

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto**

Tiago Felipe Vasconcelos Gonçalves

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO, SONO, SONOLÊNCIA DIURNA E  
TRANSTORNOS DO SONO EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL  
AMIOTRÓFICA DO TIPO 8 EM COMPARAÇÃO À FORMA ESPORÁDICA E  
CONTROLES SAUDÁVEIS**

Belo Horizonte

2022

Tiago Felipe Vasconcelos Gonçalves

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO, SONO, SONOLÊNCIA DIURNA E  
TRANSTORNOS DO SONO EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL  
AMIOTRÓFICA DO TIPO 8 EM COMPARAÇÃO À FORMA ESPORÁDICA E  
CONTROLES SAUDÁVEIS**

**Versão final**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de Concentração: doenças crônico-degenerativas

Orientadora: Prof. Dra. Sarah Teixeira Camargos  
Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza

Belo Horizonte

2022

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitora**

Professora Sandra Regina Goulart Almeida

### **Vice-Reitor**

Professor Alessandro Fernandes Moreira

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Professor Fábio Alves da Silva Júnior

### **Pró-Reitor de Pesquisa**

Professor Mário Fernando Montenegro Campos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor**

Professor Humberto José Alves

### **Vice-Diretora**

Professora Alamanda Kfoury Pereira

### **Coordenador do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina**

Professor Tarcizo Afonso Nunes

### **Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação**

Professor Eli Iola Gurgel Andrade

### **Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Professora Eliane Viana Mancuzo

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

### **Coordenadora**

Professora Teresa Cristina Abreu Ferrari

### **Subcoordenadora**

Professora Gilda Aparecida Ferreira

### **Colegiado**

Professora Cláudia Alves Couto

Professora Gilda Aparecida Ferreira

Professora Luciana Costa Faria

Professora Luciana Diniz Silva

Professora Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Professora Suely Meireles Rezende

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Fábia Carolina Pereira Resende – Representante Discente

## FICHA CATALOGRÁFICA

G643a

Gonçalves, Tiago Felipe Vasconcelos.

Avaliação da qualidade do sono, sono, sonolência diurna e transtornos do sono em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica do tipo 8 em comparação à forma esporádica e controles saudáveis [recursos eletrônicos]. / Tiago Felipe Vasconcelos Gonçalves. - - Belo Horizonte: Ano de Publicação.

82f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Sarah Teixeira Camargos.

Coorientador (a): Leonardo Cruz de Souza.

Área de concentração: Saúde do Adulto.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Qualidade do Sono. 2. Esclerose Amiotrófica Lateral. 3. Transtorno do Comportamento do Sono REM. 4. Apneia Obstrutiva do Sono. 5. Dissertação Acadêmica. I. Camargos, Sarah Teixeira. II. Souza, Leonardo Cruz de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WL 108

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

# ATA DE DEFESA E APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

## ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 08:00 horas do dia dezesseis de dezembro de dois mil e vinte e dois, Anfiteatro da Pós-Graduação, sala 432, 4º andar da Escola de Enfermagem, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de TIAGO FELIPE VASCONCELOS GONÇALVES, número de registro 2020662188, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO. A presidência da sessão coube à professora Sarah Teixeira Camargos, Orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Sarah Teixeira Camargos - Orientadora (UFMG), Leonardo Cruz de Souza - Coorientador (UFMG), Eliane Viana Mancuzo (UFMG) e Fernanda Louise Martinho Haddad (UNIFESP) - participação a distancia. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: AVALIAÇÃO DO SONO EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA ESPORÁDICA E DO TIPO 8: ANÁLISE POR QUESTIONÁRIOS. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 16 de dezembro de 2022.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por Leonardo Cruz de Souza, Professor do Magistério Superior, em 19/12/2022, às 13:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Eliane Viana Mancuzo, Professora do Magistério Superior, em 19/12/2022, às 21:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Sarah Teixeira Camargos, Membro de comissão, em 20/12/2022, às 17:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Fernanda Louise Martinho Haddad, Usuária Externa, em 27/01/2023, às 10:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 1955047 e o código CRC B9936FBC.

## AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço aos meus orientadores, professora Sarah e professor Leonardo. Sarah e Leo, vocês me iluminaram por todo o caminho no trabalho, me abriram as portas para o mundo da pesquisa e estiveram ao meu lado nos momentos mais difíceis e estressantes. Dividiram comigo seus vastos conhecimentos e ampararam-me sempre que necessário. Vocês têm minha eterna gratidão e admiração. À minha querida esposa Simone, você é o grande amor eterno e infinito de minha vida. Obrigado por dividir sua vida comigo, por sempre incentivar os meus sonhos, por ser esse doce de pessoa. Estar ao seu lado torna a minha vida iluminada e feliz. Você é a prova da existência do infinito: a cada dia juntos, meu amor por ti somente cresce, aumentando cada vez mais o que antes já parecia impossível.

