Doença de Parkinson
DCSR	– Distúrbio Comportamental do sono REM
ESE	– Escala de Sonolência de Epworth
FSE	– Fast Spin Echo
GR	– Gradiente Echo
IQSP	– Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh
MBV	– Morfometria baseada em voxel
MPE	– Movimento periódico de extremidades
MPP	– Movimento periódico das pernas
NREM	– Non Rapid Eye Movement
NINDS	– National Institute of Neurological Disorders and Stroke
PCM	– Pedúnculo Cerebelar Médio
PCS	– Pedúnculo Cerebelar Superior
PSP	– Paralisia supranuclear progressiva
REM	– Rapid Eye Movement
RM	– Ressonância Magnética
SAOS	– Síndrome da apnéia obstrutiva do sono
SE	– Spin Echo
SPI	– Síndrome das pernas inquietas
SPGR	– Spoiled Gradiente Echo
T	– Tesla
UPDRS	– Unified Parkinson's Disease Rating Scale

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	Achados clínicos e de imagem por ressonância magnética nas síndromes Parkinsonianas	15
2.1.1	Doença de Parkinson.....	15
2.1.2	Paralisia Supranuclear Progressiva.....	15
2.1.3	Atrofia de Múltiplos Sistemas.....	16
2.2	O sono	18
2.3	Estagiamento do sono	18
2.4	Distúrbios do sono	18
2.4.1	Movimentos periódicos de extremidades.....	19
2.4.2	Síndrome das pernas inquietas.....	19
2.4.3	Parassonias.....	19
2.4.4	Síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS).....	20
2.5	Alterações do sono nas síndromes parkinsonianas	20
3	JUSTIFICATIVA	23
4	HIPÓTESES INICIAIS	24
5	OBJETIVOS	25
5.1	Objetivos primários	25
5.2	Objetivos específicos	25
6	MATERIAIS E MÉTODOS	26
6.1	Caracterização da pesquisa	26
6.2	Local	26
6.3	Casuística	26
6.4	Procedimentos	27

6.5	Instrumentos	27
6.5.1	Dados sócio-demográficos e clínicos.....	27
6.5.2	Escala Hoehn & Yahr.....	28
6.5.3	Índice de Qualidade de Sono Pittsburgh.....	28
6.5.4	Escala de sonolência de Epworth.....	28
6.5.5	Questionário de Berlin.....	29
6.5.6	Escala de Síndrome das Pernas Inquietas.....	29
6.5.7	Protocolo de Ressonância Magnética.....	30
6.6	Análise dos dados	31
6.7	Aspectos éticos	32
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
7.1	Anexação dos artigos	33
	Artigo 1	34
	Artigo 2	50
8	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
	REFERÊNCIAS	66
	ANEXOS	79

1 INTRODUÇÃO

As síndromes parkinsonianas compreendem um grupo de doenças que se manifestam clinicamente por comprometimento da atividade motora e patologicamente pelo acometimento de estruturas do tronco cerebral e dos núcleos da base.

Tremor, rigidez, acinesia e transtornos posturais, constituem os sintomas clássicos que caracterizam as síndromes parkinsonianas. A doença mais comum causadora de parkinsonismo é a doença de Parkinson (DP) seguida, entre outras, pela paralisia supranuclear progressiva (PSP) e atrofia de múltiplos sistemas (AMS). Em cerca de 70% dos casos, o diagnóstico clínico corresponde ao diagnóstico patológico (HUGHES et al., 1992). Considerando que um grande número de pacientes permanece com diagnóstico incerto, exames complementares podem aumentar a acurácia ao diagnóstico clínico.

O diagnóstico diferencial das síndromes parkinsonianas é mais difícil no início da doença, quando se observa sobreposição de achados clínicos, tais como, acinesia assimétrica e rigidez, porém, mais tardiamente, a presença de disfunção autonômica, sinais cerebelares e comprometimento do olhar voluntário podem indicar a causa do parkinsonismo (NICOLETTI et al., 2006; GRÖSCHEL et al., 2004). Outra característica clínica que permite a diferenciação é o fato de que o parkinsonismo secundário a outras patologias que não a DP evolui mais rapidamente, apresentando uma resposta insatisfatória ou transitória à terapia medicamentosa com levodopa (BROOKS, 2002). Pode-se afirmar que a diferenciação clínica das síndromes parkinsonianas é difícil e que o diagnóstico de certeza, em alguns casos, somente pode ser realizado através de exame *post-mortem* (SCHRAG et al., 2000). O diagnóstico de probabilidade das síndromes parkinsonianas atípicas pode ser realizado através de critérios clínicos, tais como, o consenso do National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) para PSP, o consenso da conferência de diagnóstico de AMS e os critérios para o diagnóstico da DP (LITVAN et al., 1996; GILMAN et al., 1999; GELB et al., 1999).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Achados clínicos e de imagem por ressonância magnética nas síndromes parkinsonianas

2.1.1 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson é uma das afecções mais comuns do idoso. Sua prevalência aumenta com a idade, acometendo em torno de 0,9% dos indivíduos entre 65 e 69 anos e 5% entre 80 e 84 anos (OLANOW et al., 1998). As manifestações clássicas da DP, que constituem a chamada síndrome parkinsoniana, são acinesia, rigidez e tremor. Outras alterações, tais como, disfunção cognitiva, depressão, alterações gastrintestinais e manifestações autonômicas podem, em graus variáveis, fazer parte do quadro (BARBOSA et al., 1997). O diagnóstico da DP é clínico, obedecendo a critérios bem estabelecidos, e deve ser sempre corroborado pela melhora dos sintomas após o uso da levodopa. O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças associadas à síndrome parkinsoniana, sobretudo a PSP (BRUIN; LEES, 1993; DANIEL et al., 1995), a AMS (COLOSIMO et al., 1995) e a demência dos corpúsculos de Lewy (BRUIN et al., 1992).

2.1.2 Paralisia Supranuclear Progressiva

A paralisia supranuclear progressiva, também chamada de doença de Steele-Richardson-Olszewski, é considerada a síndrome parkinsoniana atípica mais comum. Atualmente, não existe marcador biológico para o seu diagnóstico e apesar da história e exame clínico serem de grande relevância, a sobreposição de sintomas no início da doença torna o diagnóstico precoce difícil. A média de idade da PSP ocorre entre 55 e 70 anos. A instabilidade postural e as quedas frequentes ocorrem no início da doença ou no primeiro ano do seu curso, e depois a bradicinesia como terceiro problema mais comum. Os distúrbios da visão são geralmente sintomas precoces, caracterizando-se pelo déficit na movimentação voluntária vertical e, tardiamente, na horizontal com preservação da movimentação reflexa (STEELE et al., 1964). Deve ser lembrado que, em muitos casos, as alterações oculares podem ocorrer tardiamente ou até não ocorrer. Segundo o NINDS, a classificação poderá ser

feita de acordo com os achados clínicos em PSP possível, provável ou definitiva, a última com a evidência histopatológica (LITVAN et al., 1996).

Na PSP, as principais anormalidades estão no mesencéfalo, sendo bem apreciadas nas imagens sagitais medianas na RM do encéfalo, que permitem a comparação direta com outras estruturas do tronco cerebral (SLOWINSKI et al., 2007). A atrofia do mesencéfalo ocasiona um alargamento do terceiro ventrículo e o formato plano ou côncavo do teto mesencefálico. Observa-se também o afilamento da porção superior da placa quadrigeminal e atrofia do pedúnculo cerebelar superior. Podem ser vistas alterações de sinal periaquedutal, que às vezes se estendem inferiormente ao tegmento pontino. Algumas vezes, há alterações de sinal no globo pálido e substância nigra, podendo ocorrer também alguma atrofia difusa supratentorial sem assimetria (ARNULF et al., 2005).

2.1.3 Atrofia de Múltiplos Sistemas

A atrofia de múltiplos sistemas é uma doença neurodegenerativa progressiva de etiologia indeterminada, ocorrendo esporadicamente e causando parkinsonismo e disfunção cerebelar, disfunção autonômica, disfunção piramidal e outras combinações de alterações na fonação, deglutição e movimento dos membros. A disfunção cerebelar manifesta-se por ataxia. A disfunção autonômica resulta em hipotensão ortostática, disfunção erétil, constipação e diminuição da sudorese. Os sintomas urinários incluem urgência miccional, noctúria e incontinência urinária. Critérios clínicos também são utilizados para classificar o diagnóstico como possível, provável ou definitivo, considerando-se a presença de um ou mais sintomas, tais como parkinsonismo, falência autonômica ou disfunção urinária (GILMAN, 2008).

Utilizando um exame de rotina de RM em um aparelho de 1.5 Tesla (T), diversas alterações podem ser vistas na AMS. Por exemplo, uma alteração linear de sinal na borda lateral do putâmen e atrofia putaminal, com depósito de ferro na localização do putamen, posteriormente relacionadas ao globo pálido podem ser visualizadas (ITO et al., 2009). Atrofia da ponte e cerebelo, com alteração de sinal de aspecto cruciforme na ponte na topografia das fibras transversas e da rafe mediana da ponte podem também ser encontradas. Pode ocorrer atrofia com redução do diâmetro e alteração do sinal do pedúnculo cerebelar médio e tal achado pode existir tanto na forma parkinsoniana quanto na forma cerebelar da

AMS (SEPPI, 2007). Tais achados estão de acordo com a presença de perda neuronal e gliose dos núcleos da base nessa doença (ASATO et al., 2000; NAKA et al., 2002; SEPPI et al., 2005). Apesar de diversos relatos anteriores sobre essas alterações de imagem, acredita-se que estas não são específicas para a AMS (QUINN, 2005; LEE, 2009). Um estudo sobre o valor diagnóstico das alterações na RM e uma comparação entre as diversas formas de parkinsonismo, particularmente, entre as formas de AMS do tipo parkinsoniana e cerebelar, PSP e DP ainda não foi realizado.

É possível que critérios de imagem por RM possam complementar a diferenciação das síndromes parkinsonianas e contribuir para compreender o conjunto de manifestações clínicas dessas doenças (SITBURANA et al., 2009). Particularmente, nas fases iniciais, quando a ausência ou a sobreposição dos achados torna difícil o diagnóstico, a análise morfométrica por RM pode contribuir para o diagnóstico diferencial das síndromes parkinsonianas rígido-acinéticas (GRÖSCHEL et al., 2004). O estudo das estruturas cerebrais pode ainda vir a esclarecer sobre a patogênese de algumas manifestações, tais como as alterações do sono. A utilização da mensuração sagital da área do mesencéfalo e da ponte já contribuiu para a diferenciação entre a PSP e a AMS. Também, a relação entre estas medidas, juntamente com os diâmetros do mesencéfalo e medidas do pedúnculo cerebelar superior e médio são de utilidade para o diagnóstico diferencial (COSOTTINI et al., 2007; BARSOTTINI et al., 2007; OBA et al., 2005; QUATTRONE et al., 2007; PAVIOUR et al., 2005; SCHULZ et al., 1999).

Podemos generalizar que de acordo com estudos anteriores, a atrofia da ponte e do tegmento mesencefálico têm sido mostradas como alterações particularmente frequentes na AMS e na PSP, respectivamente (DUCHESNE et al., 2009). De forma contrária, na DP as alterações cerebrais observadas na ressonância magnética são, de forma geral, ausentes. Estudos anteriores compararam os achados de ressonância magnética entre a DP e AMS (NICOLETTI et al., 2006), e entre a DP e PSP (QUATTRONE et al., 2008). Como já foi afirmado, não há registro de estudos prévios comparando as três doenças. Particularmente, não há registros que levem em consideração as duas variantes da atrofia de múltiplos sistemas: a variante do tipo parkinsoniana e a variante cerebelar.

2.2 O sono

O sono apresenta-se fisiologicamente dividido em duas fases: sono REM “Rapid Eye Movement” e sono não REM (NREM). Este último divide-se em estágios (um, dois, três e quatro) distintos entre si (OHAYON et al., 2004). Tais estágios apresentam características diversas observadas na polissonografia com sucessões previsíveis, ordenadas e cíclicas de ondas cerebrais de amplitudes e frequências diferentes, além de movimentos oculares e alterações no tônus muscular (AMERICAN SLEEP DISORDER ASSOCIATION, 1997)

2.3 Estagiamento do sono

No início do sono (estágio 1 e breve período do estágio 2) é comum observar um padrão respiratório de aumento (hiperventilação) e diminuição (hipoventilação) da amplitude da ventilação, acompanhado de apnéias centrais, no sono NREM instável. No sono NREM estável durante os estágios 2, 3 e 4 do sono a ventilação se torna regular no que diz respeito à frequência e amplitude respiratória. No sono REM, ocorre um padrão respiratório errático e irregular caracterizado por súbitas alterações (aumento e diminuição) da frequência e amplitude da respiração, interrompidos por apnéias centrais de 10 a 30 segundos. Os períodos de hiperventilação coincidem com os surtos de movimentos oculares rápidos (KRIEGER, 2000).

O sono REM ocorre geralmente em ciclos de 90 minutos. Cada ciclo aumenta a duração do período REM, de forma que tal fase predomina durante o final da noite. No adulto, o sono REM ocupa cerca de duas horas do sono, correspondendo a aproximadamente 10 a 25% do tempo total de sono (AMERICAN SLEEP DISORDER ASSOCIATION, 1997). Flutuações na frequência cardíaca e respiratória, emissão de sons e a presença de sonhos são observadas nessa fase (HIRSHKOWITZ et al., 1992; FERNANDES, 2006).

2.4 Distúrbios do sono

O sono pode ser influenciado pelas diversas doenças que acometem o sistema nervoso central, dependendo do local e da extensão da lesão. Já com o avanço da idade a arquitetura do sono sofre modificações. Os distúrbios do ciclo vigília-sono podem ser

explicados por alterações diversas e entre elas as alterações da ritmicidade circadiana (CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DOS DISTÚRBIOS DO SONO, 2005).

Distúrbios neurológicos e afetivos, alterações cardiovasculares e gastrintestinais tanto podem ser causa como consequência dos distúrbios do sono (TEBUCHI M et al., 2001; SAITOH T et al., 2001). Transtornos do humor podem também causar mudanças no ritmo de sono potencialmente agravando as dificuldades sociais dos pacientes.

Sonolência excessiva diurna, insônia, distúrbios gastrintestinais e queda do desempenho de tarefas físicas e mentais são algumas das complicações associadas à privação de sono (FERNANDES, 2006).

2.4.1 Movimentos periódicos de extremidades

Os movimentos periódicos de extremidades (MPE), são definidos pela presença de no mínimo 4 contrações involuntárias, com duração entre 0,5 e 10 segundos, e intervalos de 5 a 90 segundos, sendo diagnosticados através da polissonografia. Os MPE estão associados à fragmentação do sono e ao aumento da sonolência excessiva diurna.

2.4.2 Síndrome das pernas inquietas

Na síndrome das pernas inquietas (SPI), o paciente tem um impulso irresistível a mover as pernas, especialmente quando sentado ou deitado. Os sintomas são piores à noite e são parcialmente ou totalmente aliviados pelos movimentos. Os pacientes podem queixar-se de um formigamento, uma sensação constante e profunda nas pernas ou nos braços, que causa a necessidade de andar ou ter um movimento contínuo de seus membros. Os MPE são encontrados na maioria dos pacientes com SPI (FRY; VAUGHN, 2007).

2.4.3 Parassonias

As parassonias são fenômenos físicos ou comportamentais indesejados que ocorrem predominantemente durante o sono. Incluem transtornos do despertar, como sonambulismo ou terror noturno; transtornos da transição sono-vigília, tais como falar durante o sono, transtorno motor rítmico; e parassonia REM caracterizada pela presença de atividade motora, ou seja, comportamento anormal durante o sono REM (FRY; VAUGHN, 2007).

2.4.4 Síndrome da apnéia obstrutiva do sono

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) é caracterizada por evento recorrente de obstrução da via aérea superior durante o sono, associados a sinais e sintomas clínicos. Segundo a American Academy of Sleep Medicine (AASM) a obstrução manifesta-se de forma contínua, envolvendo um despertar relacionado ao esforço respiratório aumentado, uma limitação, redução (hipopnéia) ou cessação (apnéia) do fluxo aéreo na presença dos movimentos respiratórios. A apnéia pode ser obstrutiva, quando ocorre por existência de um componente obstrutivo da vias aérea superior, ou pode ser central, quando a parada da respiração ocorre por inibição do centro respiratório, podendo ainda ocorrer um padrão misto, quando se inicia por um componente central e torna-se obstrutiva (YOUNG et al., 1993).

2.5 Alterações do sono nas síndromes parkinsonianas

Os problemas do sono são comuns na DP e foram reconhecidos por James Parkinson em sua descrição original (COMELLA, 2003). A insônia na DP pode resultar da dificuldade de iniciar ou manter o sono e pode piorar com a dificuldade motora e o tremor. Os pacientes e a família devem ser questionados sobre a dificuldade em virar-se na cama, pesadelos, frequência urinária, depressão e ingestão alcoólica (LARSEN, 2003).

Acredita-se que até 75% dos portadores de DP apresentem queixas relacionadas ao sono (NAUSIEDA et al., 1984). Mais comumente, os pacientes referem dificuldade para iniciar e manter o sono (ARNULF et al., 2000; LARSEN et al., 2000). Outra queixa comum nesses pacientes é o sono pouco restaurador (WETTER et al., 2000). Sonolência excessiva diurna e alterações do sono são fatores reconhecidamente associados à piora clínica dos pacientes com DP (DEMET et al., 1999).

A dificuldade para iniciar o sono pode ser tratada com vários medicamentos, tais como os antidepressivos e os benzodiazepínicos, dentre outros. Se o paciente relata câimbras em extremidades, especialmente do lado acometido, esta dificuldade de sono pode ser resultado de um fenômeno conhecido como *wearing off*. Tal fenômeno é secundário a redução do efeito da levodopa ao final da dose. Nesses casos, o uso da levodopa de liberação

prolongada antes de deitar-se pode aliviar os sintomas (HAUSER, 2009). A depressão, uma condição que influencia o ciclo sono-vigília, é muito comum nesses pacientes e também deve ser reconhecida e tratada apropriadamente (RAHMAN, 2008).

As alterações do sono são comumente descritas em pacientes com outras síndromes parkinsonianas (SP) que não a DP. Os transtornos do sono parecem contribuir para má qualidade de vida e elevada morbi-mortalidade observadas nesses pacientes (FORSAA et al., 2008).

