



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - UniCEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

ARTHUR DE MELO MONTEIRO BASTOS
ANA CLARA FERNANDES BELCHIOR

AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE TRANSTORNOS DE SONO E A
DOENÇA DE PARKINSON

BRASÍLIA
2019



ARTHUR DE MELO MONTEIRO BASTOS
ANA CLARA FERNANDES BELCHIOR

**AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE TRANSTORNOS DE SONO E A
DOENÇA DE PARKINSON**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Talyta Cortez Grippe

BRASÍLIA
2019

RESUMO

Introdução e objetivo: A doença de Parkinson (PD) é uma doença progressiva neurodegenerativa, caracterizada por alterações motoras (bradicinesia, tremores e rigidez) e não motoras. Dentre os sintomas não motores da PD, os distúrbios de sono ocorrem em mais de 96% dos pacientes, onde a presença desses quadros, associado a outros sintomas resultam em diminuição da qualidade de vida aumentando reações emocionais adversas, isolamento social e aumentando as dores. O objetivo do trabalho em questão é correlacionar os distúrbios do sono com o prognóstico e qualidade de vida dos pacientes com Doença de Parkinson.

Metodologia: A pesquisa é caracterizada como um estudo transversal, aplicado, documental, de caráter exploratório realizado em pacientes da Neurologia do Hospital de Base de Brasília (HBDF) portadores de Doença de Parkinson diagnosticados ou sob suspeita através da aplicação da Escala de qualidade do sono da Doença de Parkinson (PDSS), Escala de sonolência diurna de Epworth e Questionário do Transtorno Comportamental do Sono REM (TCREM). Os pacientes foram divididos em 2 grupos, denominados de controle e Doença de Parkinson, através de critérios de inclusão e exclusão pre estabelecidos. Realizou-se a aplicação dos questionários e análise dos resultados por meio de software R. Realizou-se a divisão dos pacientes com Parkinson em três grupos de acordo com o escore obtido no PDSS, usando como padrão as médias para tornas os grupos pareáveis entre si. Realizou-se ainda uma divisão com base naqueles que possuem ou não Transtorno Comportamental do Sono REM (TREM) e subdivisões dos pacientes de acordo com a pontuação no UPDRS parte III, em Tremor Dominante (TD), Instabilidade Postural e Alteração de Marcha (PIGD) e Indeterminado (Ind).

Resultados: Verificou-se ausência de correlação estatística entre os pacientes com e sem TCREM e entre os pacientes nos três grupos do PDSS no escore do UPDRS parte III, sugerindo pelo estudo, ausência de influência do TCREM e da qualidade do sono nos sintomas motores do Parkinson, dado que vai contra a literatura. Houve correlação significativa na comparação do TCREM com os grupos classificados de acordo com o escore do PDSS, demonstrando que aqueles que apresentam TCREM possuem pior qualidade do sono.

Considerações Finais: Os pacientes com Doença de Parkinson e TCREM possuem uma pior qualidade do sono, podendo estar relacionado a outros distúrbios de sono e outros sintomas não motores, alertando para o clínico a necessidade de buscar esse sintoma. Além disso, apesar de no estudo vigente não haver correlação entre TCREM e sintomas motores, uma amostra maior se torna necessária para a conclusão seja mais próxima da realidade.

Palavras-Chave: Doença de Parkinson. Transtorno Comportamental do Sono REM. Transtornos de Sono.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	2
METODOLOGIA.....	9
RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
CONSIDERAÇÕES FINAIS	17
REFERÊNCIAS	17
ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA	24

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (PD) é uma doença progressiva neurodegenerativa, caracterizada por alterações motoras (bradicinesia, tremores e rigidez) e não motoras. Os sintomas motores da PD são relacionados a perda de neurônios dopaminérgicos estriatais, apesar de a presença de sintomas não motores sugerir acometimento também em áreas não dopaminérgicas, (DEMEGAAD, 2017). Estudos indicam que sua fisiopatologia está diretamente relacionada a presença de alfa-sinucleína, um oligômero com característica citotóxica, gerando a formação de corpos de Lewy, que pode estar relacionada a citoproteção na PD, (WAKABAYASHI, 2007).

Dentre os sintomas não motores da PD, os distúrbios de sono ocorrem em mais de 96% dos pacientes e parece estar relacionado a uma combinação de mudanças neuroquímicas e neurodegenerativas em centros regulatórios do sono, (CHAUDHURI, 2002). Dentre os quadros mais comuns de alteração de sono em pacientes com PD estão: Transtorno Comportamental do Sono REM (TREM), Síndrome das Pernas Inquietas (RLS), insônia, noctúria, Apneia Obstrutiva do Sono (OSA) e desordem do movimento periódica dos membros (PLMS), (KUTSCHER, 2014). Estudos verificaram que a presença desses quadros, associado a outros sintomas não motores e aos sintomas motores conhecidos, resultam em diminuição da qualidade de vida do doente, aumentando reações emocionais adversas, isolamento social e aumentando as dores, (KARLSEN, 2000).

Na literatura são descritos diversos questionários e escalas, pelos quais é possível realizar uma análise da qualidade do sono e da presença de distúrbios de sono específicos em pacientes com PD. A Escala de Sono na Doença de Parkinson (PDSS) é uma escala analógica derivada de 15 sintomas comuns associada a distúrbios de sono em pacientes com PD. Os resultados da aplicação da escala em estudos mostraram-se significativamente diferentes nos portadores de Parkinson, se comparados aos controles, tendo alguns itens maior capacidade discriminatória entre os controles saudáveis e os portadores de Parkinson, (CHAUDHURI, 2002)

A Escala de Sono de Epworth (ESS) é baseada em oito questões atreladas a situações específicas, utilizada para avaliar a sonolência durante o dia. O sujeito deve classificar em uma escala de 0-3 a situação de acordo com a chance dele adormecer. A ESS tenta transcender o fato das pessoas terem rotinas diferentes, algumas facilitando e outras inibindo o sono durante o dia, (JONHS, 1991).

A *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) foi desenvolvida para avaliar a qualidade do sono por meio de um questionário padrão, que pode ser facilmente compreendido e respondido, diferenciando aqueles que “dormem bem” daqueles que “dormem mal”. É caracterizada pela avaliação da qualidade do sono em 1 mês, contribuindo para ser considerado um bom padrão de análise, (BUYSSE, 1989).

Mais especificamente, o questionário de *screening* para transtorno de comportamento do sono REM (RBDSQ) é utilizado para avaliar a presença de sintomas da clínica de pacientes com TREM de acordo com a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono. É composto de dez itens com pequenas perguntas que devem ser respondidas por “sim” ou “não”. Os itens 1 a 4 correspondem a frequência e conteúdo dos sonhos e sua relação com movimentos noturnos e comportamento. O item 5 faz referência a auto-agressão ou agressão ao parceiro durante o sono. O item 6 consiste de quatro subitens relacionados a comportamentos motores noturnos mais específicos. Os itens 7 e 8 estão relacionados a despertares noturnos, o item 9 a distúrbios do sono no geral e o 10 a presença de distúrbio neurológico, (STIASNY-KOLSTER, 2007).