A todos os pacientes que participaram da pesquisa, o meu reconhecimento e o meu muito obrigado. Espero, de alguma forma, que esse trabalho possa contribuir na abertura de novas perquirições que tragam futuros resultados práticos para melhora de suas qualidades de vida. Obrigado também a todos que participaram da pesquisa. Meus pais, Carlos e Lelena, vocês são a base da minha vida. Devo a vocês minha sustentação ética e moral. Não há palavras para expressar o amor e orgulho que sinto de vocês. Minha mãe é o maior exemplo de mulher, persistência e força que já conheci. Meu pai, meu primeiro e eterno professor. Meus irmãos, Carla e Rodrigo, sem nossa infância juntos, eu certamente seria muito pior e a vida muito chata. Daniel e Luciana, obrigado por deixarem nossos dias mais leves e felizes. Theo, você é um doce presente!

Silvério, Graça e Karola, obrigado por todo o carinho e compreensão.

Agradeço também com todo o meu coração à Ciência e ao Método.

Alice, filhinha, bem vinda ao mundo! Você é o resultado do amor e da ciência.

**“Eu não quero acreditar, eu quero conhecer.”**  
Carl Sagan

## RESUMO

**Introdução:** A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa, progressiva, ainda sem cura, que afeta primariamente neurônios responsáveis pelo controle voluntário da musculatura esquelética. Um subtipo da doença, a esclerose lateral amiotrófica do tipo 8 (ELA-8), foi identificada em famílias residentes na região da Zona da Mata mineira. Há carência de estudos sobre a doença, em especial em relação a eventuais distúrbios relacionados ao sono que podem ter características próprias.

**Objetivo:** investigar a qualidade do sono dos pacientes diagnosticados com ELA-8 e compará-la com pacientes com esclerose lateral amiotrófica esporádica (ELA-e) e participantes controles saudáveis.

**Métodos:** Estudo transversal, translacional, não intervencionista, através aplicação da Escala de Sonolência de Epworth (ESE), Questionários de Berlim, STOP-Bang, Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP), questionamento sobre movimentos noturnos relacionados ao sono e Escala Funcional de Esclerose Lateral Amiotrófica (ALSFRS).

**Resultados:** A amostra foi composta por pacientes diagnosticados com ELA-8 (n= 17, 9 mulheres, idade média 50 anos), ELA-e (n= 24, 10 mulheres, idade média 58 anos) e controles (n= 24, 18 mulheres, idade média 50 anos). O grupo controle apresentou-se mais sonolento que o grupo ELA-8 na ESE ( $p < 0,006$ ). Os questionários de triagem de apneia obstrutiva do sono (AOS) não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos (Berlim  $p < 0,340$  e STOP-Bang  $p < 0,456$ ). A qualidade do sono medida pelo IQSP foi pior no grupo ELA-e ( $11,7 \pm 5,4$ ), seguida pelo ELA-8 ( $7,8 \pm 3,5$ ) e melhor no grupo controle ( $5,3 \pm 3,4$ ), com correlação significativa negativa com a funcionalidade ALSFRS ( $p < 0,001$ ;  $CC = -,503$ ). Além disso, pacientes ELA-8 apresentaram maior frequência de queixas relacionadas a movimentos noturnos relacionados ao sono do que os participantes do grupo controle ( $p < 0,014$ ).

**Conclusões:** Pacientes com diagnóstico ELA-e e ELA-8 apresentaram pior qualidade do sono em relação aos controles, o que parece ter relação com a funcionalidade reduzida. Pacientes com ELA-8 apresentam movimentos noturnos similares à parassonia transtorno comportamental do Sono REM.

**Palavras Chave:** Sono, esclerose lateral amiotrófica, transtorno comportamental do sono REM.

## ABSTRACT

**Introduction:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare and progressive neurological disease, still incurable, that primarily affects neuronal cells responsible for the voluntary control of skeletal muscles. A subtype of the disease, amyotrophic lateral sclerosis type 8 (ALS-8), was identified in families living in Zona da Mata region of Minas Gerais. There is a lack of studies on the disease, especially in relation to possible sleep-related disorders that may have their own characteristics.

**Objective:** to investigate and compare the sleep quality of patients diagnosed with ALS-8, sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS-s) and a control group.

**Methods:** a cross-sectional, translational, non-interventional study, through the application of the Epworth Sleepiness Scale (ESS), Berlin Questionnaire, STOP-Bang, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), questioning about sleep-related nocturnal movements and Scale Functional Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALSFRS).