As principais queixas relacionadas ao sono dos pacientes com SP são: insônia, despertares noturnos freqüentes, fadiga, sonolência diurna e SPI (NOVAK et al., 2006). Tais sintomas relacionam-se tanto com manifestações noturnas classicamente representadas pela insônia como com manifestações diurnas exemplificadas pela fadiga, transtornos do humor, déficit de atenção e alterações das atividades diárias (FERREIRA et al., 2006).

Processos variados de natureza psicológica e fisiológica têm sido implicados na gênese das alterações do ciclo sono-vigília, dificultando sua elucidação. Em primeiro lugar, o processo degenerativo da própria DP pode ocasionar alterações, ao afetar sistemas neurofisiológicos e neuroquímicos responsáveis pela organização do sono. Em segundo lugar, distúrbios comportamentais, respiratórios e motores que acompanham a DP podem produzir sintomas noturnos.

A sonolência excessiva diurna é comum na DP e pode melhorar se a insônia noturna for corrigida. Relatos têm mostrado que alterações respiratórias podem associar-se a sonolência excessiva diurna na DP (COMELLA, 2003). Estudos mostram que o uso de agonistas dopaminérgicos e da levodopa associa-se a ataques de sonolência revelando uma conexão entre os mecanismos dopaminérgicos e o sono (ARNULF, 2002).

Além das alterações motoras clássicas que acompanham o quadro clínico das síndromes parkinsonianas, outras manifestações como alterações do sono, da cognição e do humor podem surgir e potencialmente influenciar sobre a morbi-mortalidade. Parassonia associada ao sono REM foi descrita tanto na DP quanto na PSP (ARNULF et al., 2005). Comportamento anormal associado ao sono REM parece estar presente em diversas patologias ligadas à deposição de proteína TAU (COMELLA, 2007). Atualmente,

considera-se que as alterações do sono são manifestações finais comuns nessas doenças, porém o comprometimento de estruturas cerebrais específicas pode explicar tal patogênese. Síndrome das pernas inquietas e sonolência excessiva diurna (BRAGA-NETO et al., 2004) são algumas alterações do sono que já foram identificadas com frequência na DP (LOPES et al., 2005). Recentemente, o comprometimento de estruturas do tronco cerebral mostrou estar associado à presença da síndrome das pernas inquietas na esclerose múltipla (MANCONI et al., 2008).

Finalmente, as substâncias empregadas no tratamento da DP podem induzir manifestações, tais como, pesadelos e movimentos anormais no sono (TRENKWALDER, 1998). Assim sendo, alterações patológicas, sintomas depressivos, disfunção motora, redução das atividades diárias com conseqüentes transtornos circadianos e medicamentos utilizados podem influenciar de forma complexa as alterações do sono na DP e nas SP. Portanto, os fatores clínicos e patológicos que influenciam o aparecimento das alterações do sono podem estar ligados ao comprometimento de estruturas cerebrais específicas e ainda não são bem conhecidos.

3 JUSTIFICATIVA

As síndromes parkinsonianas afetam um grande número de indivíduos e associam-se à má qualidade de vida e redução da sobrevida. O diagnóstico diferencial entre elas é de probabilidade e exames complementares podem vir a ser de utilidade. Recentemente, tem sido demonstrado que as alterações do sono são de grande importância para o desempenho desses pacientes.

Nós estudamos uma população com síndromes parkinsonianas avaliando aspectos relacionados aos distúrbios do sono e as alterações da morfometria de estruturas do encéfalo avaliadas por ressonância magnética.

4 HIPÓTESES INICIAIS

Nos pacientes com Síndromes Parkinsonianas:

1. As alterações morfométricas das imagens obtidas por RM contribuem para o diagnóstico diferencial;
2. As alterações do sono são freqüentes e se manifestam de forma diferencial;
3. O comprometimento de estruturas cerebrais relaciona-se com a presença de alterações específicas do sono.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivos primários

Avaliar o diagnóstico diferencial das síndromes parkinsonianas através da RM e estudar as alterações do sono nestes pacientes

5.2 Objetivos específicos

Em pacientes do grupo controle e portadores de doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas e paralisia supranuclear progressiva:

Definir e comparar as alterações morfométricas de estruturas do tronco cerebral e da fossa posterior obtidas por RM, e avaliar;

- A qualidade do sono;
- A presença de síndrome das pernas inquietas;
- O grau de sonolência excessiva diurna;
- O risco de SAOS
- Os fatores clínicos relacionados a essas alterações.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Caracterização da pesquisa

Trata-se de estudo observacional com duração de 02 (dois) anos, do tipo transversal.

6.2 Local

A amostra estudada foi constituída por pacientes da unidade de Fortaleza da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação com achados clínicos de SP.

6.3 Casuística

Foram incluídos na pesquisa pacientes (N = 60) de ambos os sexos, 20 com diagnóstico clínico de provável PSP, 19 com diagnóstico clínico de provável AMS e 21 com diagnóstico clínico de provável DP. Foram utilizados os critérios clínicos do consenso do NINDS para PSP, o consenso da conferência de diagnóstico de AMS e os critérios para o diagnóstico da DP. Todos estavam na faixa etária de 40 a 85 anos, inclusive, e concordaram em participar do estudo após o consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO A).

Foram utilizados questionários específicos para avaliação de alterações do sono em pacientes com síndromes parkinsonianas e obtenção de assinatura do TCLE para participação do estudo, de acordo com as normas da resolução n. 196 de 10 de outubro de 1996 sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

Foram excluídos os pacientes com evidências clínicas e/ou de imagem de parkinsonismo vascular, parkinsonismo de origem tóxico-metabólica, de origem infecciosa, neoplásica ou psiquiátrica, e todos que não podiam por qualquer motivo, participar da coleta

de dados. Foram também excluídos os pacientes que não concordaram em participar do estudo.

6.4 Procedimentos

Os pacientes avaliados por neurologista, com achados clínicos compatíveis com SP foram convidados a participarem do estudo, assinaram o TCLE e foram encaminhados para o departamento de radiologia para realização de RM. Após o exame, foram entrevistados e responderam aos questionários específicos para avaliação de alterações do sono.

O primeiro estudo foi realizado com 21 casos com DP, 11 casos com AMS-c, 8 casos com AMS-p e 20 com diagnóstico de PSP. Todos os pacientes deste estudo realizaram exames de RM para avaliar a morfometria da área sagital mediana do mesencéfalo, área sagital mediana da ponte, largura média do pedúnculo cerebelar médio e pedúnculo cerebelar superior.

O segundo estudo foi realizado com pacientes da mesma amostra, sendo 16 casos de DP, 13 casos com AMS, 14 casos com PSP e 12 indivíduos controles. Todos os pacientes deste estudo realizaram exames de RM para avaliar a morfometria da área sagital mediana do mesencéfalo, área sagital mediana da ponte, largura média do pedúnculo cerebelar médio e pedúnculo cerebelar superior, e posteriormente também responderam a questionários específicos para avaliação de alterações do sono.

6.5 Instrumentos

Foram utilizados questionários padronizados, aplicados por examinador previamente treinado. Os dados complementares foram coletados do prontuário eletrônico.

6.5.1 Dados sócio-demográficos e clínicos

Foram inicialmente coletados os dados sócio-demográficos, ocupacionais, e

informações clínicas e relacionados ao tratamento a partir do prontuário eletrônico, além de informações complementares por ocasião da entrevista (ANEXO B).

6.5.2 Escala Hoehn & Yahr

Para avaliação da doença de Parkinson foi utilizada a escala Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) que é um sistema de escala de graduação específica para a DP composta por seis partes. A parte I (itens 1 a 4) foi elaborada para avaliar o raciocínio, o comportamento e o humor. A parte II (itens 5 a 17) avalia as atividades diárias. A parte III (itens 18 a 31) registra o exame motor. A parte IV registra as complicações do tratamento nas semanas anteriores. A escala é composta por três seções: seção A (itens 32 a 35) para discinesia, seção B (itens 36 a 39) para flutuações clínicas e seção C (itens 40 a 42) para registro de outras complicações. A parte V é um escore modificado do estadiamento da escala Hoehn & Yahr, que varia de "0" (ausência de sinais da doença) a "5" (paciente em cadeira de rodas ou acamado). A parte VI é composta pela escala de atividades diárias de Schwab e England, que varia entre 100% (completamente independente) a 0% (acamado) (ANEXO C) (HOEHN et al., 1967).

6.5.3 Índice de Qualidade de Sono Pittsburgh

A qualidade subjetiva do sono foi avaliada pelas alterações do sono de caráter subjetivo, relacionadas com a qualidade do sono, utilizando o Índice de Qualidade de Sono Pittsburgh (IQSP) (BUYSSE, 1989) (ANEXO D). Essa escala já foi aplicada em estudos no nosso meio e contém sete componentes, cada um deles avaliando um aspecto importante do sono: a) qualidade subjetiva do sono, b) latência de início do sono, c) duração do sono, d) eficiência do sono, e) presença de distúrbios do sono, f) uso de medicação hipnótica e sedativa, g) presença de distúrbios de sonolência diurna, como indicador de vigília. Indivíduos com o escore global IQSP maior ou igual a seis foram considerados como portadores de distúrbio da qualidade do sono.

6.5.4 Escala de sonolência de Epworth

Sonolência diurna foi medida através da escala de sonolência de Epworth (ESE) (JOHNS, 1991) (ANEXO E). ESE é um questionário validado contendo oito itens que

perguntam sobre a chance de cochilar em oito situações hipotéticas. A probabilidade de cochilar varia de zero (sem probabilidade) a três (alta probabilidade), em cada situação. Quando o escore ESE for maior ou igual a 10 indicará sonolência diurna excessiva.

6.5.5 Questionário de Berlin

A identificação dos sintomas indicadores da SAOS foi inferida a partir da identificação de fatores de risco para distúrbios respiratórios utilizando-se o questionário de Berlin (QB) (NETZER, 1999) (ANEXO F). A literatura indica que questionário de Berlin constitui a ferramenta mais largamente usada para detecção de pacientes com SAOS. O questionário consiste de três partes e nove itens que avaliam aspectos importantes na SAOS como ronco, pausas respiratórias durante o sono, sonolência diurna, cochilos enquanto dirige, hipertensão arterial sistêmica, acrescida do cálculo do índice de massa corporal.

6.5.6 Escala de Síndrome das Pernas Inquietas

Síndrome das pernas inquietas (SPI) foi caracterizada usando um critério mínimo definido pelo International Restless Legs Syndrome Study Group: 1) urgência em mover as pernas, geralmente acompanhada ou causada por uma sensação desconfortável ou desagradável nas pernas, algumas vezes envolvendo adicionalmente os braços e outras partes do corpo; 2) urgência de mover as pernas ou sensações desagradáveis que começam ou pioram durante períodos de sono ou inatividade, como sentar ou deitar; 3) urgência em mover as pernas ou sensação desagradável que são parcialmente ou totalmente aliviadas pelo movimento como caminhar ou espreguiçar, pelo menos durante a realização da atividade; 4) urgência em mover as pernas ou sensação desagradável que é pior ao anoitecer ou durante a noite ou que somente ocorre durante o anoitecer ou noite. Aqueles que responderem sim para todos os quatro critérios diagnósticos serão caracterizados como portadores de SPI.

O escore de gravidade da escala de SPI (WALTERS et al., 2003) (ANEXO G) é obtido através de perguntas sobre a intensidade de cada um dos quatro sintomas cardinais, graduado como (0) assintomático ou sem sintomas, (1) leve, (2) moderado ou (3) severo. Portanto o escore total de severidade do PSI varia de zero a doze.

6.5.7 Protocolo de Ressonância Magnética

A RM foi realizada com um equipamento de alto campo Signa Horizon 1.5-T scanner (General Electric ®, Milwaukee, EUA), utilizando como padrão a bobina de encéfalo. Todos os exames incluíram imagens obtidas em seqüências sagital ponderada em T1 spin echo (SE), transversal ponderada em T2 fast spin echo (FSE), transversal Inversão-recuperação com atenuação do fluido (FLAIR), transversal gradiente echo ponderada em T2 (GR), coronal ponderada em T2 FSE e seqüência volumétrica gradiente echo ponderada em T1 (SPGR).

A imagem do plano sagital mediano da seqüência ponderada em T1 SE foi utilizada para a medição da área sagital mediana do mesencéfalo (Ams) e a área sagital mediana da ponte (Apn) (OBA et al., 2005; QUATTRONE et al., 2008) A seqüência transversal ponderada em T2 FSE foi utilizada para medição dos diâmetros dos pedúnculos cerebelares superiores (PCS) e pedúnculos cerebelares médios (PCM). Cada largura do PCS e PCM (esquerda e direita) foi medida, e um valor médio para os dois PCS e PCM foi calculado. A razão entre a área da ponte e área do mesencéfalo (Apn / Ams) e a razão entre a largura PCM e PCS (PCM / PCS) também foram utilizados e índice parkinsonismo por RM foi calculado [$(Apn / Ams) \cdot (PCM / PCS)$] (QUATTRONE et al., 2008; ASATO et al., 2000).

A morfometria por RM caracterizada pela Ams, Apn, PCM e PCS foi realizada utilizando uma estação de trabalho (GE Radworks 5.1) pelo mesmo operador, duas vezes em dois dias diferentes. As mesmas medidas também foram realizadas por outro operador e a concordância inter-observador foi calculada.

Os achados convencionais nos exames de ressonância magnética do encéfalo nos pacientes com AMS foram analisados: presença de atrofia putaminal, hipointensidade putaminal, hiperintensidade na margem posterolateral do putâmen, hiperintensidade do PCM, e hiperintensidade cruciforme na ponte.

6.6 Análise dos dados

I - Variáveis independentes:

A. Fatores sócio-demográficos, antropométricos e estilo de vida foram coletados a partir de prontuário eletrônico e complementados por entrevista (ANEXO A).

II - Variáveis dependentes:

A. Alterações do sono:

- 1 Qualidade do sono;
- 2 Síndrome de apnéia obstrutiva do sono;
- 3 Síndrome das pernas inquietas;
- 4 Sonolência Diurna.

B. Fatores relacionados ao exame de ressonância magnética do encéfalo:

- 1 Achados convencionais de imagem nas síndromes parkinsonianas;
- 2 Avaliação morfométrica de estruturas do tronco cerebral e fossa posterior;

III - Análise Estatística

Para as análises descritivas foram calculadas distribuições de frequência relativa, além de medidas de posição (média e mediana) e dispersão (variância e erro padrão).

Inicialmente foi aplicado o teste de Anderson-Darling e de Levene para testar se as análises da área sagital mediana do mesencéfalo e da ponte seguem uma distribuição normal e se a suposição de homocedasticidade (variâncias iguais) foi satisfeita.

Com objetivo de avaliar correlação intra-observador e inter-observador da área sagital mediana do mesencéfalo e da ponte foi utilizado o coeficiente Alpha de Cronbach. As

variabilidades intra e inter-observador foram calculadas como a razão entre a medida de erro padrão e o valor de cada índice de medida.

A diferença na distribuição por sexo entre os grupos foi avaliada com o teste qui-quadrado.

Para avaliar as medidas das imagens entre os grupos e as variáveis demográficas e clínicas foram utilizados o teste de Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis-H para múltiplas comparações, além do coeficiente de Spearman.

Para a determinação dos valores de corte do diagnóstico através das medidas da imagem foi utilizada a curva ROC, procurando um maior equilíbrio da sensibilidade e da especificidade. Valores preditivos positivos e negativos foram calculados.

O critério de significância adotado foi para um $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o pacote do SPSS for Windows, versão 13.0.

6.7 Aspectos éticos

Em consonância com os princípios éticos preconizados para pesquisa com seres humanos, este projeto foi submetido à apreciação do comitê de ética da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação. Está resguardada a identificação de cada paciente deste estudo (CONEP N° 419)

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

7.1 Anexação dos artigos

Os resultados e discussões a respeito dos achados desse estudo estão dispostos nos seguintes artigos:

- MORFOMETRIA POR RM NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS SÍNDROMES PARKINSONIANAS (**Artigo 1**)

- DISTÚRBIOS DO SONO E MORFOMETRIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO ENCÉFALO NA DOENÇA DE PARKINSON, ATROFIA DE MÚLTIPLOS SISTEMAS E PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA - ESTUDO COMPARATIVO (**Artigo 2**)

Artigo 1

Morfometria por RM no diagnóstico diferencial das síndromes parkinsonianas

Rômulo Lopes Gama

Médico Radiologista, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação – Unidade Fortaleza.

Daniel Gurgel Fernandes Távora

Médico Radiologista, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação – Unidade Fortaleza.

Rodrigo Cerqueira Bomfim

Médico Radiologista, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação – Unidade Fortaleza.

Cruiff Emerson Silva

Estatístico, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação – Unidade Fortaleza

Veralice Meireles Sales de Bruin

Doutora em Ciências, Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará.

Pedro Felipe Carvalhede de Bruin

Doutor em Medicina, Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará.

RESUMO

Nas Fases iniciais da doença o diagnóstico diferencial entre as síndromes parkinsonianas pode ser de difícil realização. As medidas por Ressonância Magnética (RM) podem contribuir para o diagnóstico diferencial entre a doença Parkinson (DP), paralisia supranuclear progressiva (PSP) e atrofia de múltiplos sistemas (AMS). O objetivo deste estudo foi avaliar o valor diagnóstico das alterações anatômicas estruturais identificadas por meio da ressonância magnética no diagnóstico diferencial dessas síndromes. Foram estudados 21 casos com DP, 11 casos com atrofia de múltiplos sistemas forma cerebelar (AMS-c), 8 casos atrofia de múltiplos sistemas forma parkinsoniana (AMS-p) e 20 com PSP. A área sagital mediana do mesencéfalo (Ams), área sagital mediana da ponte (Apn), largura média do pedúnculo cerebelar médio (PCM) e pedúnculo cerebelar superior (PCS) foram medidas usando ressonância magnética. Comparações múltiplas foram realizadas entre a PD, AMS-c, AMS-p e PSP. A Apn, e a morfometria das dimensões da largura do PCM e PCS apresentam diferenças entre os casos com diferentes diagnósticos. A Ams e a largura média do PCS foram as medidas mais preditivas para PSP de tal forma que uma área do mesencéfalo inferior a 105 mm² e a medida média do PCS inferior a 3 mm mostraram uma grande probabilidade para este diagnóstico (sensibilidade de 95,0 e 80,0%, respectivamente). Nos casos de AMS-c, o achado de área pontina inferior a 315mm² apresentou boa especificidade e valor preditivo positivo para o diagnóstico (93,8% e 72,7%, respectivamente). Em conclusão, demonstramos que dimensões e valores de cortes obtidos a partir de exame de RM podem diferenciar entre PD, PSP e AMS-c, com boa sensibilidade, especificidade e precisão.