OBJETIVO

O objetivo do trabalho em questão é correlacionar os distúrbios do sono com o prognóstico da Doença de Parkinson, mais especificamente avaliar a qualidade de sons dos pacientes com Doença de Parkinson; avaliar a presença de Transtorno do Sono REM em pacientes com Parkinson; e correlacionar alterações do Transtorno do sono REM com a qualidade de vida dos pacientes.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A doença de Parkinson (PD) possui uma importância inegável no cenário de saúde atual, considerada a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente, sua incidência varia de 10 - 18 por 100.000 pessoas por ano, com expectativa de crescimento em mais de 50% até o ano de 2030 (DORSEY et al., 2007). É uma doença mais prevalente em homens quando na faixa etária de 50 a 59, com uma proporção aproximada de 5:1 em relação às mulheres, sem preferência significativa por gênero nas outras faixas etárias (PRINGSHEIM, 2014). E, com aumento de incidência ao avançar da idade, chegando ao pico logo antes de 80 anos (HIRSCH, 2016). No Brasil, existem poucos estudos que avaliam prevalência da doença, o mais recente realizado em Bambuí, mostrou uma prevalência estimada de 3,3% (Barbosa, Prevalência da doença de Parkinson e outros tipos de parkinsonismo em idosos: estudo de Bambuí, 2005). O Ministério da Saúde estima que haja 200.000 mil pessoas apresentem a doença atualmente no Brasil (SAÚDE, 2014).

Atualmente, acredita-se que existem vários fatores envolvidos na etiologia da doença de Parkinson. Após estudo de metanálise foram descritos diversos fatores de risco. Entre esses inclui-se exposição a pesticidas, injúria cefálica prévia, habitação em ambiente rural, ocupação em agricultura e ingestão de água de poço como fatores associados com o aumento de chance em desenvolver a doença (NOYCE, et al., 2012). Além dos fatores ambientais, há a contribuição de fatores genéticos e metabólicos, compondo uma patogênese variada. Uma revisão recente descreveu 5 mutações autossômicas dominantes, 4 autossômicas recessivas e uma ligada ao X, com fenótipos correspondentes além de alguns outros genes em estudo como fatores de risco para desenvolver a doença. (FERREIRA, 2016) Assim, acredita-se que o fator genético possa estar mais envolvido que os 5 a 15% que inicialmente eram especulados serem atribuídos a essa etiologia (GASSER, 2001).

Especula-se que a neurodegeneração seja resultado de uma transmissão priônica da alfa-4-sinucleína seguindo os estágios evolutivos de Braak (VISANJI, 2013). As vias finais de patogênese da doença incluem disfunções na regulação da homeostase proteica, com alteração em vários pontos na cascata de produção, tráfego e lise dessas moléculas (KALIA, 2015). Além disso, a exploração de alterações secundárias a mutações genéticas, contribuiriam para esclarecer o papel

da disfunção sináptica dopaminérgica como potencialmente causadora da doença (KITADA, et al.,2010). Como via final dessas teorias estão os mecanismos inflamatórios e imunomediados nas células gliais na presença de neuromelanina (ARMANDO, et al., 2016) e o desbalanço oxidativo, secundário a abundância de cálcio intracelular, degradação da dopamina ou presença de carga excessiva de ferro na região (KALIA, 2015).

Quanto aos sintomas clínicos, inicialmente incluíam-se apenas os motores: bradicinesia, tremor de repouso, alteração postural e rigidez, que compunham os fatores chaves dos principais critérios diagnósticos, como o critério do banco de cérebros de Londres 4 Reino Unido (GIBB, 1988) e o critério diagnóstico do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (GELB, 1999). Os critérios do Banco de cérebro de Londres foram os mais usados em estudos para a definição clínica de doença de Parkinson. Recentemente, a sociedade Mundial de Movimentos anormais e Parkinson (MDS) definiu novos critérios para doença que incluem como fatores principais: (1) melhora bem definida após o uso de levodopa, (2) presença de discinesias associadas ao uso de levodopa, (3) tremor de repouso em pelo menos um membro e (4) presença de hiposmia ou desnervação cardíaca comprovada no exame de cintilografia com MIBG, associado a ausência de outros sinais definidos como critérios de exclusão (POSTUMA, 2015). Assim, destaca-se a pouca influência de métodos complementares no diagnóstico dessa doença, cujo método ouro *in vivo* mantem-se a avaliação clínica do especialista na área (POSTUMA, 2016)

Recentemente, foram publicados critérios de definição do Parkinson prodrômico para uso em pesquisa que englobam características que estão relacionadas com uma chance de 80% do indivíduo desenvolver Parkinson, baseado em estudos prospectivos. Foram incluídos distúrbio comportamental do sono REM (definido por polissonografia ou questionário), hiposmia, constipação, sonolência diurna excessiva, hipotensão sintomática, disfunção erétil grave, disfunção urinária e Depressão, (BERG ET AL, 2015). Apesar disso, os critérios atuais do Banco do Cérebro de Londres excluem esses sintomas do diagnóstico da PD, apesar de já serem conhecidos, como citado, por sua importância integral na doença.

Esses sintomas, são denominados sintomas não motores do Parkinson (NMS) e possuem importância clínica considerável na PD, (CHAUDHURI, 2006). Estes permaneceram por muito tempo sem foco no diagnóstico e tratamento desses pacientes. No entanto, a maioria dos pacientes com PD experienciam sintomas como depressão, ansiedade, distúrbios de sono, disfunções autonômicas e queixas sensitivas. De acordo com Barone et al, cerca de 98,6% dos pacientes com PD reportaram sintomas não motores em um estudo amplo colaborativo, em algum momento da doença, (BARONE, 2009). Dificuldades cognitivas também ocorrem e são associadas a complicações como necessidade de tratamento domiciliar com enfermeiro e aumento da mortalidade. Os NMS têm sido pouco reconhecidos, pouco tratados e são implicados em alterações funcionais em pacientes com PD, (CHAUDHURI, 2008). Além disso, o surgimento desses sintomas pode preceder o início dos sintomas motores, (SAVICA, 2010). Esse fenômeno é consistente com os estágios evolutivos de Braak na fisiopatologia da PD e está possivelmente relacionado a disseminação de depósitos de corpos de Lewy, incluindo para o sistema olfatório e outros autonômicos, além de núcleos não dopaminérgicos no processo da doença, (BRAAK, 2008).