**Results:** the sample consisted of patients diagnosed with ALS-8 (n=17, 9 women, mean age 50 years), ALS-e (n=24, 10 women, mean age 58 years) and controls (n=24, 18 women, average age 50 years). The control group was sleepier than the ELA-8 group on ESS ( $p < 0.006$ ). Obstructive sleep apnea (OSA) screening questionnaires did not show statistically significant differences between groups (Berlin  $p < 0.340$  and STOP-Bang  $p < 0.456$ ). The sleep quality measured by the PSQI was worse in the ELA-e group ( $11.7 \pm 5.4$ ), followed by the ELA-8 ( $7.8 \pm 3.5$ ) and better in the control group ( $5.3 \pm 3, 4$ ), with a significant negative correlation with functionality ALSFRS ( $p < 0.001$ ;  $CC = -.503$ ). In addition, ELA-8 patients had a higher frequency of complaints related to sleep-related nocturnal movements than participants in the control group ( $p < 0.014$ ).

**Conclusions:** patients diagnosed with ALS-e and ALS-8 had worse sleep quality compared to controls, which seems to be related to reduced functionality. Patients with ALS-8 exhibit nocturnal movements similar to REM Sleep Behavior Disorder (REMSBD) parasomnia.

**Keywords:** sleep; amyotrophic lateral sclerosis; REM sleep behavior disorder.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - MODELO DO RESISTOR DE STARLING, NO QUAL A FARINGE ATUA COMO UM SEGUIMENTO COLAPSÍVEL DENTRO DE UMA CAIXA PRESSURIZADA (A CABEÇA E O PESCOÇO), CONECTADO A DOIS ELEMENTOS RÍGIDOS (NARIZ E LARINGE). **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

FIGURA 3 - GRÁFICO DE DISPERSÃO DA CORRELAÇÃO DA ESCALA FUNCIONAL DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA E ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PARTICIPANTES.....	39
TABELA 2: RESULTADOS GERAIS DOS QUESTIONÁRIOS APLICADOS. ....	40
TABELA 3: DADOS DOS SETE COMPONENTES DO ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH .....	41
TABELA 4: HORÁRIOS DE SONO, EFICIÊNCIA E QUANTIDADE MÉDIA DE HORAS DORMIDAS DOS PARTICIPANTES .....	43
TABELA 5: MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA AJUDAR NO SONO.....	44
TABELA 6 - CORRELAÇÕES ENTRE USO PROGRESSIVO DE MEDICAMENTOS PARA DORMIR COM LATÊNCIA DO SONO, HORAS DORMIDAS, EFICIÊNCIA DO SONO, EPWORTH E QUEIXAS DE MOVIMENTAÇÃO, CONFUSÃO OU DESORIENTAÇÃO NOTURNAS (TESTE DE SPEARMAN) .....	45
TABELA 7 - COMPONENTE 5 DO ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH: PERTURBAÇÕES DO SONO, COM SEUS SUBDOMÍNIOS.....	46
TABELA 8 - QUESTIONÁRIO DE PITTSBURGH, QUESTÕES EXTRAS .....	48
TABELA 9 - CORRELAÇÕES ENTRE USO DE MEDICAMENTOS PARA DORMIR E MOVIMENTOS NOTURNOS OU CONFUSÕES DURANTE A NOITE .....	48
TABELA 10 - COMPARATIVO ENTRE PACIENTES USUÁRIOS DE VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA DURANTE O SONO E PACIENTES QUE NÃO UTILIZAM A MODALIDADE DE TRATAMENTO. ....	50
TABELA 11 - CORRELAÇÕES ENTRE ALSFRS E OUTRAS VARIÁVEIS.....	51

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASM: *American Academy of Sleep Medicine*