Palavras-chave: Parkinson; Atrofia de Múltiplos Sistemas; Paralisia Supranuclear Progressiva; Ressonância Magnética; Ponte; Mesencéfalo

1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico entre as diversas síndromes parkinsonianas é feito em bases clínicas e é considerado como um diagnóstico de probabilidade. O diagnóstico de certeza algumas vezes só pode ser feito com exame *post-mortem* e, portanto, exames complementares que possam aumentar o poder diagnóstico são potencialmente de utilidade.

Algumas características clínicas particulares são úteis no diagnóstico diferencial. A doença de Parkinson (DP) pode ser clinicamente identificada pela presença de bradicinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural com a assimetria dos sintomas e boa resposta à levodopa (LITVAN et al., 1996; BRUIN et al., 1994). A paralisia supranuclear progressiva (PSP) comumente manifesta-se com início precoce de grave instabilidade postural com quedas no primeiro ano da doença, paralisia vertical e desaceleração das sacadas verticais do olhar. Outras características incluem progressão rápida da doença e resposta ineficiente ao uso da levodopa (LITVAN et al., 1996; BRUIN et al., 1994). A atrofia de múltiplos sistemas (AMS) é geralmente associada com rápida progressão da doença, disfunção autonômica, sinais cerebelares e sinais do neurônio motor superior (GILMAN et al., 2008). Os casos com AMS podem ser subclassificados em função do predomínio da ataxia cerebelar (AMS-c) ou manifestações parkinsonianas (AMS-p), respectivamente. A disautonomia é uma característica constante em ambas os subtipos (BHIDAYASIRI et al., 2008). Apesar destas características sugestivas, em muitos casos, todos estes achados clínicos não são suficientes para estabelecer o diagnóstico, e particularmente no início da doença, uma sobreposição de sintomas pode existir.

Anteriormente, a Ressonância Magnética (RM) convencional revelou importantes achados característicos que podem ser usados na prática clínica para diferenciação entre as síndromes parkinsonianas (SCHRAG et al., 2000). Quantificações objetivas do mesencéfalo e ponte com medições lineares e volumétricas foram relatados anteriormente (COSOTTINI et al., 2007; NICOLETTI et al., 2006; PAVIOUR et al., 2006; RIGHINI et al., 2004; PAVIOUR et al., 2005). Nestes estudos, foram feitas comparações correlacionando cada síndrome parkinsoniana e DP. Entretanto, até a presente data, comparações múltiplas, incluindo todos os casos de DP, PSP e AMS-c e AMS-p, não foram realizadas.

Nós fizemos a hipótese de que a morfometria por RM pode ser de utilidade para o diagnóstico diferencial entre DP, PSP, AMS-c e AMS-p. O objetivo deste estudo foi avaliar o valor diagnóstico das alterações anatômicas estruturais identificadas pela RM e propor um critério que possa contribuir para o reconhecimento destas síndromes.

2 PACIENTES E MÉTODOS

2.1 Pacientes

Este é um estudo transversal seqüencial de pacientes da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação com diagnóstico clínico de DP, PSP ou AMS. Vinte e um pacientes com diagnóstico clínico de DP, definidos de acordo com os critérios do United Kingdom PD Brain Bank (HUGHES et al., 1992), onze pacientes consecutivos com AMS-c, oito pacientes com AMS-p, de acordo com consenso de AMS (GILMAN et al., 2008), e vinte pacientes com critérios clínicos para PSP (BRUIN et al., 1994) foram examinados. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente por um neurologista e submetidos à ressonância magnética do encéfalo. Casos com história prévia de acidente vascular cerebral, trauma, e/ou sinais de patologia vascular cerebral, neoplasia cerebral, doença neurológica grave foram excluídos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação e assinatura do consentimento foi obtida de todos os pacientes para o estudo (CONEP nº 419).

2.2 Protocolo de Ressonância Magnética

A Ressonância Magnética foi realizada com um equipamento de alto campo Signa Horizon 1.5-T scanner (General Electric ®, Milwaukee, EUA), utilizando como padrão a bobina de encéfalo. Todos os exames incluíram imagens obtidas em seqüências sagital ponderada em T1 spin echo (SE), transversal ponderada em T2 fast spin echo (FSE), transversal Inversão-recuperação com atenuação do fluido (FLAIR), transversal gradiente echo ponderada em T2 (GR), coronal ponderada em T2 FSE e seqüência volumétrica gradiente echo ponderada em T1 (SPGR).

A imagem do plano sagital mediano da seqüência ponderada em T1 SE foi utilizada para a medição da área sagital do mesencéfalo (Ams) e a área sagital da ponte (Apn) (OBA et al., 2005; QUATTRONE et al., 2008) conforme a figura 1 a seguir.

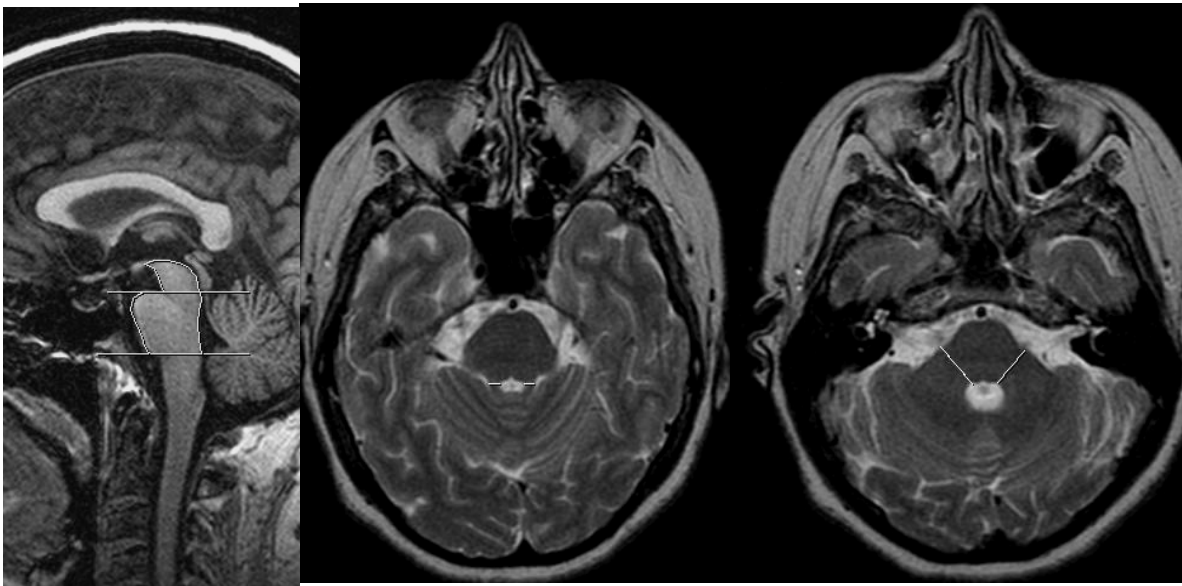


Fig. 1a

Fig. 1b

Fig. 1c

Figura 1 – Medida da área sagital do mesencéfalo e ponte (fig. 1a); medida de PCS (fig. 1b); medida de PCM (fig. 1c).

Estas áreas foram obtidas de acordo com os seguintes parâmetros: Duas retas horizontais foram traçadas. A primeira linha foi desenhada de modo a passar através do entalhe pontino superior e da borda inferior da placa quadrigeminal. A segunda linha foi traçada paralelamente à primeira linha de modo a passar através do entalhe inferior da ponte. A área do mesencéfalo foi rastreada plotando o marcador acima da primeira linha. A área da ponte foi rastreada como a área entre a margem ventral da ponte, a margem dorsal da ponte, entre a primeira e segunda linha. A seqüência transversal ponderada em T2 FSE foi utilizada para medição dos diâmetros dos pedúnculos cerebelar superiores (PCS) e pedúnculos cerebelares médios (PCM) (figura 1). A distância linear entre os limites à direita e à esquerda dos PCS e PCM foi medida, delimitado pelos espaços peripeduncular e liquóricos da cisterna pontocerebellar. Cada largura do PCS e PCM (esquerda e direita) foi medida, e um valor médio para os dois PCS e PCM foi calculado. Todas as medidas foram realizadas utilizando uma estação de trabalho (GE Radworks 5.1) por dois médicos radiologistas com experiência em neurorradiologia, duas vezes em dois dias diferentes. A razão entre a área da ponte e área do mesencéfalo (A_{pn} / A_{ms}) e a razão entre a largura PCM e PCS (PCM / PCS) também

foram utilizados e índice parkinsonismo por RM foi calculado $[(Apn / Ams). (PCM / PCS)]$ (QUATTRONE et al., 2008; ASATO et al., 2000).

Os achados convencionais nos exames de ressonância magnética do encéfalo nos pacientes com AMS foram analisados: presença de atrofia putaminal, hipointensidade putaminal, hiperintensidade na margem posterolateral do putâmen, hiperintensidade do PCM, e hiperintensidade cruciforme na ponte conforme a figura 2 abaixo.

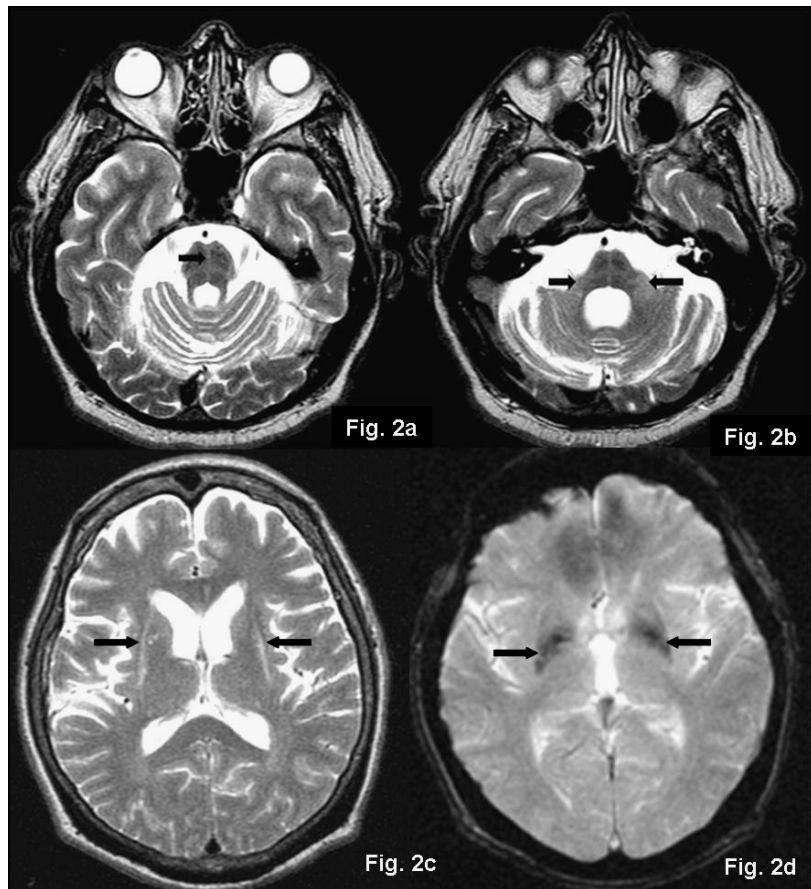


Figura 2 – AMS-c: hiperintensidade cruciforme na ponte (fig. 2a) e hiperintensidade nos pedúnculos cerebelares médios (fig. 2b); AMS-p: hiperintensidade na margem posterolateral do putâmen (fig. 2c) e hipointensidade putaminal (fig. 2d) (setas pretas).

2.3 Análise Estatística

Os casos foram classificados como DP, PSP, AMS-c e AMS-p de acordo com o diagnóstico clínico. Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão (DP) ou como valores medianos. A fim de identificar possíveis fatores de confusão, foi utilizado o teste qui-quadrado e tabelas de contingência, ANOVA, pós-teste Tukey e teste t-student. As diferenças entre os grupos foram avaliadas com Kruskal-Wallis, Mann-Whitney e as correções Bonferroni foram utilizadas para a distribuição de variáveis não-simétricas. Para a avaliação da concordância intra-observador foi realizada a medida linear, de superfície e índices morfométricos pelo mesmo operador, duas vezes em dois dias diferentes. As mesmas medidas também foram realizadas por outro operador e a concordância inter-observador foi calculada. O coeficiente alfa de Cronbach foi utilizado para avaliar a consistência da variabilidade inter e intra-observador. Regressões logísticas múltiplas foram utilizadas para determinar as medidas que foram preditoras para o diagnóstico. Após a determinação das variáveis que foram preditoras significativas, uma curva Receiver Operating Characteristic (ROC) foi construída e tomou como referência o padrão diagnóstico clínico. Um ponto de corte para a diferenciação entre os grupos foi determinado pela curva ROC. A análise estatística foi realizada com o Statistic Package for Social Sciences (SPSS-13) do software para Windows. O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$. Para a diferenciação de diagnóstico AMS-c e AMS-p com os achados de imagem, foram utilizados o teste qui-quadrado ou exato de Fisher quando indicado.

3 RESULTADOS

Foram estudados vinte e um casos com diagnóstico clínico de DP (12 do sexo feminino, idade média $62,1 \pm 11,06$ anos, duração da doença = $6,0 \pm 3,66$ anos), 11 casos com diagnóstico clínico de AMS-c (7 do sexo feminino, idade média $59 \pm 6,00$ anos, duração da doença = $3,9 \pm 1,62$ anos) oito casos com AMS-p (5 do sexo feminino, idade média $61,2 \pm 4,79$ anos, duração da doença = $5,0 \pm 3,20$ anos) e 20 casos com diagnóstico clínico de PSP (13 do sexo feminino, idade média $70,4 \pm 7,54$ anos, doença duração = $5,6 \pm 2,28$ anos). A idade variou de 39 a 84 anos (média de idade 64 ± 9 anos). Pacientes com PSP foram significativamente ($p < 0,01$) mais velhos do que aqueles com DP e AMS.

Todas as dimensões morfométricas foram significativamente diferentes entre os grupos ($p < 0,001$). No geral, pacientes com DP apresentaram maiores valores para todas as medidas, incluindo a Apn (mediana $556,6 \text{ mm}^2$). Esta mesma medida da ponte foi observada como a mais baixa em pacientes com diagnóstico clínico de AMS-c (mediana de $303,4 \text{ mm}^2$). Metade dos casos de AMS-p apresentou área do mesencéfalo com valor abaixo $117,8 \text{ mm}^2$, em oposição aos casos com DP, que apresentaram os valores mais elevados (mediana de $154,8 \text{ mm}^2$). A análise das dimensões do PCM mostrou que os casos de AMS-c e DP tiveram o menor e o maior valor mediano ($9,7 \text{ mm}$ e $17,1 \text{ mm}$, respectivamente). A análise das dimensões do PCS mostrou que os casos com PSP e DP tiveram o menor e o maior valor mediano ($2,0 \text{ mm}$ e $3,7 \text{ mm}$, respectivamente). Uma diferença significativa foi observada entre os grupos em relação à razão Apn / Ams, PCM / PCS e o índice parkinsoniano por RM (QUATTRONE et al., 2008) ($p < 0,01$). Metade dos casos com a PSP tinha a razão Apn / Ams de, pelo menos, 5,5 e a razão PCM / PCS acima 6,8. Este índice parkinsoniano por RM mostrou uma diferença significativa entre os casos com AMS-c e PSP com valores de mediana de 5,7 e 38,7, respectivamente. A Tabela 1 mostra valores de estruturas do tronco cerebral de acordo com o diagnóstico clínico.

Tabela 1 – Comparações de medidas de estruturas do encéfalo e índices ()**

	Parkinson	PSP	AMS-c	AMS-p
Apn (mm²)	556,6 (472,9-622,2)	443,4 (321,1-508,4)	303,4 (235,4-408,6)	331,6 (195,1-468,2)
Ams (mm²)	154,8 (129,3-190,9)	82,1 (52,5-113,4)	151,4 (126,7-166,2)	117,8 (88,3-154,8)
PCM (mm)	17,1 (14,8-19,0)	14,5 (10,4-16,9)	9,7 (7,2-12,5)	11,7 (6,5-19,3)
PCS (mm)	3,7 (3,1-4,2)	2,0 (1,5-2,9)	3,3 (2,5-3,7)	3,3 (1,5-4,4)
Apn / Ams	3,6 (2,9-4,3)	5,5 (3,8-8,4)	2,1 (1,6-2,6)	2,4 (1,9-4,9)
PCM/PCS	4,5 (4,0-5,4)	6,8 (4,4-10,2)	2,8 (2,1-4,2)	3,9 (2,4-5,3)
INDEX	16,2 (12,6-20,7)	38,7 (18,5-66,4)	5,7 (3,6-9,0)	9,1 (5,5-23,3)

Abreviaturas: AMS-c = Atrofia de múltiplos sistemas forma cerebelar; AMS-p = Atrofia de múltiplos sistemas forma parkinsoniana; PSP = paralisia supranuclear progressiva; Ams = Área do mesencéfalo; Apn = área da ponte; PCM = Pedúnculo cerebelar médio; PCS = Pedúnculo cerebelar superior. (**) Teste de Kruskal-Wallis $p < 0.0001$.

Todos os valores dos casos de DP foram significativamente superiores aos casos com PSP. Exceto para a área do mesencéfalo, esta comparação foi igualmente verdadeira em relação à AMS-c ($p < 0,01$). Entre os casos de DP e AMS-p os valores de Apn, Ams e PCM apresentaram menores valores nos casos de AMS-p. Todas as comparações entre as dimensões morfométricas entre PSP e AMS-c foram significativamente diferentes ($p < 0,01$). A maioria das medidas realizadas, com exceção do PCM, foi significativa entre os casos com PSP e AMS-p ($p < 0,01$). A maior parte das estruturas medidas a partir de casos com AMS-c e AMS-p não foi diferente. No entanto, os valores da área sagital do mesencéfalo (com valores de mediana de 151,4 e 117,8 na AMS-c e AMS-p, respectivamente) e o índice parkinsoniano por RM (com valores de mediana de 5,7 e 9,1 na AMS-c e AMS-p, respectivamente) foram significativamente diferentes ($p < 0,05$). As Comparações entre as medidas entre os grupos estão representados na Tabela 2.