Dentre as alterações não motoras, os distúrbios do sono e sonolência diurna afetada maioria dos pacientes com PD, e a prevalência deles aumentam com a duração da doença, tendo diferentes formas de apresentação (OLANOW, 2000). A sonolência diurna e “ataques do sono” podem ser diferenciadas de distúrbios do sono noturno. Os distúrbios de sono incluem insônia, que pode relacionada tanto a doença quanto as medicações e envolvem fragmentação do sono e, frequentemente, envolvem despertares prolongados, transtorno do sono REM (TREM), movimentos límbicos periódicos (PLMS), noctúria, apneia obstrutiva do sono (OSA) e síndrome das pernas inquietas (RLS) além de sonolência diurna excessiva (EDS) e dificuldade para acordar pela manhã, (CHAHINE, 2016). Na prática clínica, além do questionário de sintomas não motores (NMS Quest) e o NMSS, ferramentas mais específicas como o Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-1 e PDSS-2), e a Escala de sono de Epworth (ESS), estão disponíveis para investigação do sono a beira do leito, (CHAUDHURI, 2007).

Os pacientes geralmente se queixam de dificuldade de manter o sono, sendo essa a mais frequente encontrada. A insônia é o distúrbio que mais é encontrado nesses pacientes, onde o aumento de sintomas noturnos de rigidez, flutuações motoras e dor podem gerar interrupção do sono, (FACTOR, 1990). De particular importância é a relação entre insônia e alterações comportamentais como depressão, que tem sido diretamente correlacionados na população com PD (CHUNG, 2013).

Sonolência diurna excessiva é também frequentemente encontrada na PD, e pode ser comum como efeito adverso da terapia dopaminérgica (CHUNG, 2013). Diferenciar a verdadeira sonolência diurna de sensações de fadiga é importante, já que pode guiar uma decisão clínica para atividades diárias como dirigir, por exemplo, e a necessidade de investigação mais profunda de alterações de sono, (MEINDORFNER, 2005). Um *screening* realizado com a Escala de Sono de Epworth pode ser útil e rápido para a avaliação desse quadro.

A fragmentação do sono pode ser uma das mais comuns queixas dos pacientes com PD, onde em adição aos sintomas motores da doença e as medicações usadas, a noctúria é frequentemente implicada e deve ser sempre considerada nessa apresentação, (PORTER, 2008). De importância clínica, baixa eficácia do sono pode piora os escores de atenção e de função executora, (STAVITSKY, 2012).

A síndrome das pernas inquietas (RLS) é a mais frequentes desordem de movimento na população em geral, e tem uma incidência ainda mais alta na população com PD, com uma prevalência estimada de 12%, (BHALSING, 2013), estando relacionada possivelmente a disfunção dopaminérgica e de ferro. A relação entre a deficiência de ferro e a RLS é tão forte que os níveis de ferritina devem ser checados em todos os pacientes sintomáticos, com suplementação de ferro iniciada para pacientes com níveis menores que 50. A RLS é diretamente relacionada a PLMS, e juntas podem contribuir para insônia, fragmentação do sono e sonolência excessiva diurna. Os quatro critérios cardinais de RLS são (1) necessidade de movimentação das pernas (com ou sem sensações desconfortáveis), que (2) piora com a noite, (3) piora com o descanso, e (4) melhora com o movimento.

Posteriormente, um quinto critério foi adicionado que mostra que os quatro critérios cardinais não podem ser unicamente levados em consideração para sintomas de outras condições, (ALLEN, 2014). O fato de que tanto a PD como RLS podem ocorrer de forma simultânea e ambas usualmente apresentarem resultados favoráveis ao tratamento dopaminérgico levam a muitos pesquisadores explorarem características compartilhadas adicionais (MUNHOZ, 2019), além de gerar a dúvida se a RLS seriam um sinal precoce de neurodegeneração na PD, devido aos mecanismos fisiopatológicos similares aos da Doença de Parkinson (IWAKI, 2018).

Novos resultados importantes a serem analisados se baseiam em achados recentes de maior prevalência de dislipidemia em pacientes com PD e RLS, sugerindo uma correlação entre ambos. Atualmente, questiona-se se o substrato dopaminérgico da PD seria o principal fator na gênese dessa síndrome, implicando o tratamento dessa síndrome como fator protetor para o risco cardiovascular em pacientes com PD (SILVA, 2018). Outro estudo recente, indica que indivíduos com RLS e PD apresentaram grandes deficits na função cognitiva global, aparentemente não explicados pelo prejuízo na qualidade do sono (CEDERBERG, 2018)

Em relação a apneia obstrutiva do sono, existem ainda muitas controvérsias se a PD aumenta o risco ou não de seu aparecimento. Enquanto alguns sugeriram a associação entre esses dois, (CROSTA, 2017), outros estudos não encontraram aumento do risco, (TROTTI, 2010), e sugeriram que existe uma pequena diferença da OSA na PD e na população em geral, (NOMURA, 2013). Enquanto a hipótese da possibilidade da PD aumentar o risco de desenvolvimento de OSA permanece sem resolução, OSA é uma desordem comum na idade típica de apresentação que deve ser considerada em qualquer paciente que apresente fragmentação do sono e sonolência diurna excessiva. Apesar de ainda não estar claro se há prevalência da apneia obstrutiva do sono na PD é diferente do resto da população, deve-se estar claro que, se presente, esse distúrbio do sono pode trazer consequências, amplificando outros SNM da PD, em especial a redução do desempenho cognitivo global. (KAMINSKA, 2018)

Com o passar das duas últimas décadas, o transtorno do sono REM tem se tornado um proeminente pré-motor marcador de doença de Parkinson e é

atualmente reconhecido como pródromo de doenças neurodegenerativas associada com diminuição do processamento de alfa-sinucleína, (SCHENCK, 2013). Nas manifestações clínicas, muitos estudos já demonstraram associação entre TREM e curso mais severo da doença, (FERESHTEHNEJAD, 2015). Além disso, há um suporte da teoria de que sinais de TREM esta relacionado a estágios mais avançados de neurodegeneração, sugerindo que o TREM também é um possível marcador clínico da doença, (SIXEL-DORING, 2011). Estudos recentes demonstraram que PD inicial com TREM associado possuem um fenótipo diferente daqueles sem o transtorno, com maior prevalência de sintomas não motores, apesar de não ser possível identificar o impacto desse transtorno nesses sintomas, sendo necessário a realização de mais estudos, (ROLINSKY, 2014). O TREM, assim como outros distúrbios do sono, podem acarretar, em pacientes com PD, outros sintomas não motores como transtorno de controle impulsivo, depressão, e deficit cognitivo. (FANTINI, 2018)

Além disso, pesquisas recentes sugerem que o sono de ondas lentas (SWS), ou seja o sono profundo não rápido de movimentos oculares (NREM) também poderia desempenhar um papel na neurodegeneração de pacientes portadores de PD. A restrição do sono, ocasionada na maioria dos pacientes parkinsonianos, desacelera a formação da placa beta-amiloide, a qual diminui durante o sono e aumenta durante a vigília, especificamente após a interrupção do SWS. O SWS poderia, então, neutralizar o acúmulo de beta-amiloide e potencialmente de alfa-sinucleína pela redução de sua produção. Entretanto, a importância do SWS na PD ainda é pouco conhecida e estudada (SCHREINER, 2019).