ACS – apneia central do sono

ALSFRS-R - *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*

ALSSS - *Amyotrophic Lateral Sclerosis Severity Scale*

AOS – apneia obstrutiva do sono

CPAP: *continuous positive airway pressure*

CV: capacidade vital

Egela - escala de gravidade de ELA

ENMG: eletroneuromiografia

ELA: esclerose lateral amiotrófica

ELA-e: esclerose lateral amiotrófica esporádica

ELA-f: esclerose lateral amiotrófica familiar

ELA-8: esclerose lateral amiotrófica do tipo 8

ESE – Escala de Sonolência de Epworth

HC-UFMG: Hospital das Clínicas de Universidade Federal de Minas Gerais

IAH: índice de apneia-hipopneia

ICSD-3: *International Classification of Sleep Disorders, third edition*

IQSP – Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh

NMI – neurônio motor inferior

NMS – neurônio motor superior

NREM – *non rapid eye movement*

OCST - *Out of Center Sleep Testing*

PAP – *positive airway pressure*

PSG – polissonografia

RBD - *rem behavior disorder*

REM – *rapid eye movement*

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido

TCSREM - transtorno comportamental do sono REM

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

VNI: ventilação não invasiva  
v-PSG - vídeo polissonografia

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:</b> .....	16
<b>2.1 Esclerose Lateral Amiotrófica - Doença do Neurônio Motor</b> .....	16
<b>2.2 Sono</b> .....	19
<b>2.3 Questionários e escalas</b> .....	25
2.3.1 - Escala de Sonolência de Epworth .....	25
2.3.2 - Questionário STOP-Bang .....	26
2.3.3 - Questionário de Berlim .....	26
2.3.4 - Índice de qualidade de sono de Pittsburgh .....	27
2.3.5 - Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised (ALSFRS-R).....	29
<b>2.4 Transtornos do Sono na ELA</b> .....	29
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	32
<b>3.1 - Objetivo geral</b> .....	32
<b>3.2 - Objetivos específicos</b> .....	32
<b>4. MÉTODOS</b> .....	33
<b>4.1 – Considerações éticas</b> .....	33
<b>4.2 – Centros participantes</b> .....	33
<b>4.3 – Amostra</b> .....	34
<b>4.4 – Critérios de inclusão</b> .....	34
<b>4.5 – Critérios de exclusão (pacientes e controles)</b> .....	35
<b>4.6 – Coleta de dados</b> .....	35
<b>4.7 – Variáveis analisadas</b> .....	36
<b>4.8 – Análise estatística</b> .....	37
<b>5. RESULTADOS</b> .....	38
<b>5.1 – Caracterização da amostra.</b> .....	38
<b>5.2 – Resultados dos questionários</b> .....	39
<b>5.3 – Componentes do IQSP</b> .....	41
<b>5.4 – Horários de hábitos de sono</b> .....	42
<b>5.5 – Uso de medicamentos para dormir</b> .....	44

5.6	– Perturbações do sono .....	46
5.7	– Questões extras do IQSP: movimentos noturnos .....	47
5.8	– Ventilação não invasiva .....	49
5.9	– Escala funcional e qualidade do sono .....	50
6.	DISCUSSÃO .....	54
7.	CONCLUSÕES .....	62
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	63
	ANEXO C – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH .....	71
	ANEXO D – QUESTIONÁRIO STOP-BANG .....	72
	ANEXO E – QUESTIONÁRIO DE BERLIM .....	73
	ANEXO F – ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH .....	75
	ANEXO G – ESCALA FUNCIONAL DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA REVISADA (ALSFRS-R) – VERSÃO EM PORTUGUÊS .....	80

## 1. INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica é uma doença neurológica rara e progressiva que afeta primariamente neurônios responsáveis pelo controle voluntário da musculatura esquelética mormente o trato córtico-espinhal e o corno anterior da medula. Sua característica progressiva implica que os sintomas pioram no decorrer do tempo e, até o momento, não há cura ou tratamento que reverta os estágios atingidos pela doença, embora o fármaco riluzol retarde a marcha degenerativa (Oskarsson, 2018). Recentemente, a associação entre fenilbutirato de sódio e taurursodiol foi estudada em ensaio clínico randomizado duplo cego com resultados promissores, aparentemente lentificando o declínio funcional da doença e abrindo caminho para novas pesquisas (Paganoni, 2020).

Um subtipo da doença, a esclerose lateral amiotrófica do tipo 8 (ELA-8) foi descrito em 1962 por Nunjo Finkel como uma forma de amiotrofia espinhal familiar do adulto (Finkel, 1962) e sua mutação patogênica identificada em 2004, pelo grupo da professora Mayana Zatz, da Universidade de São Paulo (Nishimura, 2004). Há carência de estudos de caracterização clínica da doença. Mais especificamente, até o presente momento, não foi realizado nenhum estudo sobre o sono desses pacientes, em uma abordagem objetiva. Considerando a prevalência de transtornos de sono em doenças do neurônio motor (Shuangwu, 2018), é possível que pacientes com ELA-8 sejam afetados por tais distúrbios.

Ademais, estudo do nosso grupo (de Alcântara, 2019), valendo-se do Inventário Comportamental de Cambridge (CBI-R), detectou possíveis alterações de sono em 45,5% dos pacientes, atingindo frequência mais alta do que todos os outros transtornos comportamentais avaliados pela escala.

Esses dados são corroborados por informações de cuidadores que sugerem a presença de distúrbios de sono, tanto noturnos quanto diurnos (como aumento dos horários de sono durante o dia e sonolência diurna excessiva). Esses dados, embora preliminares, sugerem que há alterações de sono nos pacientes com ELA-8, com potencial impacto clínico, como na qualidade de vida, nos sintomas cognitivo-comportamentais e no risco de morte súbita dos pacientes.