Tabela 2 – Níveis de significância entre os grupos para medidas das estruturas

	Ams (mm ²)	Apn (mm ²)	PCM (mm)	PCS (mm)	Apn / Ams	PCM/PCS	INDEX
Parkinson vs. PSP	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
Parkinson vs. AMS-c	NS	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
Parkinson vs. AMS-p	<0,010	<0,010	<0,010	NS	NS	NS	<0,050
PSP vs AMS-c	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
PSP vs AMS-p	<0,010	<0,010	NS	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
AMS-c vs AMS-p	<0,010	NS	NS	NS	NS	NS	<0,050

Abreviações: Abreviaturas: AMS-c = Atrofia de múltiplos sistemas forma cerebelar; AMS-p = Atrofia de múltiplos sistemas forma parkinsoniana; PSP = paralisia supranuclear progressiva; Ams = área sagital mediana do mesencéfalo; Apn = área sagital mediana da ponte; PCM = Pedúnculo cerebelar médio; PCS = Pedúnculo cerebelar superior; NS = não significante. Teste de Mann-Whitney U.

Nos casos com DP todos os valores eram de utilidade ($p < 0,01$). Na PSP, os valores da Ams e do PCS foram capazes de prever significativamente o diagnóstico ($p < 0,01$). Nos casos com AMS-c, as medidas realizadas da Apn, Ams e do PCM foram significativamente diferentes ($p < 0,05$). Em nenhum dos casos com AMS-p os resultados foram significativos. A análise de regressão logística está representada na Tabela 3.

Tabela 3 – Ponto de corte, sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivo positivo e negativo em relação à Doença de Parkinson, PSP e AMS-c

Parkinson	Ponto de Corte	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia	VPP	VPN
Apn	≥ 477	80,0%	97,1%	90,0%	95,2%	87,2%
Ams	≥ 133	65,5%	93,5%	80,0%	90,0%	74,4%
PCM	≥ 15	71,4%	96,9%	85,0%	95,2%	79,5%
PCS	≥ 3,3	65,5%	93,5%	80,0%	90,5%	74,4%
PSP	Ponto de Corte	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia	VPP	VPN
Apn [†]	-	-	-	-	-	-
Ams	≤ 105	95,0%	97,5%	96,7%	95,0%	97,5%
PCM [†]	-	-	-	-	-	-
PCS	≤ 3	80,0%	100,0%	91,7%	100,0%	87,5%
AMS-c	Ponto de Corte	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia	VPP	VPN
Apn	≥ 105	77,5%	100,0%	88,3%	100,0%	80,8%
Ams	≤ 315	66,7%	93,8%	51,7%	72,7%	91,8%
PCM	≤ 12	66,7%	97,8%	90,0%	90,9%	89,8%
PCS [†]	-	-	-	-	-	-

Abreviações: AMS-c = Atrofia de múltiplos sistemas forma cerebelar; PSP = paralisia supranuclear progressiva; Ams = área sagital mediana do mesencéfalo; Apn = área sagital mediana da ponte; PCM = Pedúnculo cerebelar médio; PCS = Pedúnculo cerebelar superior; (†) não significativa ($p > 0,05$). Foi utilizada regressão logística e curva ROC.

Para a diferenciação entre a DP e as outras síndromes parkinsonianas, o valor da Apn superior a 477 mm² mostrou o maior valor de sensibilidade (80,0%), com boa especificidade (97,1%). O ponto de corte determinado da Ams superior a 133mm² apresentou sensibilidade de 65,5% e especificidade de 93,5%. Os valores dos pontos de corte determinados para o PCM e PCS apresentaram os valores preditivos negativos de 79,5% e 74,4%, respectivamente.

Os resultados mais preditivos para PSP foram as medidas da área sagital do mesencéfalo e da largura média do PCS. A medida da Ams inferior a 105 mm² e do PCS inferior a 3 mm mostraram uma grande probabilidade para o diagnóstico de PSP com uma sensibilidade de 95,0 e 80,0%, respectivamente. O ponto de corte da Ams foi a melhor medida para o diagnóstico de PSP, com uma probabilidade de falso negativo de 2,5% e valores preditivos positivo e negativo de 95,0 e 97,5%, respectivamente.

Para o grupo de pacientes com AMS-c, um ponto de corte da área sagital mediana do mesencéfalo > 105 mm² mostrou alta especificidade (100%) e um valor preditivo negativo de 80,8%. Um valor da área da ponte abaixo de 315 mm² mostrou um valor preditivo positivo de 72,7%. A medida do PCM < 12mm mostrou sensibilidade e especificidade (66,7% e 97,8%, respectivamente) para diferenciação entre AMS-c e todos os outros diagnósticos, e valor preditivo positivo e negativo de 90,9% e 89,8%, respectivamente.

Em relação aos achados convencionais na RM do encéfalo, dentre os casos de AMS-p, quatro (50%) tinham hiperintensidade cruciforme na ponte, cinco (62,5%) tinham hiperintensidade na margem posterolateral do putâmen, seis (75%) apresentaram atrofia do putâmen, sete (87,5%) tinham hipointensidade putaminal na seqüência gradiente-echo, e cinco (62,5%) tinham hiperintensidade do PCM. Estes resultados foram significativamente diferentes ($p < 0,05$) em relação aos casos de AMS-c. Os casos de AMS-p apresentavam mais freqüentemente hiperintensidade na margem posterolateral do putâmen, hipointensidade putaminal e atrofia putaminal. Os casos de AMS-c apresentavam mais freqüentemente hiperintensidade na ponte e hiperintensidade do PCM. Um caso DP mostrou hiperintensidade na margem posterolateral do putâmen, um segundo caso revelou uma hipointensidade putaminal e um terceiro tinha ambas as alterações.

4 DISCUSSÃO

Os resultados mostram que várias medidas do encéfalo obtidas por ressonância magnética podem ser úteis para o diagnóstico diferencial entre as síndromes parkinsonianas. Comparações múltiplas foram feitas entre DP, AMS-p, AMS-c e PSP e demonstraram que as medições morfométricas da Apn, Ams, PCM e PCS têm claras diferenças. Esses parâmetros morfométricos foram capazes de diferenciar estas síndromes com precisão e com boa sensibilidade e especificidade. De interesse, demonstramos que vários pontos de corte podem ser usados para distinguir casos de DP, PSP e AMS-c. Uma medida da área sagital do mesencéfalo $\leq 105\text{mm}^2$ indica o diagnóstico de PSP e uma medida sagital da área da ponte $\leq 315\text{mm}^2$ indica o diagnóstico de AMS-c, com boa sensibilidade e especificidade.

A medida mais crucial na diferenciação entre PSP e PD, AMS-c e AMS-p foi a área sagital do mesencéfalo (valor médio $82,1\text{ mm}^2$), estando de acordo com relato anterior (NICOLETTI et al., 2006). Também em concordância com estudos anteriores, mostramos que a medida da largura do PCS foi significativamente reduzida em pacientes com PSP ($p < 0,01$) e um ponto de corte $\leq 3,0\text{mm}$ demonstrou boa sensibilidade e especificidade (80% e 100%, respectivamente) (OBA et al., 2005; QUATTRONE et al., 2008). Tendo por base esses achados, nós sugerimos um ponto de corte da área sagital do mesencéfalo $\leq 105\text{mm}^2$, com boa sensibilidade e especificidade (95% e 97,5%, respectivamente). Neste estudo, o ponto de corte estabelecido foi maior que nos outros estudos. Este é um achado interessante considerando o fato de que usamos semelhantes parâmetros de medição. Além disso, os nossos casos apresentavam média de idade e duração da doença semelhante aos apresentados em relatos anteriores. Devido à escassez de dados, o valor da RM convencional, em fases iniciais destas doenças, quando o diagnóstico clínico é ainda mais incerto, permanece indeterminado. Estudos de avaliação dos parâmetros morfométricos do mesencéfalo, ponte e pedúnculos cerebelar superior e médio nas fases iniciais da doença devem ser feitos e podem ser importantes para o diagnóstico.

Em concordância com estudos anteriores, os casos de PSP apresentaram valores da PCS significativamente diferentes dos casos de DP, AMS-c e AMS-p (PAVIOUR et al., 2005; OBA et al., 2005; QUATTRONE et al., 2008). As medidas dos pedúnculos cerebelares

médios têm grande valor prático. Eles podem ser facilmente medidos utilizando uma seqüência axial padrão com avaliação da largura dos pedúnculos, ao nível da emergência nervo trigêmeo, traçando uma linha perpendicular ao seu longo eixo. Essa medida mostrou-se capaz de diferenciar entre os casos de DP, PSP e AMS-c. Porém não diferenciaram entre os casos de PSP com AMS-p e os casos de AMS-c com AMS-p.

De acordo com os resultados, a maior parte dos dados morfométricos dos casos de AMS-c não apresentou diferença significativa em relação aos casos de AMS-p. A única exceção foi a área do mesencéfalo dos casos de AMS-c, que foi significativamente diferente ($p < 0,01$), mostrando valores inferiores aos casos de AMS-p. Nos casos de AMS-p, as dimensões não foram estatisticamente satisfatórias para diferenciar de outros pacientes com síndromes parkinsonianas, e esse achado é compatível com outros estudos (YEKHLEF et al., 2003; SEPPi et al., 2005; BHATTACHARYA et al., 2002). Assim, as medidas morfométricas por RM não contribuíram para o diagnóstico diferencial entre a AMS-p e as outras síndromes parkinsonianas. Ambos os casos de AMS-p e AMS-c apresentaram anormalidades nas imagens de RM convencionais que contribuíram para o diagnóstico diferencial. A presença da hiperintensidade cruciforme na ponte e hiperintensidade no PCM são muito sugestivas de AMS-c. Além disso, hiperintensidade na margem posterolateral do putâmen, hipointensidade putaminal e atrofia do putamen indicam o diagnóstico de AMS-p. Uma consideração importante é que algumas destas alterações não são prontamente reconhecidas no cotidiano da prática médica. Mais importante, e de acordo com nossos achados, alguns casos de DP apresentam achados semelhantes acrescentando dificuldade para o diagnóstico.

Alguns aspectos importantes sobre o uso da ressonância magnética nas síndromes parkinsonianas devem ser considerados. Por exemplo, na DP, o diagnóstico pode freqüentemente ser assumido com bases clínicas e a capacidade global da RM de rotina para diferenciar pacientes com DP de pacientes controles é modesta. Assim, a relevância dos achados da RM consiste na diferenciação de outras síndromes parkinsonianas (ASATO et al., 2000; YEKHLEF et al., 2003; SEPPi et al., 2005). Outra consideração relevante é o fato da utilização das medidas morfométricas por RM serem de fácil obtenção. Mais importante ainda, é que estas medidas obtidas por RM de rotina podem ser incorporadas na prática médica diária. Medidas lineares dos pedúnculos cerebelares superiores e médio, e medidas sagitais das áreas do mesencéfalo e ponte podem ser facilmente obtidas a partir da RM de

rotina. Assim, tais medidas objetivas do mesencéfalo, ponte e pedúnculos cerebelares superiores e médios podem ser reproduzidas e comparadas.

Houve algumas limitações a este estudo. Foram utilizados os critérios clínicos para o diagnóstico das doenças. Assim, nós não tivemos a confirmação patológica.

Em conclusão, demonstramos que as medidas e os valores de corte obtidos a partir da RM de rotina podem diferenciar entre DP, PSP e AMS-c, com boa sensibilidade, especificidade e precisão. Dependendo dos resultados da RM, o diagnóstico diferencial entre AMS-c e AMS-p permanece um desafio. Sugerimos que a combinação de análises morfológicas e convencionais poderá contribuir para o diagnóstico diferencial entre a AMS-c e AMS-p.

Artigo 2

Distúrbios do sono e morfometria por ressonância magnética do encéfalo na doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas e paralisia supranuclear progressiva - estudo comparativo

Rômulo Lopes Gama

Médico Radiologista, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação – Unidade Fortaleza.

Daniel Gurgel Fernandes Távora

Médico Radiologista, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação – Unidade Fortaleza.

Rodrigo Cerqueira Bomfim

Médico Radiologista, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação – Unidade Fortaleza.

Cruiff Emerson Silva

Estatístico, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação – Unidade Fortaleza

Veralice Meireles Sales de Bruin

Doutora em Ciências, Universidade Federal do Ceará, Departamento de Medicina Clínica

Pedro Felipe Carvalhedeo de Bruin

Doutor em Medicina, Universidade Federal do Ceará, Departamento de Medicina Clínica

RESUMO

Apesar de numerosos relatos na doença de Parkinson (DP), em outras síndromes parkinsonianas os distúrbios do sono têm sido menos freqüentemente descritos. Este estudo avaliou e comparou os distúrbios do sono em pacientes com DP, atrofia de múltiplos sistemas (AMS) e paralisia supranuclear progressiva (PSP) e analisou as associações com a morfometria por ressonância magnética (RM) do encéfalo. Este foi um estudo transversal de 16 casos de DP, 13 AMS, 14 PSP e 12 indivíduos controles. Os distúrbios do sono foram avaliados pela escala de sonolência Epworth, Índice de qualidade de sono Pittsburgh (IQSP), escala da síndrome das pernas inquietas e questionário de Berlim. A área sagital mediana da ponte, do mesencéfalo, largura do pedúnculo cerebelar superior (PCS) e largura do pedúnculo cerebelar médio (PCM), foram medidas usando ressonância magnética. A má qualidade do sono, o risco de apnéia obstrutiva do sono (SAOS) e síndrome das pernas inquietas (SPI) foi detectado em todos os grupos. Pacientes com AMS apresentaram maior risco de SAOS e menor número de casos com SPI. Nos casos de AMS, uma correlação entre os escores do IQSP e o estágio do Hoehn & Yahr foi observada ($p < 0,05$). Na PSP, a SPI foi freqüente (57%) e relacionou-se com a menor duração e pior eficiência do sono. Na DP, a sonolência diurna excessiva relacionou-se com a atrofia do PCM ($p = 0,01$). Risco de SAOS foi comum nos casos de AMS. SPI foi mais freqüente na DP e na PSP. Nos casos com PSP, a SPI associou-se com uma redução da eficiência e duração do sono. Pacientes com sonolência excessiva diurna apresentaram maior atrofia do pedúnculo cerebelar médio (PCM) (DP com sonolência excessiva diurna $PCM = 16,08\text{mm} \pm 0,93$; DP sem sonolência excessiva diurna $PCM = 17,82\text{mm} \pm 0,80$ $p = 0,01$), sugerindo degeneração generalizada de estruturas do tronco encefálico baseado nas alterações do sono nestes pacientes.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva; ressonância magnética; sono; síndrome das pernas inquietas

1 INTRODUÇÃO

Distúrbios do sono têm sido comumente relatados na doença de Parkinson (DP). Eles podem ser caracterizados por dificuldade de iniciar e/ou manter o sono, sonolência excessiva diurna, transtorno respiratório e pela presença de comportamento anormal durante o sono (BRAGA-NETO et al., 2004; CHAUDHURI et al., 2008). Distúrbios do sono, como síndrome das pernas inquietas (SPI) ou distúrbio comportamental do sono REM (DCSR), uma parassonia caracterizada por vigorosos movimentos e aumento da atividade muscular durante o sono REM, são tidos como freqüentes e, por vezes, antecedem as manifestações clínicas na DP (ARNULF et al., 2008; COMELLA et al., 2007). Deve ser notado que as anormalidades do sono, a depressão e a fadiga são os fatores mais importantes relacionados à redução da qualidade de vida nos primeiros cinco anos da doença (QIN et al., 2009).

Em outras síndromes parkinsonianas, distúrbios do sono têm sido descritos com menor freqüência. Previamente, em um estudo de caso e em grupos de casos com atrofia de múltiplos sistemas (AMS), redução da eficiência do sono, aumento do tempo de vigília após o início do sono e fragmentação do sono foram descritos (GAIG et al., 2008; IRANZO, 2005). A sonolência diurna excessiva, DCSR, estridor, alterações da respiração e outros transtornos do sono também foram identificados na AMS (IRANZO, 2007). Na verdade, DCSR e estridor noturno são considerados bandeiras vermelhas e podem ser os primeiros sintomas da doença. Verificou-se que o distúrbio comportamental do sono REM pode anteceder as manifestações clínicas de ambas, DP e AMS (SCHENCK et al., 1996). A ocorrência de distúrbio comportamental do sono REM em 90% a 100% dos pacientes com DP e AMS sugere gravidade e comprometimento difuso do sistema nervoso e são manifestações sintomáticas iniciais de prováveis falhas precoces em estruturas no cérebro que regulam o sono REM (BOEVE et al., 2001).

A paralisia supranuclear progressiva (PSP) é uma doença neurodegenerativa, com progressão mais rápida e mais grave, caracterizada pela perda de controle voluntário dos movimentos oculares, disartria, rigidez axial progressiva com distonia, instabilidade postural, bradicinesia, paralisia pseudobulbar, e demência subcortical (DE BRUIN, 1994). O achado de sono REM sem atonia e a ocorrência de distúrbio comportamental do sono REM têm sido

relatados com igual frequência em pacientes tanto com PSP quanto naqueles com DP (DIEDERICH, 2008). Recentemente, um estudo com polissonografia mostrou que distúrbio comportamental do sono REM e sono REM sem atonia são comuns na PSP, e o sono é mais gravemente comprometido na PSP do que na DP (SIXEL-DORING et al., 2009). Estudos específicos sobre a presença de anormalidades do sono na DP e nas outras síndromes parkinsonianas são escassos. Por exemplo, poucos estudos têm abordado a questão da prevalência de síndrome das pernas inquietas (SPI) em pacientes com DP (BRAGA-NETO et al., 2004; GOMEZ-ESTEBAN et al., 2007; LOO et al., 2008; WETTER et al., 2000). Além disso, estudos sobre anormalidades de estruturas do encéfalo, em especial, a utilização da morfometria por ressonância magnética (RM) do encéfalo em relação às alterações do sono nas síndromes parkinsonianas não foram previamente realizados.

O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a qualidade do sono, sonolência excessiva diurna, SPI e o risco de síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) em pacientes com DP, AMS e PSP e investigar a associação entre esses distúrbios e a morfometria do encéfalo por RM.