Estudos atuais também buscam correlacionar sintomas de dor em pacientes com PD e distúrbios de sono. Estatisticamente, pesquisas mostram que a prevalência de dor em pacientes portadores de PD é de 61 a 81%, podendo ser exposta em diversas modalidades como músculo-esquelética, distonica e neuropatia radicular (BROEN, 2012). Alguns subtipos de dor tiveram efeito maior no sono do que outros, como: dor músculo-esquelética ou dor noturna (MARTINEZ-MARTIN, 2019).

Como verificado, os sintomas não motores se mostram atualmente como importantes na integralidade da PD, algo que só veio a ser identificado recentemente. Apesar disso alguns critérios diagnósticos não consideram esses sintomas para afirmação do quadro da doença. Por isso, muitos estudos atualmente visam demonstrar a importância desses sintomas na doença e a importância de buscar identificá-los para melhora da qualidade de vida desses pacientes, (BARONE, 2009). Dentre esses sintomas, os distúrbios de sono se apresentam de fundamental importância, tanto por afetar diretamente na qualidade de vida, (KARLSEN, 2000), dos pacientes, quanto por terem sido identificados recentemente importantes relações entre o desenvolvimento desses distúrbios, diagnóstico prodromico, gravidade da doença e prognóstico, além de acarretarem o desenvolvimento de outros SNM na PD. Apesar disso, essa é uma área que continua em investigação constante, necessitando de mais estudos para identificar mais precisamente os impactos destes na PD, melhorando a investigação desses sintomas pelos profissionais de saúde e o tratamento precoce dos mesmos.

METODOLOGIA

A pesquisa é caracterizada como um estudo transversal, aplicado, documental, de caráter exploratório realizado em pacientes da Neurologia do Hospital de Base de Brasília (HBDF) portadores de Doença de Parkinson diagnosticados ou sob suspeita, por 2 estudantes de Medicina do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) sob supervisão médica.

A pesquisa foi realizada em quatro fases distintas. Inicialmente, realizado a submissão do trabalho para o Comitê de Ética, que por conta de atrasos recorrentes veio a ser aprovado em maio de 2019, com comprovante de aprovação em Anexo A. Após a aprovação realizou-se a busca de dados, com entrevistas com pacientes controles e com Doença de Parkinson através das seguintes escalas: Escala de Sono na Doença de Parkinson (PDSS), Escala de Sono de Epworth, e o Questionário para Transtorno Comportamental do sono REM (TCREMQ); além da aplicação prévia do MOCA, UPDRS e Hohn Yahr por um neurologista especialista em distúrbios do movimento em todos os pacientes analisados para avaliação da gravidade da doença de Parkinson e da cognição. A escala *Pittsburgh Sleep Quality*

Index descrita inicialmente no projeto não foi aplicada por conta da demora de sua aplicação e dificuldade na aquisição dos dados, já que muitos pacientes não encontravam tanto tempo disponível. Todas as escalas já haviam sido previamente traduzidas para o português e validadas. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com os critérios abaixo:

Grupo controle

O grupo controle foi composto por pacientes com doença de Parkinson, pareados por sexo e idade.

- Critérios de inclusão: 1) Capacidade de ler e compreender o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Critérios de exclusão: 1) Comorbidades neurológicas.

Grupo com Parkinson

- Critério de inclusão: 1) Diagnóstico pro meio dos critérios do Banco de Cérebro de Londres (Referenciar) e 2) capacidade de ler e compreender o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Critérios de exclusão: 1) Síndromes parkinsonianas atípicas, sejam elas degenerativas (p.ex, paralisia supranuclear progressiva, parkinsonismo vascular, atrofia de múltiplos sistemas), metabólicas (p.ex, doença de Wilson) ou devido ao uso de medicamentos (neurolépticos, metoclopramida, flunarizina, etc); 2) Qualquer outra condição médica ou psiquiátrica que, na avaliação médica do pesquisador, possa impossibilitar a participação no estudo; 3) Ressonância de encéfalo anterior mostrando doença cerebrovascular, neoplasias, ou outra doença neurológica significativa que possa influenciar os resultados do estudo.

Cada um dos participantes da pesquisa foi designado para a coleta dois dias na semana, para aplicação dos quatro formulários em uma média de 2 pacientes por dia, com duração da coleta de cada paciente estipulado para no máximo 60

minutos. A coleta ocorreu nos períodos de maio a julho no Hospital de Base do Distrito Federal (DF) e no Instituto de Biologia da Universidade de Brasília.

A segunda fase foi a da análise/comparação realizada comparando os resultados obtidos nos questionários ou escores com as características clínicas do paciente, avaliando-se a presença de sintomas relacionados a distúrbios do sono, sua frequência e intensidade, gerando uma avaliação completa do impacto desses distúrbios nas características da doença e na qualidade de vida dos pacientes com PD. O processo foi seguido pela terceira fase, caracterizada pela interpretação desses resultados, que serão demonstrados sob a forma quantitativa por meio de análise estatística pelo software R.

A partir dos resultados obtidos e sua interpretação, iniciamos a quarta fase, onde verificamos os dados com associações relevantes. A partir de nossa amostra total, em uma das comparações, realizamos uma divisão dos pacientes em três grupos tendo como base o escore total do PDSS. O primeiro grupo possui escore entre 146,6 e 124,6; o segundo grupo entre 124,6 e 107,9; e o terceiro grupo entre 107,9 e 45,7. Nessa escala quanto menor a pontuação, menos a qualidade do sono do paciente. A partir disso, foi realizada a comparação.

Realizamos a divisão também com base da presença ou não de Transtorno Comportamental do Sono REM baseando-se em uma pontuação maior que 4 pontos no TCREMQ, realizando-se assim a comparação com os índices do PDSS. Além disso, nessa comparação foram realizados a divisão dos pacientes em três grupos: Tremor dominante (TD); Instabilidade Postural e Alteração de Marcha (PIGD) e Indeterminado (IND) com na escala UPDRS parte III, a partir do índice de Stebbins (STEBBINS, 2013).

Descrição das escalas aplicadas:

Avaliação Cognitiva de Montreal (MOCA)

A avaliação Cognitiva de Montreal (MOCA) é um instrumento desenvolvido para rastreio de deficiência cognitiva leve, acessando os domínios de atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, cálculo, orientação,

habilidade viso-construtivas. A partir das respostas é obtido um escore com o máximo de 32 pontos, sendo 26 pontos considerado a média. No final do cálculo deve-se adicionar 1 ponto para o indivíduo que possui 12 anos de escolaridade ou menos.

Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS)

A Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS) tem quatro partes: Parte 1 (aspectos não motores da vida diária), Parte II (aspectos motores da vida diária), Parte III (avaliação motora) e Parte IV (complicações motoras). A maioria das perguntas apresenta opções a serem preenchidas pelo avaliador ou pelo próprio paciente de acordo com a parte da escala, variando de 0 (normal) a 4 (grave). A parte IA e III deve ser preenchida pelo avaliador; a parte IB e II pelo paciente. A parte IV possui questões a serem respondidas por ambos.