Diante do comprovado aumento da sobrevida e também da qualidade de vida dos pacientes com ELA-e que iniciam o tratamento precoce de distúrbios do sono antes mesmo do surgimento dos sintomas diurnos (Crimi, 2019) (Shukla, 2018), ergue-se a necessidade de diagnóstico da qualidade do sono e seus eventuais distúrbios em pacientes diagnosticados com ELA-8, que podem apresentar características próprias.

Foi levantada a hipótese de que pacientes com ELA-8 possam apresentar sintomatologia semelhante a transtorno comportamental do sono REM (TCSREM) devido a queixas de acompanhantes e cuidadores.

Os trabalhos sobre ELA (seja esporádica, seja familiar) do nosso grupo não contemplaram a investigação do sono como foco principal de pesquisa (Prado 2016), (Prado 2017), (Prado 2018), (Martins 2019), (de Alcântara, 2019) e (Leoni, 2022). Abre-se, portanto, a perspectiva de continuar os estudos iniciados e de aprofundar os conhecimentos sobre esta doença, com aplicação de escalas específicas sobre a qualidade do sono em pacientes com ELA-8, com potencial impacto clínico no manejo desses pacientes e, eventualmente no futuro até mesmo através de exames de polissonografia.

As principais hipóteses a serem testadas no presente estudo é que os pacientes com diagnóstico de ELA-8 apresentem comportamentos compatíveis com TCSREM, verificar se pacientes com doença de neurônio motor sejam mais sonolentos que controles saudáveis, identificar outros fatores de perturbações do sono a possibilidade de se utilizarem questionários de triagem de apneia obstrutiva do sono em pacientes com diagnóstico de ELA-8.

## 2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:

### 2.1 Esclerose Lateral Amiotrófica - Doença do Neurônio Motor

A ELA (ou “doença de Lou Gehrig”, ou “*maladie de Charcot*”) é uma desordem neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela perda dos neurônios motores tanto do cérebro, quanto do tronco encefálico e da medula espinhal e que culmina em paralisia, sendo o desfecho ordinariamente fatal. Foi descrita inicialmente pelo renomado neurologista francês Jean-Martin Charcot em 1868, que cunhou e passou a utilizar o termo “esclerose lateral amiotrófica” em 1874 para denominar a doença (Goetz, 2000) (Ma, 2019). Dentre as várias doenças do neurônio motor, (Swinnen, 2014), a ELA é a mais comum.

Apresenta prevalência de 2 a 5 casos a cada 100.000 habitantes e incidência de 1,7 a cada 100.000, refletindo a curta sobrevida das pessoas acometidas (Longinetti, 2019), (Oskarsson, 2018). A idade de início dos sintomas da doença ocorre geralmente entre os 50 e 60 anos, com sobrevida média de 3 a 4 anos (Al-Chalabi, 2016), (van Es, 2017) e (Talbot, 2016). Um estudo da UFMG, com uma série de casos da forma esporádica da doença, n = 61 pacientes, demonstrou um perfil clínico semelhante ao relatado em estudos internacionais, com idade média para início dos sintomas de 54,9 anos e a média de idade no momento do diagnóstico de 56,3 anos. A forma de apresentação de início espinhal ocorreu em 70,5% dos casos, a forma generalizada em 19,7% e a bulbar em 9,8% (Prado L. G., 2016).

O conhecimento sobre fisiopatologia da ELA permanece incompleto, mas defeitos no ácido ribonucleico (RNA), *clearance* de proteínas e alterações genéticas parecem ser fundamentais no desenvolvimento da doença. A forma esporádica (ELA-e) da doença constitui aproximadamente 90-95% dos casos, com os restantes 5-10% apresentando traços de hereditariedade mendeliana e chamados de ELA familiar (ELA-f). Expansões repetitivas no cromossomo 9 (C9orf72) são as alterações genéticas mais comumente encontradas nas formas familiares, estando presente em aproximadamente 40% dos indivíduos com história familiar e 10% dos pacientes sem a história familiar (Oskarsson, 2018). É importante mencionar que nessa forma familiar da doença o fenótipo é

expandido com outros sintomas como o quadro cognitivo fronto-temporal e, em alguns casos, o aparecimento de coreia.

Atribuem-se como risco aumentado para a doença o sexo masculino, a idade avançada e a presença casos de ELA na família. Também foram sugeridos como fator de risco elevado a exposição ao diesel, chumbo, sílica, poeiras orgânicas, poluição ambiental, atividade física intensa e exaustiva, dieta rica em alimentos processados, proteína animal, sódio e zinco; enquanto café, chás, vegetais crus, frutas cítricas reduziriam os riscos. Porém, nenhum está completamente comprovado (Longinetti, 2019). Não foram encontradas associações entre consumo de álcool e ELA-e (D'Ovidio, 2019). Ainda que consideráveis novas descobertas sobre a susceptibilidade à doença atribuída a um crescente número de genes, sua contribuição geral para o desenvolvimento ou não dos sintomas da doença permanece passível de questionamentos (Renton, 2014) (van Rheenen, 2021) (Zhang., 2022).