2 PACIENTES E MÉTODOS

2.1 Pacientes

Este é um estudo transversal seqüencial de pacientes da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação com diagnóstico clínico de DP, PSP ou AMS. Dezesesseis pacientes consecutivos com diagnóstico clínico de DP, definidos de acordo com os critérios do United Kingdom PD Brain Bank (HUGHES et al., 1992), Treze pacientes consecutivos com AMS, de acordo com o consenso de AMS (GILMAN et al., 2008), quatorze com os critérios clínicos para PSP (DE BRUIN et al., 1994) e doze indivíduos controle foram examinados. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente por um neurologista e a gravidade foi classificada utilizando a escala de Hoehn&Yahr. Dados demográficos e clínicos foram registrados utilizando questionários estruturados, informações de prontuários médicos e informações médicas quando adequado. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação e todos os pacientes assinaram um consentimento que foi obtido em todos os casos (CONEP nº 419).

2.2 Procedimentos

2.2.1 Avaliação do sono

A Qualidade do sono foi avaliada pelo Índice de Qualidade de Sono Pittsburgh (IQSP). Essa escala tem sete componentes, cada um trata de um aspecto importante do sono: 1) qualidade subjetiva do sono, 2) latência do sono, 3) duração do sono, 4) eficiência do sono, 5) presença de distúrbios do sono, 6), utilização de medicamentos sedativos ou hipnóticos, e 7) presença de distúrbios diurnos, como uma indicação de vigília diurna. Os indivíduos com uma pontuação do IQSP ≥ 6 têm por definição má qualidade do sono (ANEXO D) (BUYSSSE DJ et al., 1989).

A sonolência diurna foi avaliada pela Escala de Sonolência de Epworth (ESE). Este é um questionário validado contendo oito itens que avalia a expectativa de uma pessoa de

cochilar em oito situações hipotéticas. As classificações da probabilidade de cochilar variam de zero (nenhuma probabilidade) a três (alta probabilidade). Uma pontuação do ESE de 10 ou mais indica sonolência diurna excessiva (SDE) (ANEXO E) (JOHNS et al., 1991).

O Questionário de Berlin (QB) é utilizado como um inquérito para avaliar o risco de apnéia do sono, incluindo perguntas sobre comportamento do ronco (categoria 1), sonolência diurna crônica (categoria 2), e na presença de hipertensão arterial e / ou IMC superior a 30 kg/m² (categoria 3). Este instrumento prevê alto risco para a SAOS com uma sensibilidade de 0,86, especificidade de 0,77, um valor preditivo positivo de 0,89, e uma razão de probabilidade de 3,2 (BASSIRI; GUILLEMINAULT, 2000). Foi utilizado um escore modificado que exclui respostas na categoria 3. A cada uma das outras categorias foi atribuída uma pontuação de 0 para ausência de sintomas, 1 para sintomas freqüentes (<3-4 vezes por semana), ou 2 para sintomas persistentes (3-4 vezes por semana). O alto risco para a SAOS foi considerado quando havia uma pontuação acumulada de 2 ou acima de 2 (ANEXO F) (NETZER et al., 1999).

O diagnóstico de síndrome das pernas inquietas (SPI) utiliza os critérios mínimos definidos pelo Grupo Internacional de Estudo da Síndrome das Pernas Inquietas, que são: 1) necessidade de mover as pernas, geralmente acompanhado ou causado por desconforto e sensações desagradáveis nas pernas, 2) o desejo de mover ou o início ou piora de sensações desagradáveis durante os períodos de repouso ou inatividade, como deitado ou sentado; 3) necessidade de mover as pernas ou sensações desagradáveis que são parcial ou totalmente substituídos por movimento, tais como caminhada ou alongamento, pelo menos enquanto a atividade continua, e 4) necessidade de mover as pernas ou sensações desagradáveis que são piores à noite do que durante o dia ou só ocorrem à noite (CHAUDHURI KR et al., 2004).

2.2.2 Protocolo de Ressonância Magnética

A RM foi realizada com um equipamento de alto campo Signa Horizon 1.5-T scanner (General Electric®, Milwaukee, EUA), utilizando como padrão a bobina de encéfalo. Todos os exames incluíram imagens obtidas em seqüências sagital ponderada em T1 spin echo (SE), transversal ponderada em T2 fast spin echo (FSE), transversal Inversão-recuperação com atenuação do fluido (FLAIR), transversal gradiente echo ponderada em T2

(GR), coronal ponderada em T2 FSE e seqüência volumétrica gradiente echo ponderada em T1 (SPGR).

A imagem do plano sagital mediano da seqüência ponderada em T1 SE foi utilizada para a medição da área sagital mediana do mesencéfalo (Ams) e da área sagital mediana ponte (Apn) (QUATTRONE et al., 2008). A seqüência transversal ponderada em T2 FSE foi utilizada para medição dos diâmetros dos pedúnculos cerebelar superior (PCS) e cerebelar médio (PCM). A morfometria por RM caracterizada pela Ams, Apn, PCM e PCS foi realizada utilizando uma estação de trabalho (GE Radworks 5.1) pelo mesmo operador, duas vezes em dois dias diferentes. As mesmas medidas também foram realizadas por outro operador e a concordância inter-observador foi calculada.

2.2.3 A análise dos dados

Para avaliação da diferença significativa entre o sexo, estado mental e características do sono entre as síndromes parkinsonianas foi utilizado o teste qui-quadrado. Para as variáveis da idade, tempo da lesão e escala de Hoehn & Yard foi preferido o teste t. Um teste de ANOVA (Análise de variância) foi realizado para comparar as síndromes parkinsonianas quanto à idade, quantidade diária da levodopa, estágio do Hoehn e Yahr, sintomas e duração da doença. A associação entre o efeito da gravidade da doença e alterações no sono nas características dos pacientes foi analisado utilizando-se do teste qui-quadrado ou Mann Whitney U. Os domínios da qualidade do sono (IQSP) e suas alterações em relação à sonolência (ESE), SAOS (QB) e a SPI, entre os pacientes com síndromes parkinsonianas foi comparada utilizando o teste não paramétrico de Mann Whitney. A influência da qualidade do sono, a sonolência excessiva diurna, a SAOS e a SPI relacionadas com as medidas do tronco cerebral foram avaliadas através do teste Mann Whitney U. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se do software SPSS V13 ao nível de significância de 5%.

3 RESULTADOS

Dezesseis casos com diagnóstico clínico de DP (idade média = 64,0 anos \pm 11,2, duração da doença = 6,0 anos \pm 3,66), 13 casos com diagnóstico clínico de AMS (idade média = 61,2 anos \pm 3,94, duração da doença = 4,7 anos \pm 2,73), 14 casos com diagnóstico clínico da PSP (idade média = 68,5 anos \pm 6,49, duração da doença = 5,7 anos \pm 2,28) e indivíduos controle (idade média = 55 anos \pm 4,41) foram estudados. As características clínicas dos pacientes de acordo com o diagnóstico são apresentadas na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas

Variáveis		Parkinson (n=16)	MAS (n=13)	PSP (n=14)	Controles (n=12)
Sexo	F.	9 (56,3%)	9 (69,2%)	8 (57,1%)	3 (25%)
	M.	7 (43,8%)	4 (30,8%)	6 (42,9%)	9 (75%)
Idade (anos)		64,0 \pm 11,20	61,2 \pm 3,94	68,5 \pm 6,49	55 \pm 4,41
Dose Levodopa (mg/dia) (††)		261,4 \pm 65,3	86,6 \pm 35,3	218,0 \pm 69,1	
Duração dos sintomas (anos)		6,0 \pm 3,66	4,7 \pm 2,73	5,7 \pm 2,28	
Hoehn & Yahr (††)		2,5 \pm 0,74	4,5 \pm 0,66	4,6 \pm 0,65	
IQSP	Qualidade ruim de sono (IQSP>6)	10 (62,5%)	7 (53,8%)	6 (42,9%)	1 (8,3%)
	Distúrbio do sono	6 (37,5%)	6 (46,2%)	8 (57,1%)	
Epworth	Normal	9 (56,3%)	5 (38,5%)	8 (57,1%)	12 (100%)
	Anormal (>10)	7 (43,8%)	8 (61,5%)	6 (42,9%)	
Questionário Berlin	Não	13 (81,3%)	8 (61,5%)	12 (85,7%)	12 (100%)
	Sim	3 (18,8%)	5 (38,5%)	2 (14,3%)	
Síndrome das pernas inquietas	Não	8 (50,0%)	10 (76,9%)	6 (42,9%)	12 (100%)
	Sim	8 (50,0%)	3 (23,1%)	8 (57,1%)	

(††) diferença significativa ao nível de 1%.

Abreviações: IQSP = Índice de qualidade de sono Pittsburgh; SAOS = Síndrome da apnéia obstrutiva do sono (††) $p < 0.010$ Teste T de Student

Pacientes com PSP e AMS foram mais gravemente afetados do que os casos com DP ($p < 0,01$). A dose diária de Levodopa foi maior nos casos com DP ($p = 0,02$). Três pacientes com PSP, seis com AMS e quatro com DP estavam em uso de antidepressivos. Exceto para a gravidade, avaliada pela escala do Hoehn & Yahr, outras comparações de dados clínicos e demográficos e a dose diária levodopa entre os casos de DP, AMS e PSP não revelaram diferenças significativas. A má qualidade do sono estava presente em quase metade dos casos (sete AMS, dez DP e seis PSP). Alto risco de SAOS esteve presente em cinco casos com AMS, três DP e dois PSP. A síndrome das pernas inquietas foi detectada em três casos com AMS, oito com DP e oito com PSP (Tabela 1). Os distúrbios comportamentais durante o sono tenderam a ser mais comuns nos casos de DP ($n = 9$; 56,2%) do que nos pacientes com AMS ($n = 5$; 38,4%) e PSP ($n = 2$; 14,2%) (teste exato de Fisher, $p = 0,05$). As comparações entre anormalidades do sono, de acordo com diagnóstico são mostrados na Figura 1 abaixo

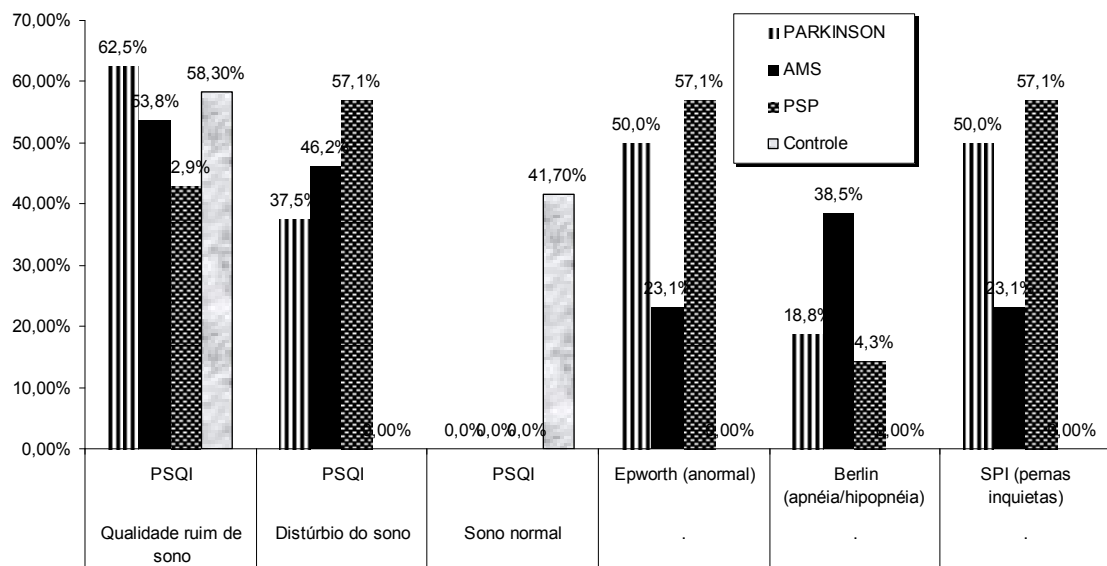


Figura 1 – Alterações do sono em pacientes com Doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas e paralisia supranuclear progressiva

Uma tendência para os casos com AMS apresentarem maior risco de SAOS e menor número de SPI foi observada. A correlação entre a análise do sono e as medidas clínicas e demográficas mostrou que nos pacientes com AMS, uma correlação positiva entre as pontuações do IQSP e o estágio do Hoehn e Yahr foi observada ($r = 0,88$ $p = 0,04$). Nos casos de PSP, a sonolência diurna excessiva, avaliado pela ESE, correlacionou-se positivamente com a duração dos sintomas ($r = 0,98$ $p < 0,005$). Além disso, nos casos de PSP, o alto risco de SAOS associou-se com a idade ($p = 0,02$). A Figura 2 mostra os domínios do IQSP de acordo com o diagnóstico. Pacientes com PSP apresentaram aumento da latência do sono ($p < 0,01$).

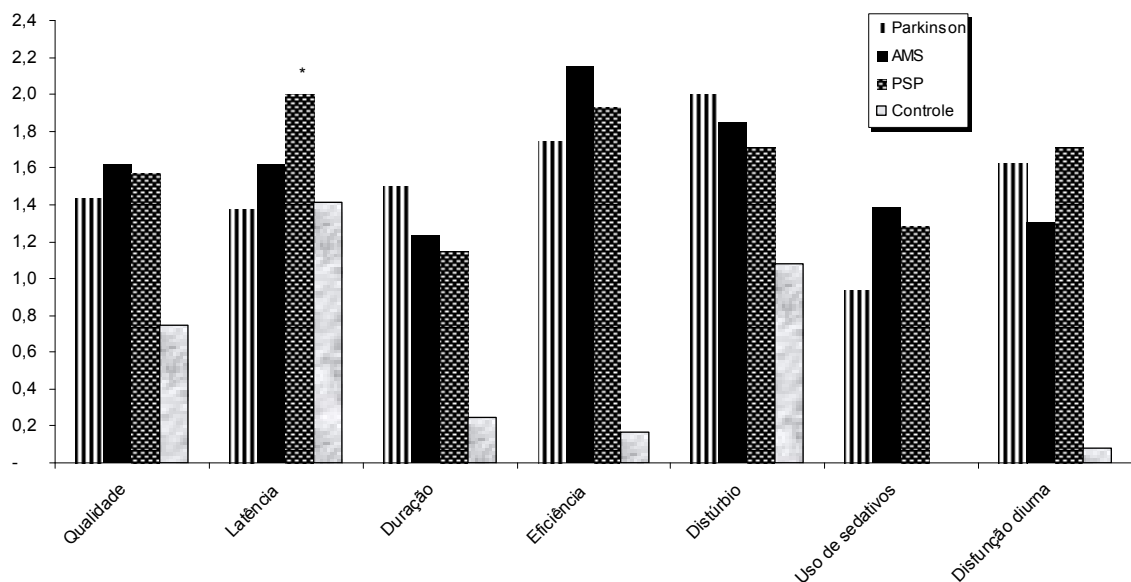


Figura 2 – Índice de Qualidade de Sono Pittsburgh e seus domínios em pacientes com Doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas e paralisia supranuclear progressiva evidencia que a latência do sono é mais afetada nos casos com PSP (*) $p < 0,01$. Kruskal-Wallis.

Uma análise entre os domínios do IQSP e ESE com o questionário de Berlim e a escala de síndrome das pernas inquietas mostrou que nos casos de AMS a eficiência do sono foi associada com pontuação da ESE. Nos casos de PSP, o alto risco de SAOS associou-se com distúrbios do sono e disfunção diurna, e SPI associou-se com redução da duração e eficiência do sono. Em casos de DP, alto risco de SAOS associou-se com disfunção diurna (Tabela 2).

Tabela 2 – Comparação entre os domínios do IQSP e sonolência excessiva diurna, risco de apnéia obstrutiva do sono e síndrome das pernas inquietas em pacientes com Doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas e paralisia supranuclear progressiva.

	Epworth	Berlin	SPI
Qualidade	NS	NS	NS
Latência	NS	NS	NS
Duração	NS	NS	PSP (*)
IQSP Eficiência	AMS (+)	NS	PSP (*)
Distúrbio	NS	PSP (*)	NS
Uso de sedativos	NS	PSP (*)	NS
Disfunção diurna	NS	Parkinson (*)	NS
Epworth	-	NS	NS

(+) $p < 0,010$ Correlação de Spearman

(*) $p < 0,010$ Teste T de Student

Diversas diferenças foram encontradas entre casos e controles. Geralmente, as macroestruturas medidas nos casos de DP não foram diferentes das do grupo controle. A medida sagital mediana da ponte nos casos de AMS foi significativamente reduzida em comparação ao grupo controle ($p < 0,005$) e a medida da área sagital mediana do mesencéfalo nos casos de PSP foi significativamente reduzida em comparação ao grupo controle ($p < 0,005$), demonstradas na Tabela 3.

Tabela 3 – Medidas de estruturas do tronco cerebral e distúrbios do sono em pacientes com Doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas e paralisia supranuclear progressiva.

	Apn	Ams	PCM	PCS
Controles	549.2 (481.4-602.2)	154.1 (112.6-198.9)	15.9 (13.8-116.9)	3.8 (3.1-4.6)
DP	559.0 (472.9 – 622.1)	142.3 (129.2 – 180.4)	17.0 (14.7 – 19.0)	3.7 (3.1 – 4.1)
AMS	308.1 ^(††) (195.1 – 468.1)	129.7 (88.3 – 166.1)	10.5 ^(††) (6.5 – 19.3)	3.3 (1.4 – 4.4)
PSP	440.0 (321.1 – 505.6)	82.1 ^(††) (52.5 – 113.4)	14.0 (10.4 – 16.9)	2.1 ^(††) (1.5 – 2.9)

Abreviações: AMS = Atrofia de múltiplos sistemas; PSP = paralisia supranuclear progressiva; Apn = área sagital mediana da ponte; Ams = Área sagital mediana do mesencéfalo;; PCM = Pedúnculo cerebelar médio; PCS = Pedúnculo cerebelar superior.

(††) Kruskall- Wallis.

A análise da morfometria do encéfalo mostrou que pacientes com sonolência excessiva diurna apresentaram significativa maior atrofia do pedúnculo cerebelar médio (DP com sonolência excessiva diurna PCM = $16,08 \pm 0,93$; DP sem sonolência excessiva diurna PCM = $17,82 \pm 0,80$ $p = 0,01$).