Escala de Sono na Doença de Parkinson (PDSS)

A Escala de Sono na Doença de Parkinson (PDSS) é uma escala analógica associada a 15 sintomas comuns em pacientes com distúrbios de sono na PD. Após a aplicação será gerado um escore que pode variar de 0 a 32 pontos, onde quanto maior a pontuação, maior a presença de alterações no sono do paciente.

Escala de Sono de Epworth

A Escala de Sono de Epworth é caracterizada pela presença de 8 perguntas associadas a situações cotidianas em que o paciente pode se apresentar sonolento ou chegar a adormecer. Deve-se aplicar uma nota de 0 a 3 para cada situação de acordo com a chance de adormecer. Quanto maior a nota do escore, maior a sonolência diurna do analisado, refletindo possíveis alterações no sono.

Questionário de Transtorno Comportamental de Sono REM

O questionário para Transtorno Comportamental do Sono REM é composto de 10 itens composto por pequenas perguntas que podem ser respondidas por “sim” ou “não”. Os itens 1 a 4 correspondem a frequência e conteúdo dos sonhos e sua

relação com movimentos noturnos e comportamento. O item 5 faz referência a auto-agressão ou agressão ao parceiro durante o sono. O item 6 consiste de quatro subitens relacionados a comportamentos motores noturnos mais específicos. Os itens 7 e 8 estão relacionados a despertares noturnos, o item 9 a distúrbios do sono no geral e o 10 a presença de distúrbio neurológico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados apresentados por meio dessa pesquisa são preliminares, tendo em vista a continuação do projeto em mais 1 ano vigente, de modo que com o aumento da amostra, possam haver algumas diferenças ainda não observadas por meio desta até o momento atual.

Tabela 1- Dados descritivos dos dois grupos

	Parkinson (Média +/- DP)	Controles (Média +/- DP)	Valor de p
Idade	62,18 +/- 4,07	64,5 +/- 5,82	0,781
Gênero	M: 57,1% F:42,9%	M: 50% F:50%	0,955
Tcsrem q	5,6 +/- 1,07	1,6 +/- 2,07	0,010*
Tcsrem q (classificação)	Sim: 70% Não:30%	Sim: 20% Não: 80%	0,063
PDSS	102,6 +/- 9,66	126,0 +/- 10,07	0,011*
MOCA	23 +/- 2,13	26,5 +/- 1,29	0,109

DP: Doença de Parkinson; Tcsrem q: Questionário de Transtorno Comportamental do sono REM; PDSS: Escala de Sono da Doença de Parkinson; MOCA: Avaliação Cognitiva de Montreal

A comparação realizada entre pacientes com Parkinson e controles mostrou que os grupos são paráveis em relação aos quesitos idade e gênero, demonstrando pouca variação. Quando comparados em relação ao valor obtido no escore total do TCSREMQ (Questionário do Transtorno Comportamental do Sono REM), verificou-se diferenças estatisticamente relevantes de acordo com o valor de p, indicando possível relação entre a prevalência desse transtorno e a Doença de Parkinson (TABELA 1). Na literatura está bem consolidada a relação entre o TCREM e a PD,

estando presente em cerca de 1/3 dos pacientes, relacionado aos sintomas motores em cerca de 40% dos pacientes (OLSON, 2000). Além disso, estudos tem relacionado o TCREM como marcador do início da PD, com evolução ao longo da doença, possivelmente associado ao aumento dos corpos de Lewy nesses pacientes (SIXEL-DÖRING, 2016).

Quando comparados os grupos em relação ao escore obtido no PDSS, verificou-se menor pontuação naqueles pacientes com PD, sendo o resultado significativo, indicando que a qualidade do sono está relacionada a PD em comparação com controles. A literatura demonstra uma alta prevalência de sintomas não motores dos pacientes com PD, dentre eles os distúrbios de sono, presentes em cerca de 88% pacientes (FACTOR, 1990), sendo verificado em nosso estudo através da diferença da pontuação na PDSS. Estudos demonstraram que pacientes com distúrbios de sono apresentam menores escores na PDSS associado a uma pior qualidade de vida, além de mais aspectos motores e não motores da doença, devendo ter a total atenção do profissional de saúde na busca da resolução (SACARAVILLI, 2003).

Não foi observado correlação relevante entre o escore obtido a partir do MOCA quando comparados os dois grupos, devendo -se buscar verificar se há mudanças com o aumento da amostra.

A partir da divisão da amostra de pacientes (n) com Doença de Parkinson em dois grupos caracterizados como aqueles com TCREM (PD+TCREM+) e aqueles sem TCREM (PD+REM-), sem diferenças estatisticamente significativas nos quesitos gênero, idade, escolaridade demonstrados através do "valor de p", verificou-se ausência de alterações estatisticamente relevantes entre os valores encontrados na UPDRS parte III na comparação entre os grupos (TABELA 2). A literatura no entanto, apresenta-se bem consolidada em relação a esses fatores, demonstrando uma importante relação entre a presença do TCREM e presença de sintomas motores mais graves nesses pacientes (SUZUKI, 2017). Esse conflito em relação a literatura pode estar relacionado a uma pequena amostra, podendo ser encontrado resultados diferentes com a continuação da pesquisa.

Na comparação realizada por meio da escala PDSS, que avalia a qualidade do sono, podemos perceber uma alteração significativa nos valores, com importante relevância estatística (TABELA 2). Esse dado está em consonância com aqueles publicados em outros estudos, onde pacientes com TCREM apresentam uma pior qualidade do sono naqueles com Doença de Parkinson, podendo inclusive apresentar outras alterações, como maior tendência a depressão, ansiedade e até mesmo outros sintomas não motores.

Por meio da metodologia descrita para subdivisão da Doença de Parkinson em PIGD, TD e Indeterminado utilizando a MDS-UPDRS, verificamos que, pelo valor de p , não houve alteração estatisticamente relevante dentre os grupos, demonstrando que o TCREM em nossa amostra não está relacionado a prevalência dos subtipos da doença de Parkinson. Essa categorização dos subtipos motores da DP é importante pois pode prever a progressão da doença. Vários estudos demonstraram que pacientes como subtipo PIGD apresentaram rápida progressão da doença, mais distúrbios motores e menor resposta a levodopa e a estimulação cerebral profunda (ECP) em comparação com aqueles com TD (JANKOVIC, 2001). Foi demonstrado ainda que esses pacientes com PIGD possuem mais alteração postural e maior risco de queda.

No que se refere a subdivisão desses pacientes em comparação com distúrbios do sono há algumas divergências na literatura. Verificou-se por meio de estudo com 436 pacientes com PD subdivididos de acordo com os mesmos critérios citados em PIGD e TD, encontrou maiores escores no PDSS e ESS em paciente com PIGD. Demonstrou ausência de alteração estatisticamente relevante entre os três grupos de acordo com o TCSREMQ, (SUZUKI, 2017). Este estudo está em consonância com outro, que verificou ausência de correlação entre o TCREM e os subtipos da doença de Parkinson (AYGUN, 2014).