O quadro clínico constitui-se em sinais de disfunção dos neurônios motores superiores (hiperreflexia e sinal de Babinsk) e inferiores (fraqueza, fasciculação, atrofia, hipotonia), os quais se manifestam assimetricamente e com predomínio em segmentos distais, no início da doença. Além dos sinais apendiculares, a doença pode ter acometimento bulbar, de modo que outros sintomas importantes são a disartria e a disfagia, que motiva a realização de gastrostomia em proporção significativa de pacientes. Um subgrupo de pacientes pode ter envolvimento diafragmático isolado, no início do quadro, levando a comprometimento respiratório precoce. Mais recentemente, demonstrou-se que, além dos sintomas motores, a ELA também está associada a sintomas cognitivo-comportamentais, com sobreposição à demência frontotemporal (Beeldman, 2018). Até 15% dos pacientes com ELA preenchem critérios formais para demência frontotemporal (variante comportamental), como reportado recentemente (Martins, 2019).

O diagnóstico clínico de ELA sem confirmação patológica pode ser classificado em diferentes níveis de certeza, dependendo da presença de sinais em neurônios motores superiores (NMS) e inferiores (NMI) em uma mesma região anatômica: tronco cerebral (neurônios motores bulbares), medula cervical, torácica e lombossacra (neurônios motores do corno anterior) de acordo com os Critérios de El Escorial revisados (Brooks, 2000):

SUSPEITA: sinais de NMI em uma ou mais regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral). Sinais de NMS em uma ou mais regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral).

POSSÍVEL: sinais de NMS e NMI em uma região somente.

PROVÁVEL COM SUPORTE LABORATORIAL: sinais de NMS e NMS em uma região ou sinais de NMS, em uma ou mais regiões, associados à evidência de denervação aguda na eletroneuromiografia (ENMG) em dois ou mais segmentos.

PROVÁVEL: sinais de NMS e NMI em duas regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral) com algum sinal de NMS rostral aos sinais de NMI.

DEFINITIVA: sinais de NMS e NMI em três regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral).

Em todas as modalidades, deve haver evidência de progressão da doença e ausência de sinais sensitivos (a não ser que faça parte de um distúrbio subjacente).

O prognóstico e a progressão da doença são variáveis; porém, trata-se de uma doença fatal caso não haja suporte ventilatório invasivo, sem tratamento curativo até o momento, e a maioria dos pacientes vive entre 3 e 5 anos após o início dos sintomas (Al-Chalabi, 2016), (van Es, 2017). O óbito usualmente decorre de insuficiência ventilatória devido ao envolvimento da musculatura respiratória, infecções respiratórias associadas à disfagia (pneumonias aspirativas ou mesmo de morte súbita com possível envolvimento cardíaco subclínico (Rosenbohm, 2017).

Há um subgrupo de pacientes com ELA-f escrita inicialmente pelo Dr. Nunjo Finkel, em 1962, e denominado Esclerose Lateral Amiotrófica do Tipo 8 (ELA-8). Os pacientes observados eram de famílias residentes em Guarani (zona da Mata mineira) (Finkel, 1962). Embora inicialmente o Dr. Finkel a tenha descrito como uma doença autossômica recessiva, observações subsequentes confirmaram o caráter autossômico dominante. Posteriormente, estudos de *linkage* de uma grande família determinaram o locus e o gene relacionado à doença. O gene é o *VAPB* (*Vesicle Associated Protein B*), localizado no cromossomo 20 (20q13.3)(Costa, 1981) (Marques, 2006).

A ELA-8 tem curso mais lento e indolente do que a forma esporádica clássica da ELA. Na maioria dos casos há acometimento mais expressivo de sinais de neurônio motor inferior, apresentando-se clinicamente de forma similar à amiotrofia espinhal progressiva, daí a denominação de amiotrofia espinhal progressiva do adulto (Finkel, 1962). Outros elementos fenotípicos também diferem a ELA-8 da ELA-e, como a protrusão abdominal e os tremores posturais (Marques, 2006). Além dos sintomas motores, a doença também está associada a alterações cognitivo-comportamentais, como demonstrado recentemente em trabalho do nosso grupo (de Alcântara, 2019).

## 2.2 Sono

Enquanto o estado de vigília é único, o sono, por sua vez, é dividido em sono REM (*Rapid Eye Moviment*) e sono não REM (NREM – *Non Rapid Eye Moviment*). Dependendo de achados meramente eletroencefalográficos, e não comportamentais, o sono NREM é subdividido em três estágios: N1, N2 e N3. A maior diferença entre esses estágios é o nível de dessincronização cerebral (Kryger, 2015).