4 DISCUSSÃO

Esse estudo compara a qualidade do sono de pacientes com DP, AMS e PSP sugerindo algumas conclusões. Por exemplo, os casos de AMS revelaram uma tendência para um maior risco de SAOS em comparação com os casos DP e com PSP. Em conformidade com os nossos achados, queixas diurnas respiratórias e estridor na AMS foram descritos e associados com aumento da morbidade e mortalidade (SILBER et al., 2000). Em outro estudo, um alto risco de completa obstrução das vias aéreas durante a noite foi confirmada na AMS durante o sono após a laringoscopia direta documentando adução inspiratória das cordas vocais com deslocamento descendente da laringe (KUZNIAR et al., 2009). Outro caso revelou a recrudescência da apnéia central após o tratamento da SAOS com CPAP demonstrando a complexidade de problemas respiratórios durante o sono na AMS (SUZUKI et al., 2009). Estes achados sugerem que existem duas diferentes causas subjacentes aos transtornos respiratórios do sono em pacientes com AMS: uma é uma obstrução das vias aéreas superiores no plano da glote, e a outra é um mecanismo central, devido à degeneração dos centros respiratórios pontobulbares.

Neste trabalho, a má qualidade do sono foi observada em torno de 50% dos casos de DP, AMS e PSP, em concordância com relatos anteriores (FORSAA et al., 2008). Curiosamente, na AMS, diferentemente da DP e PSP, a gravidade da doença influenciou a presença de má qualidade do sono. Isto sugere que, na PSP e DP, outras questões, além dos sintomas motores, tais como as atividades diárias, humor e alterações circadianas podem estar influenciando sobre a qualidade do sono. Recentemente, foi demonstrado que na PSP, o sono é ainda mais alterado do que na DP (SIXEL-DORING et al., 2009). Em concordância com esse trabalho, nós mostramos que comparativamente, os casos com PSP apresentavam maior latência para o sono. Deve também ser notado que os casos com PSP apresentavam maior latência mais SPI e menor latência para SAOS e essas alterações associaram-se com a qualidade do sono. Na PSP, a sonolência excessiva diurna correlacionou-se com a duração dos sintomas, e o risco de SAOS correlacionou-se com a idade. Dessa forma, tais evidências indicam que não somente as alterações intrínsecas do sono influenciam a qualidade do sono, mas também que estas aumentam com a progressão da doença.

Estudos anteriores não descrevem a SPI como um achado comum nas síndromes parkinsonianas atípicas. No presente estudo, nós evidenciamos a presença de SPI em três casos com AMS e oito casos com PSP. Portanto, na PSP a SPI foi mais freqüente do que na AMS e do que na DP. Observou-se SPI em 58% dos pacientes e isso é importante considerando-se que a SPI é uma condição potencialmente incapacitante e desconfortável, que pode interferir com o adormecer e com a qualidade do sono. É provável que na prática clínica a SPI esteja sendo subdiagnosticada. Nos pacientes presentemente estudados, a SPI associou-se com a redução da duração e eficiência do sono. Em conformidade com os nossos achados, um relatório anterior mostrou que, em comparação com AMS, os pacientes com DP tinham mais movimento periódico das pernas (MPP) durante o sono e a vigília, mas esta diferença não atingiu o nível de significância (WETTER et al., 2000). Até esta data, a causa do MPP é desconhecida. Uma desinibição suprassgmental no tronco encefálico ou medula espinhal tem sido corroborada por dados neurofisiológicos, por ressonância magnética funcional e pela observação de MPP em pacientes com lesões estruturais e funcionais das vias inibitórias espinhais (DESSEILLES et al., 2008; KANG et al., 2004). Recentemente em estudo utilizando morfometria baseada em volume (MBV), anormalidades estruturais cerebrais foram relatadas em pacientes com SPI idiopática, sugerindo que as mudanças em estruturas talâmicas podem estar diretamente envolvidas na patogênese da SPI. É possível também que haja conseqüências oriundas da terapia dopaminérgica ou do aumento crônico da via aferente sensorial pelo desconforto nos membros inferiores (HORNYAK et al., 2007).

Em conclusão, sonolência diurna excessiva, alto risco para a apnéia do sono e SPI são freqüentemente encontrados em DP, AMS e PSP e associam-se com má qualidade do sono nesses pacientes. Um maior risco para SAOS e um menor risco para SPI foi encontrado nos casos com AMS. Nos casos com DP, a sonolência excessiva diurna relacionou-se com a atrofia do pedúnculo cerebelar médio. Estes achados sugerem degeneração neuronal generalizada de estruturas cerebrais específicas relacionadas a anormalidades do sono.

8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Medidas morfométricas de estruturas do tronco cerebral obtidas por ressonância magnética são úteis para o diagnóstico diferencial entre as síndromes parkinsonianas.

Vários pontos de corte podem ser usados para distinguir entre os casos de Doença de Parkinson, Paralisia Supranuclear Progressiva e Atrofia de Múltiplos Sistemas forma cerebelar com boa sensibilidade e especificidade.

Diante de pacientes com apresentação clínica sugestiva de síndromes parkinsonianas uma medida da área sagital do mesencéfalo $< 105\text{mm}^2$ por RM indica o diagnóstico de Paralisia Supranuclear Progressiva

Diante de pacientes com apresentação clínica sugestiva de síndromes parkinsonianas uma medida sagital da área da ponte $< 315\text{mm}^2$ por RM indica o diagnóstico de Atrofia de Múltiplos Sistemas forma cerebelar

A medida mais crucial na diferenciação entre Paralisia Supranuclear Progressiva e Doença de Parkinson, Atrofia de Múltiplos Sistemas forma cerebelar e Atrofia de Múltiplos Sistemas forma parkinsoniana é a área sagital do mesencéfalo com valor médio $82,1\text{ mm}^2$

A medida do Pedúnculo cerebelar superior é reduzida em pacientes com Paralisia Supranuclear Progressiva e um ponto de corte $< 3,0\text{mm}$ apresenta boa sensibilidade e especificidade

A morfometria obtida por RM do encéfalo não diferencia entre os casos de Atrofia de Múltiplos Sistemas forma cerebelar e Múltiplos Sistemas forma parkinsoniana.

Os casos de Atrofia Múltiplos Sistemas forma parkinsoniana e Atrofia de Múltiplos Sistemas forma cerebelar apresentam alterações qualitativas nas imagens de RM convencionais que contribuem para o diagnóstico diferencial.

Hiperintensidade cruciforme na ponte e hiperintensidade no Pedúnculo cerebelar médio são achados sugestivos de Atrofia de Múltiplos Sistemas forma cerebelar.

Hiperintensidade na margem posterolateral do putâmen, hipointensidade putaminal e atrofia do putamen indicam o diagnóstico de Atrofia de Múltiplos Sistemas forma parkinsoniana.

Observa-se má qualidade do sono em aproximadamente 50% dos casos de Doença de Parkinson, Atrofia de Múltiplos Sistemas e Paralisia Supranuclear Progressiva.

Sonolência excessiva diurna, alto risco para a apnéia do sono e Síndrome das pernas inquietas são freqüentemente encontrados em Doença de Parkinson, Atrofia de Múltiplos Sistemas e Paralisia Supranuclear Progressiva e associam-se com má qualidade do sono nesses pacientes.

Indivíduos com Atrofia de Múltiplos Sistemas apresentam maior risco de Síndrome da apnéia obstrutiva do sono que aqueles com Doença de Parkinson ou com Paralisia Supranuclear Progressiva.

A gravidade da doença influencia a má qualidade do sono nos indivíduos com Atrofia de Múltiplos Sistemas.

Na Paralisia Supranuclear Progressiva observa-se maior latência do sono, mais Síndrome das pernas inquietas e maior risco de Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e essas alterações associam com a qualidade do sono.

Em pacientes com Paralisia Supranuclear Progressiva, a sonolência excessiva diurna correlaciona-se com a duração dos sintomas; e o risco de Síndrome da apnéia obstrutiva do sono correlaciona-se com a idade.

Indivíduos com Atrofia de Múltiplos Sistemas apresentam um maior risco para Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e um menor risco para SPI

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, O. P. Mini exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 56, n. 3-B, p. 605-612, 1998.

AMERICAN SLEEP DISORDERS ASSOCIATION. **The international classification of sleep disorders, revised**: diagnostic and coding manual. Rochester, 1997.

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, p. 281-288, 2000.

ARNULF, I.; KONOFAL, E.; MERINO-ANDREU, M.; HOUETO, J. L.; MESNAGE, V.; LACOMBLEZ, L.; GOLMARD, J. L.; DERENNE, J. P.; AGID, Y. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. **Neurology**, v. 58, n. 7, p. 1019-1024, 2002.

ARNULF, I.; LEU, S.; OUDIETTE, D. Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. **Curr. Opin. Neurol.**, v. 21, n. 4, p. 472-477, 2008.

ARNULF, I.; MERINO-ANDREU, M.; BLOCH, F.; KONOFAL, E.; VIDAILHET, M.; COCHEN, V.; DERENNE, J. P.; AGID, Y. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. **Sleep**, v.28, n. 3, p. 349-354, 2005.

ASATO, R.; AKIGUCHI, I.; MASUNAGA, S.; HASHIMOTO, N. Magnetic resonance imaging distinguishes progressive supranuclear palsy from multiple system atrophy. **J. Neural Transm.**, v. 107, p. 1427-1436, 2000.

BARBOSA, E. R.; LIMONGI, J. C. P.; CUMMINS, J. L. Parkinson's disease. **Psychiatr. Clin. North Am.**, v. 20, n. 4, p. 769-790, 1997.

BARSOTTINI, O. G.; FERRAZ, H. B.; MAIA JUNIOR, A. C.; SILVA, C. J.; ROCHA, A. J. Differentiation of Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy with magnetic resonance imaging: the first brazilian experience. **Parkinsonism Relat. Disord.**, v. 13, n. 7, p. 389-393, 2007.

BASSIRI, A.G.; GUILLEMINAULT, C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In: KRYGER, M. H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. **Principles and practice of Sleep Medicine**. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. p. 869-879.

BECK, A. T.; WARD, C. H.; MENDELSON, M.; MOCK, J.; ERBAUGH, J. An inventory for measuring depression. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 4, p. 561-571, 1961.

BHATTACHARYA, K.; SAADIA, D.; EISENKRAFT, B.; YAHR, M.; OLANOW, W.; DRAYE, B.; KAUFMANN, H. Brain magnetic resonance imaging in multiple system atrophy and parkinson disease. **Arch. Neurol.**, v. 59, n. 5, p. 835-842, 2002.

BHIDAYASIRI, R.; LING, H. Multiple system atrophy. **Neurologist**, v. 14, n. 4, p.224-237, 2008.

BOEVE, B. F.; SILBER, M. H.; FERMAN, T. J.; LUCAS, J. A.; PARISI, J. E. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. **Mov. Disord.**, v.16, n. 4, p. 622-630, 2001.

BRAGA-NETO, P.; DA SILVA-JÚNIOR, F. P.; SUELI MONTE, F.; DE BRUIN, P. F.; DE BRUIN, V. M. Snoring and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. **J. Neurol. Sci.**, v. 217, n. 1, p. 41-45, 2004.

BROOKS, D. J. Diagnosis and management of atypical parkinsonian syndromes. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 72, Suppl. 1, p. I10-I16, 2002.

BRUCKI, S. M. D.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P. H. F.; OKAMOTO, I. H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 61, n. 3-B, p. 777-781, 2003.

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.

BRUIN, V. M. S.; LEES, A. J. Subcortical neurofibrillary degeneration presenting as Steele-Richardson-Olszewski and other related syndromes: a review of 90 pathologically verified cases. **Mov. Disord.**, v. 9, n. 4, p. 381-389, 1994.

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

CHARLSON, M. E.; POMPEI, P.; ALES, K. L.; MACKENZIE, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J. Chronic Dis.**, v. 40, n. 5, p. 373-383, 1987.

CHAUDHURI, K. R.; FORBES, A.; GROSSET, D.; LEES, A.; SHNEERSON, J.; SCHAPIRA, A.; STILLMANN, P.; WILLIAMS, A. Diagnosing restless legs syndrome (RLS) in primary care. **Curr. Med. Res. Opin.**, v. 20, n. 11, p. 1785-1795, 2004.

CHAUDHURI, K. R.; NAIDU, Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. **J. Neurol.**, v. 255, Suppl. 5, p. 33-38, 2008.

CLARENBACH, P. Parkinson's disease and sleep. **J. Neurol.**, v. 247, n. 4, p. 20-23, 2000.

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. 94-298, 1995.

COMELLA, C. L. REM sleep disorders and parkinsonism. **J. Neurol.**, v. 254, Suppl. 5, p. 56-60, 2007.

COMELLA, C. L. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. **Mov. Disord.**, v. 22, Suppl. 17, p. S367-S373, 2007.

COMELLA, C. L. Sleep disturbances in Parkinson's disease. **Curr. Neurol. Neurosci. Rep.**, v. 3, n.2, p. 173-180, 2003.

COSOTTINI, M.; CERAVOLO, R.; FAGGIONI, L.; LAZZAROTTI, G.; MICHELASSI, M. C.; BONUCCELLI, U.; MURRI, L.; BARTOLOZZI, C. Assessment of midbrain atrophy in patients with progressive supranuclear palsy with routine magnetic resonance imaging. **Acta Neurol. Scand.**, v. 116, p. 37- 42, 2007.

DANIEL, S. E.; BRUIN, V. 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. Psychiatry**, v. 23, n. 5, p.753-784, 1999.

DESSEILLES, M.; DANG-VU, T.; SCHABUS, M.; STERPENICH, V.; MAQUET, P.; SCHWARTZ, S. Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders. **Sleep**, v. 31, n. 6, p. 777-794, 2008.

DIEDERICH, N. J.; LEURGANS, S.; FAN, W.; CHMURA, T. A.; GOETZ, C. G. Visual hallucinations and symptoms of REM sleep behavior disorder in Parkinsonian tauopathies. **Int. J. Geriatr. Psychiatry**, v. 23, n. 6, p. 598-603, 2008.

DUCHESNE, S.; ROLLAND, Y.; VERIN, M. Automated computer differential Classification in parkinsonian syndromes via pattern analysis on MRI. **Acad. Radiol.**, v. 16, p. 61-70, 2009.

FERNANDES, R. M. F. O Sono normal. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 39, n. 2, p. 157-168, 2006.

FERREIRA, J. J.; DESBOEUL, K.; GALITZKY, M.; THALAMAS, C.; BREFEL-COURBON, C.; FABRE, N.; SENARD, J. M.; MONTASTRUC, J. L.; SAMPAIO, C.; RASCOL, O. Sleep disruption, daytime somnolence and sleep attacks in Parkinson's disease: a clinical survey in PD patients and age-matched healthy volunteers. **Eur. J. Neurol.**, v. 13, p. 209-214, 2006.

FORSAA, E. B.; LARSEN, J. P.; WENTZEL-LARSEN, T.; HERLOFSON, K.; ALVES, G. Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 23, n.10, p. 1420-1427, 2008.

FRY, J. M.; VAUGHN, B. V. Transtornos do sono. In: ROWLAND, L. P. **Merrit: Tratado de neurologia**. 11. ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2007. p. 947-955.

GAIG, C.; IRANZO, A.; TOLOSA, E.; VILASECA, I.; REY, M. J.; SANTAMARIA, J. Pathological description of a non-motor variant of multiple system atrophy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v.79, n.12, p.1399-1400, 2008.

GELB, D. J.; OLIVER, E.; GILMAN, S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. **Arch. Neurol.**, v. 56, p. 33-39, 1999.

GILMAN, S.; LOW, P. A.; QUINN, N.; ALBANESE, A.; BEN-SHLOMO, Y.; FOWLER, C. J.; KAUFMANN, H.; KLOCKGETHER, T.; LANG, A. E.; LANTOS, P. L.; LITVAN, I.; MATHIAS, C. J.; OLIVER, E.; ROBERTSON, D.; SCHATZ, I.; WENNING, G. K. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. **J. Neurol. Sci.**, v.163, p. 94-98, 1999.

GILMAN, S.; WENNING, G. K.; LOW, P. A.; BROOKS, D. J.; MATHIAS, C. J.; TROJANOWSKI, J. Q.; WOOD, N. W.; COLOSIMO, C.; DÜRR, A.; FOWLER, C. J.; KAUFMANN, H.; KLOCKGETHER, T.; LEES, A.; POEWE, W.; QUINN, N.; REVESZ, T.; ROBERTSON, D.; SANDRONI, P.; SEPPI, K.; VIDAILHET, M. Second consensus

statement on the diagnosis of multiple system atrophy. **Neurology**, v. 71, n. 9, p. 670-676, 2008.

GILMAN, S.; WENNING, G. K.; LOW, P. A.; BROOKS, D. J.; MATHIAS, C. J.; TROJANONOWSK, J. Q.; WOOD, N. W.; COLOSIMO, C.; DÜRR, A.; FOWLER, C. J.; KAUFMANN, H.; KLOCKGETHER, T.; LEES, A.; POEWE, W.; QUINN, N.; ROBERTSON, D.; SANDRONI, P.; SEPPI, K.; VIDAILHET, M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. **Neurology**, v.71, p. 670-678, 2008.

GOMEZ-ESTEBAN, J. C.; ZARRANZ, J. J.; TIJERO, B.; VELASCO, F.; BARCENA, J.; ROUCO, I.; LEZCANO, E.; LACHEN, M. C.; JAUREGUI, A.; UGARTE, A. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v.22, n.13, p.1912-1916, 2007.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. H. S. G.; ZUARDI, A. W. Inventário de Depressão de Beck-Propriedades Psicométricas da Versão em Português. In: _____. **Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia**. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. Cap. 10. p. 89-96.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L.; VIEIRA FILHO, A. M. G.; TUNG, T. C.; ARTES, R. Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. **J. Clin. Psychol.**, v. 55, p. 553-562, 1999.

GREENFIELD, S.; APOLONE, G.; MCNEIL, B. J.; CLEARY, P. D. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. Comorbidity and outcomes after hip replacement. **Med. Care**, v. 31, n. 2, p. 141-154, 1993.

GRÖSCHEL, K.; HAUSER, T. K.; LUFT, A.; PATRONAS, N.; DICHGANS, J.; LITVAN, I.; SCHULZ, J. B. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. **Neuroimage**, v. 21, p. 714-724, 2004.

HABA-RUBIO, J.; STANER, L.; KRIEGER, J.; MACHER, J. P. Periodic limb movements and sleepiness in obstructive sleep apnea patients. **Sleep Medicine**, v. 3, n. 6, p. 225-229, 2005.

HAUSER, R. A. Levodopa: Past, present and future. *Eur. Neurol.*, v. 62, suppl. 1, p. 1-8, 2009.