Tabela 2 - Comparação de pacientes com e sem TCREM

D= Doença de Parkinson; TCREM: Transtorno Comportamental do Sono REM; PDSS: Escala de Sono da Doença de Parkinson; MDS-UPDRS: Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; PIGD: Instabilidade Postural e Distúrbio de Marcha; TD: Tremor dominante; Ind: Indeterminado;

Aspectos Clínicos	PD+TCREM+	PD+TCREM-	Valor de p
<i>n</i>	21	9	
Gênero (%)	H: 47.4% M: 52.6%	H: 66.7% M: 33.3%	p=0.339
idade (y)	62.28±4.85	52.0±7.01	p=0.003
Escolaridade (y)	15.38±3.5	15.75±4.04	p=0.902
MDS-UPDRS parte III	27.06±5.44	23.25±9.6	p=0.412
Subtipo Motor de DP (%)	FIGD: 40% TD: 40% Ind.: 20%	FIGD: 37.5% TD: 50% Ind.: 12.5%	p=0.651
PDSS	95.2±11.62	124.15±16.81	p=0.004

Quando realizado uma comparação do escore do PDSS, os pacientes com Parkinson foram divididos em três de acordo com o escore obtido na escala, na tentativa de tornar a amostra mais pareável possível em relação ao tamanho, idade, gênero e escolaridade. Os grupos são: Escore de PDSS entre 146,6 e 124,6; Escore de PDSS entre 124,6 e 107,9; e Escore do PDSS entre 107,9 e 45,7, sendo que quanto menor a pontuação menor a qualidade do sono. Foram comparados com a pontuação obtida no MDS-UPDRS parte III, verificando-se ausência de correlação estatística entre os grupos (TABELA 3). Isso demonstra que a qualidade do sono como um fator independente, apesar de diretamente relacionada ao TCREM, como demonstrado, e a outros distúrbios de sono não influencia na gravidade de sintomas motores da Doença de Parkinson.

Tabela 3- Comparação entre pacientes com diferentes escores de PDSS

Aspectos Clínicos	PDSS ESCORE (146,6 - 124,6)	PDSS ESCORE (124,6 - 107,9)	PDSS ESCORE (107,9 - 45,7)	Valor de p
<i>n</i>	17	15	16	
Gênero (%)	M: 70% F: 30%	M: 45.5% F: 54.5%	M: 42.9% F: 57.1%	p=0.377
idade (y, média ± 1.96*SE)	59±5.67	63.27±5.63	63.81±5.41	p=0.360
Escolaridade (y)	14.86±2.43	17±6.39	12.64±4.46	p=0.320
MDS-UPDRS parte III (média ± 1.96*SE)	22.33±14.13	23.2±8.16	28.72±6.9	p=0.430

SE= Erro padrão; PD: Doença de Parkinson; MDS-UPDRS: Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; PDSS: Escala de Sono da Doença de Parkinson.

Não foram observadas correlações estatisticamente relevantes em relação a Escala de Sonolência Diurna de Epworth, e por esse motivo esse teste não foi incluso na parte de resultados do presente trabalho.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos verificar a partir dos dados preliminares obtidos, que na nossa amostra foram verificados uma relação entre esses transtornos de sono e os sintomas motores da Doença de Parkinson, podendo este fator estar atrelado a uma pequena amostra. Ainda, considerando esse aspecto não houve correlação entre o TCREM e os subtipos da Doença de Parkinson, já demonstrado em alguns estudos e devendo ser melhor estudado a partir de métodos mais fidedignos associado a um melhor consenso a respeito dessa classificação.

A qualidade do sono parece estar diretamente relacionada com o TCREM, apesar de não parecer influenciar também os aspectos motores da doença. Há de se analisar de forma mais aprofundada essa relação para que hajam resultados mais conclusivos com uma amostra com maior número de pacientes. Além disso, é importante não apenas a pesquisa dos sintomas motores da doença, mas também de outros sintomas não motores que podem ser consequência de uma má qualidade do sono, influenciando indiretamente a piora da PD

REFERÊNCIAS

1. ALLEN RP, Garcia-Borreguero D, Ondo W, Walters A, Winkelman J, Zucconi M, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014;15(8):860-73
2. ARMANDO, D et al. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmun Rev.* 2016;15(10):1005-11 AYGUN, Dursun et al. Clinical REM sleep behavior disorder and motor subtypes in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. *Clinical neurology and neurosurgery*, v. 119, p. 54-58, 2014.
3. AYGUN, Dursun et al. Clinical REM sleep behavior disorder and motor subtypes in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. *Clinical neurology and neurosurgery*, v. 119, p. 54-58, 2014.

4. BARBOSA, M. et al. Prevalence and clinical classification of tremor in elderlySSa community based survey in Brazil. *Mov Disord.* 2013, 28(5): 640-646.
5. BARONE P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinsons disease. *Mov Disord.* 2009;24:1641-9.
6. BERG, D., Grote, C., Rausch, W., Maurer, M., Wesemann, W., Riederer, P., & Becker, G. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Bio.* 1999; 25:901904.
7. BERG, D. et al. MDS research criteria for prodromal Parkinsons disease. *Mov. Disord.* 2015; 30:16001611.
8. BHALSING K, Suresh K, Muthane UB, Pal PK. Prevalence and profile of Restless Legs Syndrome in Parkinsons disease and other neurodegenerative disorders: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(4):42630.
9. BRAAK H, Rub U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RA. Cognitive status correlates with neuropathologic stage inParkinson disease. *Neurology.* 2005;64:1404-10.
10. BROEN, M. P., Braaksma, M. M., Patijn, J., & Weber, W. E. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Movement Disorders*, 27(4), 480-484 (2012).
11. BUYSSE, DJ. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.
12. CEDEBERG, K. L., Birchall, E., Belotserkovkaya, N., Memon, R., Motl, R. W., & Amara, A. W. 0670 Does Restless Legs Syndrome Impact Cognitive Function via Sleep Quality in Adults with Parkinson's Disease?. *Sleep*, 41, A248 (2018).
13. CHAHINE, L. M., Amara, A. W., & Videnovic, A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinsons disease from 2005 to 2015. *Sleep Med Rev.* 2017;35:33-50.
14. CHAUDHURI, K. R. et al. The Parkinsons disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinsons disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73,(6):629-635.