Durante o sono REM, ocorre atonia muscular profunda e os músculos esqueléticos se encontram absolutamente relaxados, com exceção do diafragma e dos músculos extrínsecos da órbita. Ou seja, os músculos extrínsecos da respiração, como os intercostais e faríngeos, estão suprimidos, tornando a respiração mais rápida, irregular e superficial, reduzindo ainda mais a ventilação. Além disso, o sono diminui a resposta ventilatória à hipóxia e à hipercapnia, com efeito variável nas diferentes fases do sono. Assim, durante o sono em indivíduos normais, a resistência da via aérea à passagem do ar aumenta, a quimiosensibilidade a alterações gasosas se reduz e o *drive* respiratório diminui, resultando em uma queda fisiológica da ventilação (Kryger, 2015). Dessa forma, o sono é um período bastante associado a diversos distúrbios respiratórios, dentre os quais destacam-se a apneia obstrutiva e a apneia central (Kryger, 2015) (Friedman, 2019).

A Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono, terceira edição, publicada em 2014, apresenta sete grandes capítulos, a saber: 1) insônia, 2) transtornos respiratórios relacionados ao sono, 3) transtornos centrais de hipersonolência, 4) transtornos do ritmo circadiano sono vigília, 5) parassonias, 6) transtornos de

movimentos relacionados ao sono e 7) outros transtornos do sono. Cada capítulo engloba diversas sessões relacionados. O paciente pode apresentar mais de um diagnóstico simultaneamente e os fenômenos podem variar de uma noite para outra. A Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono faz constantes referências ao Manual de Pontuação do Sono e Eventos Associados da Academia Americana de Medicina do Sono (AASM), o qual deve ser lido e interpretado em conjunto, uma vez que é no manual onde se encontram os critérios técnicos para definição e marcação de eventos normais ou anormais em exames de polissonografia, tanto em adultos quanto em crianças (American Academy of Sleep Medicine, 2014) (American Academy of Sleep Medicine, 2018).

Os transtornos respiratórios relacionados ao sono são caracterizados por anormalidades da respiração enquanto o indivíduo dorme. Porém, em alguns desses transtornos podem ocorrer respiração anormal mesmo durante a vigília, facilitando o diagnóstico e/ou agravando o quadro. Os transtornos são agrupados em apneia obstrutiva do sono (AOS), apneia central do sono (ACS), transtornos de hipoventilação relacionados ao sono e transtorno de hipoxemia relacionada ao sono. O diagnóstico frequentemente é baseado em qual transtorno predomina. É comum também sobreposição da fisiopatologia das desordens; por exemplos algumas apneias centrais que estão associadas a uma via aérea superior fechada e as apneias obstrutivas que começam durante um período de queda do impulso ventilatório (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

A AOS é uma desordem caracterizada por repetidos episódios de fechamento completo (apneia) ou parcial (hipopneia) da via aérea durante o sono, sendo que o fechamento parcial deve apresentar alguma consequência extra para o organismo, de modo a atender os seguintes critérios (A e B) ou C:

**A.** A presença de um ou mais dos seguintes:

1. O paciente se queixa de sonolência sono não reparador, fadiga ou insônia.
2. O paciente acorda com a respiração suspensa, ofegante ou engasgado.
3. O parceiro de cama ou outro observador relata ronco habitual, interrupções respiratórias ou ambos durante o sono do paciente.

4. O paciente foi diagnosticado com hipertensão, transtorno de humor, transtorno cognitivo, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva ou diabetes mellitus tipo 2.

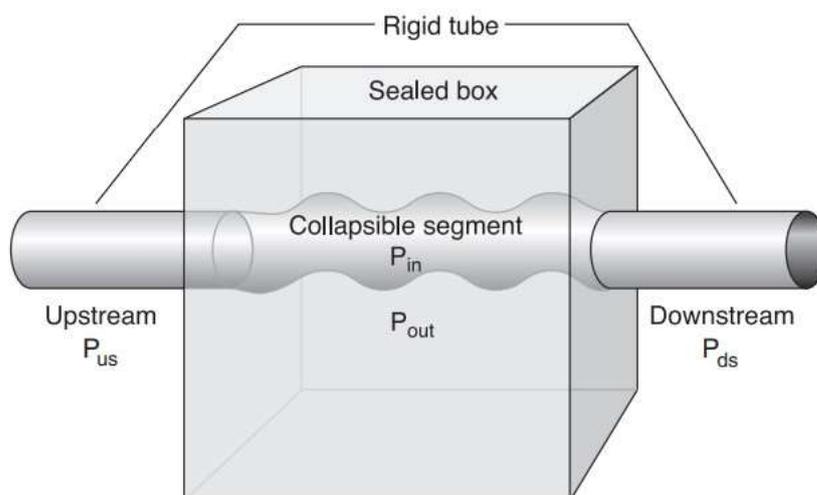
**B.** A polissonografia (PSG) ou *Out of Center Sleep Testing* (OCST) demonstra:

1. Cinco ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos por hora de sono durante uma PSG ou por hora de monitoramento (OCST).