HEMMELGARB, B. R.; MANNS, B. J.; QUAN, H.; GUALI, W. A. Adapting the Charlson comorbidity index for use in patients with ESRD. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 42, n. 1, p. 125-132, 2003.

HIRSHKOWITZ, M.; MOORE, C. A.; HAMILTON, C. R.; RANDO, K. C.; KARACAN, I. Polysomnography of adults and elderly: sleep architecture, respiration and leg movement. *J. Clin. Neurophysiol.*, v. 9, n.1, p. 56-62, 1992.

HOEHN, M. M.; YARD, M. D . Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, v. 17, n. 5, p. 427-442, 1967.

HORNYAK, M.; AHRENDTS, J. C.; SPIEGELHALDER, K.; RIEMANN, D.; VODERHOLZER, U.; FEIGE, B.; VAN ELST, L. T. Voxel-based morphometry in unmedicated patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.*, v. 9, n.1, p. 22-26, 2007.

HUGHES, A. J.; BEN-SHLOMO, Y.; DANIEL, S. E.; LEES, A. J. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. 1992. *Neurology*, v.57, suppl. 10, p. S34-S38, 2001.

HUGHES, A. J.; DANIEL, S. E.; KILFORD, L.; LEES, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, v. 55, p. 181-184, 1992.

IRANZO, A. Management of sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. *Sleep Med.*, v. 6, n. 4, p. 297-300, 2005.

IRANZO, A. Sleep and breathing in multiple system atrophy. *Curr. Treat. Options Neurol.*, v. 9, n. 5, p. 347-353, 2007.

ITO, S.; SHIRAI, W.; HATTORI, T. Putaminal hyperintensity on T1-Weight MR Imaging in patients with Parkinson Variant of multiple system atrophy. **AJNR**, v. 30, n. 4, p. 689-692, 2009.

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

KANG, S. Y.; SOHN, Y. H.; LEE, I. K.; KIM, J. S. Unilateral periodic limb movement in sleep after supratentorial cerebral infarction. **Parkinsonism Relat. Disord.**, v.10, n. 7, p. 429-431, 2004.

KUZNIAR, T. J.; MORGENTHALER, T. I.; PRAKASH, U. B.; PALLANCH, J. F.; SILBER, M. H.; TIPPMANN-PEIKERT, M. Effects of continuous positive airway pressure on stridor in multiple system atrophy-sleep laryngoscopy. **J. Clin. Sleep Med.**, v. 5, n.1, p. 65-67, 2009.

LARSEN, J. P. Sleep disorders in Parkinson's disease. **Adv. Neurol.**, v. 91, p. 329-334, 2003.

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.

LEE, Y. C.; LIU, C. S.; WU, H. M.; WANG, P. S.; CHANG, M. H.; SOONG, B. W. The hot cross burn sign in the patients with spinocerebellar ataxia. **Eur. J. Neurol.**, v. 16, suppl. 4, p. 513-516, 2009.

LITVAN, I.; AGID, Y.; CALNE, D.; CAMPBELL, G.; DUBOIS, B.; DUVOISIN, R. C.; GOETZ, C. G.; GOLBE, L. I.; GRAFMAN, J.; GROWDON, J. H.; HALLETT, M.; JANKOVIC, J.; QUINN, N. P.; TOLOSA, E.; ZEE, D. S. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. **Neurology**, v. 47, n.1, p.1-9, 1996.

LOO, H. V.; TAN, E. K. Case-control study of restless legs syndrome and quality of sleep in Parkinson's disease. **J. Neurol. Sci.**, v. 266, n.1, p.145-149, 2008.

LOPES, L. A.; LINS, C. M.; ALDEODATO, V. G.; QUENTAL, D. P.; DE BRUIN, P. F.; MONTENEGRO JUNIOR, R. M.; DE BRUIN, V. M. Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v.28, n. 11, p. 2633-2636, 2005.

MANCONI, M.; ROCCA, M. A.; FERINI-STRAMBI, L.; TORTORELLA, P.; AGOSTA, F.; COMI, G.; FILIPPI, M. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. **Multiple Sclerosis**, v.14, n. 1, p. 86-93, 2008.

NAKA, H.; OHSHITA, T.; MURATA, Y. Characteristic MRI findings in multiple system atrophy: comparison of the three subtypes. **Neuroradiology**, v. 44, p. 204-209, 2002.

NAUSIEDA, P. A.; GLANTZ, R.; WEBER, S.; BAUM, R.; KLAWANS, H. L. Psychiatric complications of levodopa therapy of Parkinson's disease. **Adv. Neurol.**, v. 40, p. 271-277, 1984.

NETZER, N. E.; STOOHS, R. A.; NETZER, C. M.; CLARK, K.; STROHL, K. P. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. **Ann. Intern. Med.**, v. 131, p. 485-491, 1999.

NICOLETTI, G.; FERA, F.; CONDINO, F.; AUTERI, W.; GALLO, O.; PUGLIESE, P.; ARABIA, G.; MORGANTE, L.; BARONE, P.; ZAPPIA, M.; QUATTRONE, A. MR imaging of middle cerebellar peduncle width: differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease. **Radiology**, v. 239, n. 3, p. 825-830, 2006.

NICOLETTI, G.; FERA, F.; CONDINO, F.; AUTERI, W.; GALLO, O.; PUGLIESI, P.; ARABIA, G.; MORGANTE, L.; BARONE, P.; ZAPPIA, M.; QUATTRONE, A. MR imaging of middle cerebellar peduncle width: differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease. **Radiology**, v. 239, n.3, p. 825-830, 2006.

NOVAK, M.; MENDELSSOHN, D.; SHAPIRO, C. M.; MUSCI, I. Diagnosis and management of sleep apnea syndrome and restless legs syndrome in dialysis patients. **Semin. Dial.**, v. 19, n. 3, p. 210-216, 2006.

OBA, H.; YAGISHITA, A.; TERADA, H.; BARKOVICH, A. J.; KUTOMI, K.; YAMAUCHI, T.; FURUI, S.; SHIMIZU, T.; UCHIGATA, M.; MATSUMURA, K.; SONOO, M.; SAKAI, M.; TAKADA, K.; HARASAWA, A.; TAKESHITA, K.; KOHTAKE, H.; TANAKA, H.; SUZUKI, S. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. **Neurology**, v. 64, p. 2050-2055, 2005.

OBA, H.; YAGISHITA, A.; TERADA, H.; BARKOVICH, A. J.; KUTOMI, K.; YAMAUCHI, T.; FUUI, S.; SHIMIZU, T.; UCHIGATA, M.; MATSUMURA, K.; SONOO, M.; SAKAI, M.; TAKADA, K.; HARASAWA, A.; TAKESHITA, K.; KOHTAKE, H.; TANAKA, H.; SUZUKI, S. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. **Neurology**, v. 64, n. 12, p. 2050-2055, 2005.

OHAYON, M. M.; CARSKADON, M. A.; GUILLEMINAULT, C.; VITIELLO, M. V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developin normative sleep values across the human lifespan. **Sleep**, v.27, n.7, p. 1255-1273, 2004.

OLANOW, C.W.; KOLLER, C. W. An Algorithm (Decision Tree) for the treatment of Parkinson's disease: treatment guideline American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 50, Suppl. 3, p. S1-S57, 1998.

PAVIOUR, D. C.; PRICE, S. L.; STEVENS, J. M.; LEES, A. J.; FOX, N. C. Quantitative MRI measurement of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. **Neurology**, v. 64, n. 4, p. 675-679, 2005.

PAVIOUR, D. C.; PRINCE, S. L.; JAHANSHAHI, M.; LEES, A. J.; FOX, N. C. Longitudinal MRI in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: rates and regions of atrophy. **Brain**, v. 129, n. 4, p. 1040-1049, 2006.

QIN, Z.; ZHANG, L.; SUN, F.; FANG, X.; MENG, C.; TANNER, C.; CHAN, P. Health related quality of life in early Parkinson's disease: Impact of motor and non-motor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort. **Parkinsonism Relat. Disord.**, 2009.

QUATTRONE, A.; NICOLETTI, G.; MESSINA, D.; FERA, F.; CONDINO, F.; PUGLIESI, P.; LANZA, P.; BARONE, P.; MORGANTE, L.; ZAPPIA, M.; AGUGLIA, U.; GALLO, O. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. **Radiology**, v. 246, n. 1, p. 214-221, 2008.

QUINN, N. P. How to diagnose multiple system atrophy. **Mov. Disord.**, v. 20, Suppl. 12, p. S5-S10, 2005.

RAHMAN, S.; GRIFFIN, H. J.; QUINN, N. P.; JAHANSHA, H. I. Quality of life in Parkinson's disease importance of the symptoms. **Mov. Disord.**, v. 23, suppl. 10, p.1428-1434, 2008.

RIGHINI, A.; ANTONINI, A.; DE NOTARIS, R.; BIANCHINI, E.; MEUCCINI, N.; SACILOTTO, G.; CANESI, M.; DE GASPARI, D.; TRIULZI, F.; PEZZOLI, G. MR imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. **AJNR Am. J. Neuroradiol.**, v. 25, n. 6, p. 927-932, 2004.

SAITOH, T.; WATANABE, Y.; KUBO, Y.; SHNAGAWA, M.; OTSUKA, K.; OHKAWA, S.I.; WATANABE, T.: Intragastri acidity and circadian rhythm. **Biomed. Pharmacother.**, v. 55, Suppl. 1, p. 138-141, 2001.

SCHENCK, C. H.; BUNDLIE, S. R.; MAHOWALD, M. W. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. **Neurology**, v. 46, n. 2, p. 388-393, 1996.

SCHRAG, A.; GOOD, C. D.; MISZKIEL, K.; MORRIS, H. R.; MATHIAS, C. J.; LEES, A. J.; QUINN, N. P. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. **Neurology**, v. 54, n. 3, p. 697-702, 2000.

SCHULZ, J. B.; SKALEJ, M.; WEDEKIND, D.; LUFT, A. R.; ABELE, M.; VOIGT, K.; DICHGANS, J.; KLOCKGETHER, T. Magnetic resonance imaging – based volumetry

differentiates idiopathic parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. **Ann. Neurol.**, v. 45, p. 65-74, 1999.

SEPPI, K. MRI or the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism in clinical practice. **Parkinsonism Relat. Disord.**, v. 13, suppl. 13, p. S400-405, 2007.

SEPPI, K.; SCHOCKE, M. F.; WENNING, G. K.; POEWE, W. How to diagnose MSA early: the role of magnetic resonance imaging. **J. Neural Transm.**, v. 112, p. 1625–1634, 2005.

SILBER, M. H.; LEVINE, S. Stridor and death in multiple system atrophy. **Mov. Disord.**, v. 15, n. 4, p. 699-704, 2000.

SITBURANA, O.; ONDO, W. G. Brain magnetic resonance imaging (MRI) in parkinsonian disorders. **Parkinsonism Relat. Disord.**, v. 13, Suppl. 3, p. 165-174, 2009.

SIXEL-DORING, F.; SCHWEITZER, M.; MOLLENHAUER, B.; TRENKWALDER, C. polysomnographic findings, video-based sleep analysis and sleep perception in progressive supranuclear palsy. **Sleep Med.**, v. 10, n. 4, p. 407-415, 2009.

SLOWINSKI, J.; IMAMURA, A.; UTTI, A. J.; POLLEY, R. A.; STRONGOSKY, A. J.; DICKSON, D. W.; BRODERICK, D. F.; WSZOLEK, Z. K. MR imaging of brainstem atrophy in progressive supranuclear palsy. **J. Neurol.**, v. 255, Suppl. 1, p. 37-44, 2008.

STEELE, J. C.; RICHARDSON, J. C.; OLSZEWSKI, J. Progressive supranuclear palsy. **Arch. Neurol.**, v. 10, p. 333-358, 1964.

SUZUKI, M.; SAIGUSA, H.; SHIBASAKI, K.; KODERA, K. Multiple system atrophy manifesting as complex sleep-disordered breathing. **Auris Nasus Larynx**, 2009.

TEBUCHI, M.; UMEGAKI, K.; ITO, T.; SUZUKI, M.; IKEDA, M.; TOMIKA, T.: Disturbance of circadian rhythm in heart rate, blood pressure and locomotive activity at the stroke-onset in malignant stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **Jpn. J. Pharmacol.**, v. 85, n. 2, p. 197-202, Feb. 2001.

TOGEIRO, S. M.; SMITH, A. K. Diagnostic methods for sleep disorders. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 27, Suppl. 1, p. 8-15, 2005.

TRENKWALDER, C. Sleep dysfunction in Parkinson's disease. **Clin. Neurosci.**, v. 5, n. 2, p. 107-114, 1998.

WATERS, A. S.; DHAR, H.; ROSEN, R.; ALLEN, R. P.; TRENKWALDER, C. International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. **Sleep Med.**, v. 4, n. 2, p.121-132, 2003.

WETTER, T. C.; COLLADO-SEIDEL, V.; POLLMACHER, 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, p. 361-367, 2000.

YEKLEF, F.; BALLAN, G.; MACIA, F.; DELMER, O.; SOURGEN, C.; TISON, F. MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. **J. Neural Transm.**, v. 110, n. 2, p.151-169, 2003.

YOUNG, T.; PALTA, M.; DEMPSEY, J.; SKATRUD, J.; WEBER, S.; BADR, S. The occurrence of Sleep-Disorder Breathing among Middle-Aged Adults. **N. Engl. J. Med.**, v. 328, p. 1230-1235, 1993.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pesquisador:

Rômulo Lopes Gama, Médico Radiologista, Centro de Reabilitação Sarah/Fortaleza

Título da Pesquisa:

Avaliação por Ressonância Magnética no Diagnóstico Diferencial das Síndromes Parkinsonianas

Eu, Rômulo Lopes Gama, pretendo desenvolver a pesquisa intitulada de Avaliação por Ressonância Magnética no Diagnóstico Diferencial das Síndromes Parkinsonianas, com pacientes admitidos no Centro de Reabilitação Sarah, Fortaleza. Por meio desta pesquisa pretendemos compreender melhor o diagnóstico diferencial em pacientes síndromes parkinsonianas através da análise por ressonância magnética de estruturas da fossa posterior do encéfalo, contribuindo para a execução precoce de estratégias adequadas no processo de neuroreabilitação de cada patologia de forma multidisciplinar.

Será realizada avaliação clínica e responderá a questionários específicos sobre as alterações das síndromes Parkinsonianas.

Acreditamos que o resultado deste estudo contribuirá para um conhecimento mais aprofundado no diagnóstico diferencial das Síndromes Parkinsonianas nesta população.

Quanto aos direitos que assistem cada participante voluntário desta pesquisa, fica assegurado que terá:

- Acesso a qualquer tempo às informações sobre a pesquisa, os procedimentos utilizados, os benefícios que poderão ser obtidos.
- Liberdade para retirar seu consentimento e desistir de participar do estudo.
- O estudo será totalmente confidencial, sua privacidade será preservada e suas informações serão mantidas em sigilo absoluto.
- Não haverá despesa nem compensações financeiras relacionadas à participação na pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo os pacientes terão acesso aos profissionais envolvidos nesta pesquisa. Em caso de esclarecimento, poderá ser realizado contato com os pesquisadores responsáveis através dos telefones (085) 3499-4999, ramal 4897, de segunda a sexta-feira, de 8 às 18h. Declaro ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre o estudo acima. Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades relativas a continuidade do meu atendimento neste serviço.

Assinatura do paciente (responsável)
Fortaleza, ____, _____, 2008.

Assinatura dos responsáveis pelo estudo:

Rômulo Lopes Gama – CRM 9588-CE

ANEXO B – Avaliação de parâmetros clínicos

1. IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____ Nascimento: / / Idade: _____
 Gênero: _____ Profissão: _____
 Peso: Altura: IMC: _____

2. HISTÓRIA DA DOENÇA:

Diagnóstico da doença:

Tempo do diagnóstico da doença:

Tabagismo..... S () N () Quantidade de cigarros:

Etilismo..... S () N () Quantidade em gramas:

Ingesta de café, mais de 03 xícaras por dia? S () N ()

Medicações tomadas nos últimos 30 (trinta) dias.

4. COMORBIDADES OU DOENÇAS ASSOCIADAS:

HAS: S () N (); **DM:** S () N (); **TB:** S () N (); **DPOC:** S () N ();

ASMA: S () N (); **ICC:** S () N (); **DOENÇA ÓSSEA:** S () N ();

OSTEOARTRITE: S () N (); **NEOPLASIAS:** S () N ();

HEPATITES: S () N (); **AVC:** S () N ().

ANEXO C – 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 o equilíbrio.
- ESTÁGIO 3 = doença bilateral de leve a moderada, alguma instabilidade postural, fisicamente independente.
- ESTÁGIO 4 = incapacidade grave, ainda capaz de ficar ereto sem ajuda.
- ESTÁGIO 5 = preso à cadeira de rodas ou leito. Necessita de ajuda.

ANEXO D – Escala de Pittsburgh para avaliação da qualidade do sono

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

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

* **Indivíduos com o escore global PSQI maior ou igual a 6 (SEIS) são considerados como portadores de distúrbio da qualidade do sono.**

ANEXO E – 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: _____

****** Quando o escore for MAIOR OU IGUAL A 10 (DEZ) indicará sonolência diurna excessiva.**

ANEXO F – Questionário de Berlin**Parte I**

1. Você ronca?

Sim (1)

Não (0)

Não sei (0)

2. Qual é a altura do ronco?

Alto como a respiração (0)

Alto como a fala (0)

Mais alto que a fala (0)

Muito alto (1)

3. Qual é a frequência do ronco?

Quase todo dia (1)

3-4 vezes/semana (1)

1-2 vezes/semana (0)

1-2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

4. O seu ronco incomoda outras pessoas?

Sim (1)

Não (0)

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

Quase todo dia (2)

3-4 vezes/semana (2)

1-2 vezes/semana (0)

1-2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

Some os pontos das perguntas 1-5 _____

Se ≥ 2 marque aqui ()

Parte II

6. Você fica cansado depois de dormir?

Quase todo dia (1)

3-4 vezes/semana (1)

1-2 vezes/semana (0)

1-2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

7. Ao acordar você se sente cansado?

Quase todo dia (1)

3-4 vezes/semana (1)

1-2 vezes/semana (0)

1-2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

8. Alguma vez você já dormiu dirigindo?

Sim (1)

Não (0)

Some os pontos das perguntas 6-9 _____

Se ≥ 2 marque aqui ()

Parte III

9. Você tem pressão alta?

Sim (1)

Não (0)

Não sei (0)

10. Qual a sua altura? _____

11. Qual o seu peso _____

12. Qual a sua idade? _____

13. Gênero

a) Masculino ()

b) Feminino ()

14. $IMC > 30 \text{Kg/m}^2$ (calculado pelo entrevistador)

a) O IMC é $> 30 \text{Kg/m}^2$

I) Sim(1)

II) Não(0)

b) Some os pontos das perguntas 10-15 _____

c) Se ≥ 1 marque aqui ()

d) Se foram marcadas ≥ 2 partes o indivíduo está em risco de SAOS

ANEXO G – Escala da síndrome das pernas inquietas

INSTRUÇÕES AO EXAMINADOR

A. Pacientes devem preencher os critérios diagnósticos do International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) para síndrome das pernas inquietas (SPI) antes da administração deste questionário:

Critérios do International RLS Study Group(IRLSSG) para o diagnóstico de SPI:

- a. Desejo de mover as extremidades geralmente associada a desconforto ou sensações desagradáveis nas extremidades.
- b. Inquietação motora – pacientes movem-se para melhorar o desconforto, por exemplo caminhar, ou provêm estímulo contínuo para melhorar o desconforto, por exemplo “esfregar as pernas entre si”.
- c. Sintomas são piores durante o repouso com pelo menos alívio temporário por atividade.
- d. Sintomas são piores ao fim do dia ou a noite.