15. CHAUDHURI, K.R; Helay, D.G.; Schapira, A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurol* 2006; 5 (3): 235-245.
16. CHADHURI, K. R., Martinez-Martin, P., Brown, R. G., Sethi, K., Stocchi, F., Odin, P., et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord.* 2007; 22;19011911.
17. CHAUDHURI, K. R, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol.* 2008;255(Suppl 5):33-8.
18. CHUNG S, Bohnen NI, Albin RL, Frey KA, Müller ML, Chervin RD. Insomnia and sleepiness in Parkinson disease: associations with symptoms and comorbidities. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(11):11317.
19. CROSTA, F; Desideri G; Marini, C. Obstructive sleep apnea syndrome in Parkinson's disease and other parkinsonisms. *Functional neurol* 2017; 32 (3):137.
20. DORSEY, E., Constantinescu, R., Thompson, J., Biglan, K., Holloway, R., Kieburtz, K., Tanner, C. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 5(68):384S-386.
21. FACTOR SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner 8. WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1990;5(4):2805.
22. FERESHTEHNEJAD, Seyed-Mohammad et al. New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression: a prospective cohort comparison with other phenotypes. *JAMA neurol* 2015; 72(8):863-873.
23. FERREIRA, M., & Massano, J. (2016). An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. *Acta Neurol Scand* 2012., pp. 1S12.
24. GASSER, T. Genetics of Parkinson's disease. *Journal of Neurology.* 2001;248; 833-840.
25. GELB, D., Oliver, E., & Gilman, S.. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Archives of Neurology.* 1999; 56(1);33S-39.
26. GIBB, W., & Lees, A. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal Neurol, Neurosur Psychiatry.* 1988;51(6): 745S-752.

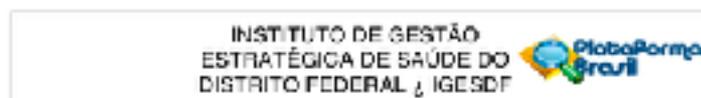
27. HIRSCH, L., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T., & Pringsheim, T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;46:292-300.
28. HUGHES, Roderick C. Parkinson's Disease and its Management. *BMJ: British Medical Journal*. 1994; 308 (6923):281. JOHNS, Murray W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14 (6): 540-545.
29. IWAKI, H., Hughes, K. C., Gao, X., Schwarzschild, M. A., & Ascherio, A. The association between restless legs syndrome and premotor symptoms of Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 394, 41-44 (2018).
30. JANKOVIC, Joseph; KAPADIA, Asha S. Functional decline in Parkinson disease. *Archives of neurology*, v. 58, n. 10, p. 1611-1615, 2001.
31. JOZWIAK N et al. REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sleep*. 2017;40(8). KALIA, L., & Lang, A. Parkinson's disease. *Lancet* 2015;386:896-912.
32. KAMINSKA, M., Mery, V. P., Lafontaine, A. L., Robinson, A., Benedetti, A., Gros, P., & Kimoff, R. J. Change in cognition and other non-motor symptoms with obstructive sleep apnea treatment in Parkinson disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 14(05), 819-828 (2018).
33. KARLSEN, Karen H. et al. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Journal Neurol, Neurosur & Psychiatry* 2000;69(5):584-589.
34. KAY, D. B., Tanner, J. J., & Bowers, D. Sleep disturbances and depression severity in patients with Parkinson's disease. *Brain and behavior*, 8(6), e00967 (2018).
35. KITADA, T., Pisani, A., Porter, D., Yamaguchi, H., Tschertter, A., Martella, G., Shen, J.. Impaired dopamine release and synaptic plasticity in the striatum of PINK1-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2017; 107(27);11441S-11446.
36. KUTSCHER, S.J et al. Sleep dysfunction and its management in Parkinson's disease. *Current treatment options in neurology* 2014;16(8);304.

37. LORENZI, C. H., Schneider, B. B., Seidel, C. E. F., Salomé, I., Gianini, V. C. M., Pessoa, R. R., ... & Witt, M. C. Z. Restless legs syndrome in Parkinson's disease and increased cardiovascular risk. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 76(11), 731-735 (2018).
38. MARTINEZ-MARTIN, P., Rizos, A. M., Wetmore, J. B., Antonini, A., Odin, P., Pal, S., ... & Kessel, B. Relationship of Nocturnal Sleep Dysfunction and Pain Subtypes in Parkinson's Disease. *Movement disorders clinical practice*, 6(1), 57-64 (2019).
39. MARTINS, Pedro Miguel Carvalho. Alterações do sono na Doença de Parkinson. 2011.
40. MEINDORFNER C, Korner Y, Moller JC, Stiasny-Kolster K, Oertel WH, Kruger HP. Driving in Parkinsons disease: mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel. *Mov Disord*. 2005;20(7):832842.
41. MELES, S. K., Renken, R. J., Janzen, A., Vadasz, D., Pagani, M., Arnaldi, D., ... & Oertel, W. H.. The metabolic pattern of idiopathic REM sleep behavior disorder reflects early-stage Parkinson disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 59(9), 1437-1444 (2018).
42. MUNHOZ, R. P., Constantino, M. C., & Silveira-Moriyama, L. The Parkinson's disease and restless legs syndrome/Willis-Ekbom disorder link: evidences, biases and clinical relevance. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 77(1), 47-54 (2019).
43. NAVARRO-PETERNELLA, Fabiana Magalhães; MARCON, Sonia Silva. Qualidade de vida de indivíduos com Parkinson e sua relação com tempo de evolução e gravidade da doença. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2012;20(2); 384-391.
44. NOMURA T, Inoue Y, Kobayashi M, Namba K, Nakashima K. Characteristics of obstructive sleep apnea in patients with Parkinsons disease. *J Neurol Sci*. 2013; 327(1-2):2224.
45. NOYCE, A et al. Analysis of Early Nonmotor Features and Risk Factors for Parkinson Disease. *Annals of Neurol*. 2102;72:893-8901.
46. OLSON, Eric J.; BOEVE, Bradley F.; SILBER, Michael H. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*, v. 123, n. 2, p. 331-339, 2000.

47. PORTER B, Macfarlane R, Walker R. The frequency and nature of sleep disorders in a community-based population of patients with Parkinsons disease. *Eur J Neurol*. 2008;15(1):504.
48. POSTUMA, R. et al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinsons Disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-S1599.
49. POSTUMA, R. et al. The new definition and diagnostic criteria of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2016; 15(6);546S-548.
50. PRINGSHEIM, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T. The Prevalence of Parkinsons Disease: A Systematic Review and Metaanalysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583S-1590.
51. ROLINSKI, Michal et al. REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;306:104.
52. SAVICA, R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol*. 2010;67:798-801.
53. SCARAVILLI, T. et al. Health-related quality of life and sleep disorders in Parkinsons disease. *Neurol Sciences*. 2003;24(3):209-210.
54. SCHREINER, S. J., Imbach, L. L., Werth, E., Poryazova, R., Baumann-Vogel, H., Valko, P. O., ... & Baumann, C. R. Slow-wave sleep and motor progression in Parkinson disease. *Annals of neurology* (2019).
55. SEPPI, K., Ray Chaudhuri, K., Coelho, M., Fox, S. H., Katzenschlager, R., Perez Lloret, S., ... & Hametner, E. M. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Movement Disorders*, 34(2), 180-198 (2019).
56. SIXEL-DÖRING, Friederike et al. The evolution of REM sleep behavior disorder in early Parkinson disease. *Sleep*, v. 39, n. 9, p. 1737-1742, 2016.
57. SIXEL-DÖRING, Friederike et al. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*. 2011; 77(11):1048-1054.
58. STAVITSKY K, Nearing S, Bogdanova Y, McNamara P, Cronin-Golomb A. The impact of sleep quality on cognitive functioning in Parkinsons disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012;18(1):10817.