Situações de exceção par o preenchimento dos critérios:

1. Se o paciente preencher os critérios do IRLSSG e tiver remissão espontânea ou está participando de um estudo como drogas com subsequente alteração significativa dos sintomas.
 - 2.O paciente em uma noite obteve alívio dos sintomas por atividade, mas agora é tão severo que esse alívio não mais é possível.
 - 3.O paciente uma vez já sentiu piora ao final do dia, mas agora é tão intenso que os sintomas são iguais durante dia e noite.
- OBS: O questionário pode também ser aplicado a controles normais.

B. Favor preencher as seguintes informações:

Ano em que os sintomas começaram:

Medicações:

Dosagem:

C. O paciente deve qualificar os seus sintomas para as perguntas em seguida. O paciente, e não o examinador, deve escolher as opções em cada questão, mas o examinador pode esclarecer qualquer dúvida que o paciente tenha com relação às questões. Tanto o examinador quanto o paciente podem marcar as respostas neste questionário.

1. Em geral, quanto você atribuiria ao desconforto da Síndrome das Pernas Inquietas nas pernas e braços?
 - (4) Muito grave
 - (3) Grave
 - (2) Moderado
 - (1) Leve
 - (0) Nenhum

2. Em geral, quanto você atribuiria à urgência de andar por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) Muito grave
- (3) Grave
- (2) Moderada
- (1) Leve
- (0) Nenhuma

3. Em geral, quanto alívio do desconforto da Síndrome das Pernas Inquietas em pernas e braços você consegue obter ao andar?

- (4) Nenhum alívio (3) Pouco alívio
- (2) Moderado alívio
- (1) Completo ou quase completo alívio
- (0) Sem sintomas ou a questão não se aplica.

4. Em geral, quão severo são seus distúrbios do sono decorrentes dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) Muito grave
- (3) Grave
- (2) Moderado
- (1) Leve
- (0) Nenhum

5. Quão severo é seu cansaço ou sonolência decorrente da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) Muito grave
- (2) Moderado
- (3) Grave
- (1) Leve
- (0) Nenhum

6. Em geral, quão severo é sua Síndrome das Pernas Inquietas como um todo?

- (4) Muito grave
- (3) Grave
- (2) Moderado
- (1) Leve
- (0) Nenhum

7. Com que frequência você sente os sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) Muito grave (Em torno de 6 a 7 dias por semana.)
- (3) Grave (Em torno de 4 a 5 dias por semana.)
- (2) Moderada (Em torno de 2 a 3 dias por semana.)
- (1) Leve (Em torno de um dia por semana ou menos.)
- (0) Nenhuma

8. Quando você sente os sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas, quão severo eles são normalmente o dia todo?

- (4) Muito grave (Em torno de 8 horas ou mais por dia.)
- (3) Grave (Em torno de 3 a 8 horas por dia.)
- (2) Moderado (Em torno de 1 a 3 horas por dia.)
- (1) Leve (Menos de 1 hora por dia.)
- (0) Nenhum

9. Em geral, quão severo é o impacto dos seus sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas no seu cotidiano, por exemplo, em levar satisfatoriamente sua vida familiar, social, escolar ou os afazeres diários?

- (4) Muito grave
- (3) Grave
- (2) Moderado
- (1) Leve
- (0) Nenhum

10. Quão severa é sua alteração do humor decorrente dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas, por exemplo, raiva, depressão, tristeza, ansiedade ou irritação?

- (4) Muito grave
- (3) Grave
- (2) Moderado
- (1) Leve
- (0) Nenhum

ESCORES

Muito grave = 31-40 pontos	Moderado = 11-20 pontos	Nenhum = 0 pontos
Grave = 21-30 pontos	Leve = 1-10 pontos	

ANEXO H – Certidão do Comitê de Ética



Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais

CERTIDÃO

Declaramos que o trabalho intitulado, *Avaliação Clínica e por Ressonância Magnética no Diagnóstico das Síndromes Parkinsonianas*, de Rômulo Lopes Gama, Médico, foi apreciado e considerado correto sob o ponto de vista ético pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação, em nove de setembro de dois mil e oito.

Brasília-DF, 3 de setembro de 2009.



Dr. Renato Ângelo Saraiva
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Associação das Pioneiras Sociais

PRONTUÁRIO	DIAGNÓSTICO	SEXO	IDADE	Tempo de lesão	Hoehn_Yard	PN	MS	PCM	PCS	PN_MS	PCM_PCS	INDEX	SLIT	putaminal_hipo	cross	mcp	nucleus	cat_pittsburg	cat_epworth	Epworth	Pittsburg	Qualidade	Latência	Duração	Eficiência	Distúrbio	Uso de sedativo	Disfunção diurna	Berlin	SPI
1,00	AMS-c	Fem	62,2	4,70	5	308,99	145,91	11,07	3,28	2,12	3,38	7,15	Não	Não	Sim	Sim	Não	Qualidade ruim	Normal	2	7	2	1	1	1	1	0	1	Não	Não
2,00	AMS-c	Fem	56,7	1,18	4	308,11	143,58	10,49	2,49	2,15	4,21	9,03	Não	Não	Sim	Sim	Não	Qualidade ruim	Normal	4	7	2	2	1	1	1	0	0	Não	Não
3,00	AMS-c	Masc	58,1	6,00	4	235,42	126,66	7,21	3,30	1,86	2,18	4,06	Não	Não	Sim	Sim	Não	Qualidade ruim	Normal	6	9	1	0	0	1	2	3	2	Não	Não
4,00	AMS-c	Fem	62,0	5,75	3	353,13	166,16	12,49	3,48	2,13	3,59	7,64	Não	Não	Sim	Sim	Não	Qualidade ruim	Normal	7	10	1	2	2	2	2	0	1	Não	Não
5,00	AMS-p	Fem	68,3	9,39	4	433,85	88,31	15,09	3,18	4,91	4,75	23,33	Não	Sim	Não	Não	Não	Qualidade ruim	Normal	7	10	1	2	2	2	2	0	1	Não	Não
6,00	AMS-p	Fem	64,2	3,12	5	292,28	129,66	6,50	2,66	2,25	2,44	5,51	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Distúrbio	Normal	8	15	2	2	1	3	2	3	2	Não	Sim
7,00	AMS-c	Masc	55,6	3,51	5	245,89	151,42	9,81	2,77	1,62	3,54	5,74	Não	Não	Sim	Sim	Não	Qualidade ruim	Normal	10	10	1	2	2	2	2	0	1	Não	Sim
8,00	AMS-p	Masc	55,8	4,94	5	237,84	118,32	8,26	2,83	2,01	2,92	5,87	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Distúrbio	Anormal	11	14	2	2	1	3	2	3	1	Não	Não
9,00	AMS-c	Fem	65,6	5,39	5	272,96	137,44	8,10	3,55	1,99	2,28	4,53	Não	Não	Sim	Sim	Não	Distúrbio	Normal	8	15	2	2	1	3	2	3	2	Sim	Não
10,00	AMS-p	Fem	59,2	1,02	4	468,18	116,64	19,28	4,36	4,01	4,42	17,74	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Qualidade ruim	Normal	9	9	1	0	0	1	2	3	2	Sim	Não
11,00	AMS-p	Fem	64,1	10,11	4	420,66	122,50	14,44	3,40	3,43	4,25	14,58	Não	Sim	Não	Não	Sim	Distúrbio	Normal	10	12	2	2	2	3	2	0	1	Sim	Não
12,00	AMS-p	Masc	62,1	3,00	5	371,01	153,01	12,50	3,58	2,42	3,49	8,46	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Distúrbio	Anormal	11	13	2	2	2	3	2	0	2	Sim	Sim
13,00	AMS-p	Fem	62,4	3,31	5	195,07	105,40	7,84	1,48	1,85	5,31	9,83	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Distúrbio	Anormal	11	14	2	2	1	3	2	3	1	Sim	Não
14,00	Parkinson	Masc	62,8	0,82	2	565,20	173,23	17,55	3,33	3,26	5,27	17,20						Qualidade ruim	Normal	5	8	1	2	2	0	2	0	1	Não	Não
15,00	Parkinson	Masc	65,8	6,96	3	551,77	141,66	19,04	3,78	3,89	5,03	19,60						Qualidade ruim	Normal	5	10	1	1	1	1	2	3	1	Não	Não
16,00	Parkinson	Fem	39,1	3,14	3	580,80	180,42	17,77	3,72	3,22	4,78	15,39						Qualidade ruim	Normal	6	10	1	2	1	0	1	3	2	Não	Sim
17,00	Parkinson	Fem	74,8	1,07	2	586,53	140,06	17,15	4,10	4,19	4,19	17,53						Distúrbio	Normal	7	11	2	1	1	3	2	0	2	Não	Não
18,00	Parkinson	Fem	69,6	3,03	3	502,02	140,24	17,24	4,18	3,58	4,13	14,78						Distúrbio	Normal	8	12	2	3	2	1	2	0	2	Não	Sim
19,00	Parkinson	Fem	76,9	8,74	4	488,02	132,27	17,15	3,90	3,69	4,40	16,22						Qualidade ruim	Normal	8	9	1	1	1	2	2	0	2	Não	Não
20,00	Parkinson	Masc	49,4	10,00	2	584,10	176,22	15,89	3,99	3,31	3,98	13,19						Qualidade ruim	Normal	10	10	1	1	1	2	2	2	1	Não	Sim
21,00	Parkinson	Fem	72,4	11,02	2	477,32	136,73	14,76	3,70	3,49	3,99	13,93						Qualidade ruim	Anormal	11	10	1	1	2	1	2	1	2	Não	Sim
22,00	Parkinson	Fem	60,8	10,20	3	524,49	155,68	16,07	3,65	3,37	4,41	14,84						Distúrbio	Anormal	11	15	1	2	1	3	2	3	3	Não	Sim
23,00	Parkinson	Fem	63,3	3,42	3	552,78	142,94	16,09	4,06	3,87	3,97	15,34						Qualidade ruim	Anormal	11	10	2	1	1	2	2	0	2	Não	Sim
24,00	Parkinson	Fem	74,9	6,31	3	542,26	134,97	16,19	3,14	4,02	5,16	20,72						Distúrbio	Anormal	11	13	2	1	3	3	2	1	1	Não	Sim
25,00	Parkinson	Masc	68,9	11,17	2	622,18	158,68	15,23	3,57	3,92	4,27	16,73						Distúrbio	Anormal	12	11	2	0	2	2	2	1	2	Não	Não
26,00	Parkinson	Masc	74,1	3,49	2	584,96	135,80	16,90	3,72	4,31	4,54	19,57						Qualidade ruim	Anormal	13	10	1	1	2	2	2	0	2	Não	Sim
27,00	Parkinson	Masc	43,9	4,30	2	603,06	179,34	18,87	3,75	3,36	5,03	16,92						Qualidade ruim	Normal	6	9	1	2	1	2	2	0	1	Sim	Não
28,00	Parkinson	Masc	62,9	3,93	3	607,41	162,25	17,98	3,45	3,74	5,21	19,49						Qualidade ruim	Anormal	12	9	2	2	0	1	3	0	1	Sim	Não

PRON-TUÁRIO	DIAGNÓSTICO	SEXO	IDADE	Tempo de lesão	Hoehn_Yard	PN	MS	PCM	PCS	PN_MS	PCM_PCS	INDEX	SLIT	putaminal_hipo	cross	mcp	nucleus	cat_pittsburg	cat_epworth	Epworth	Pittsburg	Qualidade	Latência	Duração	Eficiência	Distúrbio	Uso de sedativo	Disfunção diurna	Berlin	SPI	
29,00	Parkinson	Fem	63,8	4,16	2	472,93	129,29	15,65	3,59	3,66	4,36	15,96						Distúrbio	Anormal	20	13	2	1	3	3	2	1	1	1	Sim	Não
30,00	PSP	Masc	67,3	5,02	4	505,48	86,82	16,08	1,58	5,82	10,21	59,44						Qualidade ruim	Normal	2	7	1	3	0	1	2	0	0	Não	Sim	
31,00	PSP	Fem	70,0	3,01	5	461,95	82,43	14,94	2,90	5,60	5,16	28,90						Qualidade ruim	Normal	7	10	1	2	1	0	1	3	2	Não	Sim	
32,00	PSP	Fem	72,8	4,10	5	418,47	71,41	13,81	2,60	5,86	5,32	31,17						Distúrbio	Normal	7	14	2	2	2	3	1	3	1	Não	Não	
33,00	PSP	Fem	72,2	3,42	5	433,47	113,41	13,21	2,37	3,82	5,57	21,28						Distúrbio	Normal	7	14	2	2	2	3	1	3	1	Não	Não	
34,00	PSP	Fem	71,0	2,77	4	481,43	57,51	16,06	2,09	8,37	7,70	64,42						Distúrbio	Normal	8	13	1	2	1	2	2	3	2	Não	Sim	
35,00	PSP	Masc	65,2	6,00	5	441,31	68,00	15,76	1,54	6,49	10,23	66,42						Distúrbio	Normal	9	11	1	2	1	3	2	0	2	Não	Sim	
36,00	PSP	Masc	60,0	9,75	3	385,84	86,82	12,42	1,81	4,44	6,86	30,47						Qualidade ruim	Anormal	11	6	1	2	0	0	2	0	1	Não	Sim	
37,00	PSP	Fem	69,7	3,04	5	415,61	81,79	13,20	1,93	5,08	6,84	34,75						Qualidade ruim	Anormal	11	10	3	2	1	0	1	3	0	Não	Sim	
38,00	PSP	Masc	66,4	6,08	5	321,11	52,47	10,37	1,74	6,12	5,98	36,57						Distúrbio	Anormal	11	14	2	2	2	3	2	0	3	Não	Não	
39,00	PSP	Fem	51,0	5,08	5	392,44	93,45	12,62	2,86	4,20	4,41	18,52						Distúrbio	Anormal	12	17	3	3	1	2	2	3	3	Não	Não	
40,00	PSP	Fem	71,6	6,00	4	438,64	58,39	14,95	2,06	7,51	7,25	54,43						Distúrbio	Anormal	13	11	1	2	1	3	2	0	2	Não	Sim	
41,00	PSP	Masc	71,9	10,65	4	445,53	94,43	14,17	1,48	4,72	9,57	45,17						Qualidade ruim	Anormal	13	10	1	1	1	3	2	0	2	Não	Não	
42,00	PSP	Fem	74,7	8,03	5	505,60	87,89	13,75	2,04	5,75	6,74	38,76						Distúrbio	Anormal	11	13	2	2	2	3	2	0	2	Sim	Não	
43,00	PSP	Masc	75,6	10,21	5	495,09	69,70	16,94	2,82	7,10	6,01	42,66						Qualidade ruim	Anormal	11	9	1	1	1	1	2	0	3	Sim	Sim	
44,00	Controle	Masc	54,7		0	565,84	132,27	14,91	4,24	4,28	3,52	15,04						Qualidade boa	Normal	1	1	0	0	1	0	0	0	0	Não	Não	
45,00	Controle	Masc	63,2		0	555,13	121,55	15,56	4,43	4,57	3,51	16,04						Qualidade boa	Normal	1	3	1	1	0	0	1	0	0	Não	Não	
46,00	Controle	Fem	53,2		0	560,52	112,66	16,57	4,62	4,98	3,59	17,84						Qualidade boa	Normal	1	3	1	1	0	0	1	0	0	Não	Não	
47,00	Controle	Masc	50,1		0	602,24	163,29	16,73	3,61	3,69	4,63	17,09						Qualidade ruim	Normal	4	5	1	2	0	0	2	0	0	Não	Não	
48,00	Controle	Masc	50,2		0	551,15	132,18	16,69	3,48	4,17	4,80	20,00						Qualidade ruim	Normal	4	5	1	3	0	0	1	0	0	Não	Não	
49,00	Controle	Fem	55,9		0	574,64	135,99	16,73	3,46	4,23	4,84	20,43						Qualidade ruim	Normal	4	5	1	3	0	0	1	0	0	Não	Não	
50,00	Controle	Masc	54,9		0	559,17	183,91	15,95	3,13	3,04	5,10	15,49						Qualidade ruim	Normal	5	6	1	2	0	0	2	0	1	Não	Não	
51,00	Controle	Masc	52,0		0	496,81	198,99	13,81	4,44	2,50	3,11	7,77						Qualidade boa	Normal	5	2	0	1	0	1	0	0	0	Não	Não	
52,00	Controle	Masc	61,8		0	576,64	187,14	16,97	3,62	3,08	4,69	14,44						Qualidade ruim	Normal	5	4	1	1	1	0	1	0	0	Não	Não	
53,00	Controle	Fem	59,0		0	487,67	173,65	15,53	3,12	2,81	4,98	13,98						Qualidade boa	Normal	5	2	0	1	0	1	0	0	0	Não	Não	
54,00	Controle	Masc	56,7		0	481,45	128,12	14,59	4,01	3,76	3,64	13,67						Qualidade ruim	Normal	6	5	1	1	1	0	2	0	0	Não	Não	
55,00	Controle	Masc	54,2		0	579,64	179,96	16,82	3,48	3,22	4,83	15,57						Qualidade ruim	Normal	8	4	1	1	0	0	2	0	0	Não	Não	

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](#)