59. STEBBINS, Glenn T. et al. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Movement Disorders*, v. 28, n. 5, p. 668-670, 2013.
60. STIASNY-KOLSTER, Karin et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire a new diagnostic instrument. *Mov disord.* 2017;22(16):2386-2393.
61. SUZUKI, Keisuke et al. Impact of sleep-related symptoms on clinical motor subtypes and disability in Parkinson's disease: a multicentre cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;316:136.
62. TROTTI LM, Bliwise DL. No increased risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(13):2246-2249.
63. WAKABAYASHI, Koichi et al. The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degradation of α -synuclein aggregates. *Neuropathology*. 2007;27(5):494-506.
64. YAO, C., Fereshtehnejad, S. M., Dawson, B. K., Pelletier, A., Gan-Or, Z., Gagnon, J. F., ... & Postuma, R. B. Longstanding disease-free survival in idiopathic REM sleep behavior disorder: Is neurodegeneration inevitable?. *Parkinsonism & related disorders*, 54, 99-102 (2018).

ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA



Continuação do Form. 1.007/202

Objetivo da Pesquisa

Objetivo Primário: Caracterizar os sintomas não motores de uma população de pacientes com Doença de Parkinson. **Objetivos Secundários:** 1- Conhecer a prevalência e o perfil dos pacientes com sintomas e depressão diagnosticados com Doença de Parkinson; 2- Correlacionar as características do sono com o diagnóstico da Doença de Parkinson; 3- Avaliar a escala de transtorno de controle do impulso (ICUP-15); 2013 JG no Brasil.

Análise dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não que a pesquisa envolva entrevista com pacientes e suas acompanhantes, foi feito de consentimento livre de alguma pergunta feita durante o processo, o que será abordado no termo de consentimento livre e esclarecido a ser assinado por os pacientes. **Benefícios:** Individualmente, há o benefício de se diagnosticar transtornos concomitantes ou relacionados à doença de Parkinson, possibilitando seu tratamento, assim como de se detectar tratamentos incorretos da doença, ou seu agravamento. Os benefícios coletivos relacionam-se à busca de relações entre depressão e ansiedade e a evolução, gravidade e prognóstico da doença de Parkinson. Outros benefícios relacionam-se à busca de relações entre surgimento de transtornos do sono e a evolução, gravidade e prognóstico da Doença de Parkinson. Isso possibilita não apenas uma melhoria na qualidade de vida desses pacientes, mas também a possibilidade de implementação de um tratamento precoce. Adicionalmente, os resultados deste trabalho podem ajudar na construção do conhecimento acerca da prevalência e perfil do paciente com Doença de Parkinson e transtorno de humor e do sono, colaborando com a equipe de saúde e com a própria família sobre as fragilidades que esses pacientes podem assumir. Assim, se pode oferecer estratégias diretas e adequadas adequadas a essas fragilidades. Permite a validação de uma escala de impulsividade para o diagnóstico dos transtornos de controle do impulso, facilitando seu diagnóstico e, por consequência, seu tratamento em mais pacientes no Brasil. Não houve a aplicação dessa escala para ser útil em pesquisas brasileiras relacionadas a esses transtornos, o que permite aumentar o conhecimento sobre sua prevalência e características em outros contextos locais.

Desenhos e Considerações sobre a Pesquisa:

O desenho do estudo, a metodologia proposta, as técnicas de inclusão e exclusão, o tratamento estatístico, as escalas propostas, a concordância entre os avaliadores estão detalhadas.

Considerações sobre os Termos de Apresentação Obrigatória:

Apresentamos todos os termos.

Recomendações:

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (IGESDF) ressalta a necessidade do desenvolvimento da pesquisa, de acordo com o protocolo avaliado e aprovado, bem como, a criação do diário de bordo eletrônico quanto aos itens XI e XII da Resolução nº 466/12 do CNS, considerando a responsabilidade do pesquisador no desenvolvimento do projeto:

RI.1 – A responsabilidade do pesquisador é indelével e individual e compreende os aspectos éticos e legais.

RI.2 – Cabe ao pesquisador:

(...)

d) manter em dia o projeto com seu responsável;

di) elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais;

ei) apresentar dados atualizados do CEP ou do CENEPI a qualquer momento;

ej) manter em dia os dados da pesquisa em arquivo eletrônico digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

ek) apresentar os resultados da pesquisa com participação, com os devidos créditos, nos periódicos, associações e congressos científicos integrantes do projeto; e

el) justificar funcionalmente, perante o CEP ou o CENEPI, interrupção do projeto de não publicação dos resultados.

Observações:

1) O pesquisador deverá preencher uma cópia deste parecer à Diretoria de Ensino e Pesquisa (DEP) do IGESDF e uma cópia para ser encaminhada a pesquisa.

2) Qualquer alteração no projeto aprovado, como cronograma, alteração de título, inclusão de pesquisadores associados e etc, deverá ser justificada ao CEP/IGESDF através de e-mail, conforme modelo disposto na Internet em: site do IGESDF, via Plataforma Brasil;

3) Os relatórios parciais deverão ser encaminhados a esta comissão, após aprovação do processo;

4) Protocolos aprovados com cronograma menor que seis meses devem encerrar-se sempre.

relatório final;

5) O pesquisador responsável deverá encaminhar o relatório final por meio de notificação de evento, via Plataforma Brasil, em até 90 dias após o término da pesquisa.

Condições de Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado. O pesquisador encaminhou a pendência em 17/10/20 pelo CEP/UFPA do CERAD/SOP.

Pendências: No projeto de informações básicas (arquivo : PR_INFORMACOES_BASICAS_DO_PRODUTO_1520162.pdf), o pesquisador afirma que não há dispênsa do TCLE. No entanto, o TCLE é apresentado pelo pesquisador atendendo a necessidade do projeto. Marca "não" a pergunta "Houve dispensa do TCLE?" na plataforma Brasil - gerando novo prazo de informações básicas para adequação. Resposta da pendência: Como o projeto base já foi aprovado pelo CEP da instituição proponente - UNICEUB, não há como alterar esse item. Infelizmente este item foi inadvertidamente marcado por um dos membros. Porém, reiteramos que não utilizamos TCLE como anexo.

Considerações Finais e veredito do CEP:

O colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (CEP/IGESOP), de acordo com as orientações fornecidas pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) na resolução de 455/2012 e na mesma operacional (01/2013), deliberou pela **"APROVAÇÃO"** do presente protocolo de pesquisa.

O pesquisador deve seguir disposto em recomendações e demais aspectos éticos vigentes, enviando relatório parcial semestral e final sucinto quando da conclusão do projeto, por meio de notificação, via Plataforma Brasil. RNM 8830. Caso seguir o processo 5594 2016/1335 é aprovado.

Qualquer alteração que seja feita, inclusive se houver necessidade de interrupção da pesquisa, também deve ser imediatamente comunicada ao CEP/IGESOP, via Plataforma Brasil.