**OU**

**C.** PSG ou OCST demonstra quinze ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos por hora de sono durante uma PSG ou por hora de monitoramento (OCST).

A fisiopatologia do estreitamento da via aérea é multifatorial, com diversos mecanismos contribuindo simultaneamente para a ocorrência do evento. A colapsibilidade da via aérea pode ser atribuída a diversos fatores, dentre os quais depósito de tecido adiposo na via aérea, comprometimento de estruturas craniofaciais, redução do volume pulmonar, edema de via aérea, tensão de superfície da via aérea, lesão muscular, redução do tônus da musculatura dilatadora da via aérea, aumento da pressão crítica de fechamento da via aérea, grau de despertabilidade do paciente, fatores neurogenéticos, estímulos de quimiorreceptores, dentre outras (Dempsey., 2010). Uma das melhores explicações para o fenômeno é a teoria do Resistor de Starling, no qual a faringe atua como um seguimento colapsível conectado a dois seguimentos rígidos, a saber nariz e laringe (Gold, 1996). A Figura 1 demonstra um modelo de resistor de Starling.



Fonte: (Dempsey., 2010) p. 55.

Figura 1: modelo do resistor de Starling, onde ano qual a faringe atual como um seguimento colapsível dentro de uma caixa pressurizada (a cabeça e o pescoço), conectada a dois elementos rígidos (nariz e laringe).

Com base neste modelo, um dos mais eficazes tratamentos da apneia obstrutiva do sono é a terapia de pressão positiva contínua em via aérea (*continuous positive airway pressure* – CPAP). Além desta modalidade, exercícios de fortalecimento da musculatura local, aparelhos intraorais de avanço mandibular, cirurgias de avanço maxilomandibular e cirurgias faríngeas são disponibilizadas como tratamentos alternativos a pacientes que não se aderiram ao CPAP. Até o momento, não há terapia farmacológica disponível (Gottlieb, 2020).

A apneia central do sono, ao contrário da obstrutiva, ocorre devido a anormalidade do *drive* respiratório. No caso, a via aérea permanece pérvia, mas não há esforço respiratório. Apesar de menos frequente que a forma obstrutiva, a apneia central é frequentemente encontrada (5 a 10% dos casos de apneia), podendo ser primária ou secundária a uso de medicamentos, falência renal, cardíaca ou alguma doença neurológica. O tratamento deve ser direcionado a causa de base, quando existente, e terapia de pressão positiva contínua fixa ou servoventiladores. CPAPs automáticos tendem a agravar a desordem (Dempsey., 2010).

As desordens de hipoventilação relacionadas ao sono resultam em níveis anormalmente elevados de dióxido de carbono (hipercapnia). Muitas vezes relacionadas à obesidade, requerem a medição de dióxido de carbono, geralmente

utilizando-se capnógrafo, o que não é realizado rotineiramente devido ao custo. Hipoventilação relacionada ao sono ocorre se houver aumento da pressão arterial de PCO<sub>2</sub> a valores acima de 55mmHg por dez minutos ou mais ou se houver um acréscimo igual ou maior a 10mmHg na pressão arterial de PCO<sub>2</sub> durante o sono em relação ao valor medido durante a vigília deitado em posição supina excedendo 50mmHg por dez minutos ou mais (American Academy of Sleep Medicine, 2018).

Parassonias são eventos físicos ou experiências que ocorrem durante o sono, podendo surgir durante o Sono REM ou Não REM, abrangendo movimentos complexos, sonhos, emoções, percepções, comportamentos e atividade nervosa autonômica. São resultados de dissociações que no cérebro ocorrem durante o sono, em que parte do órgão permanece dormindo enquanto outra parte desperta. Podem resultar em fragmentações do sono até, como consequência dos comportamentos, lesões sérias ou mesmo morte. Desta forma, parassonias podem afetar toda a família (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

O transtorno comportamental do sono REM (TCSREM, ou *REM Behavior Disorder* – RBD) é, portanto, uma parassonia e requer para o diagnóstico os seguintes critérios, atendendo-os de “A” até “D”:

- A.** Episódios repetidos de vocalização relacionada ao sono e/ou comportamentos motores complexos. <sup>1,2</sup>
- B.** Esses comportamentos são documentados por polissonografia para ocorrer durante o sono REM ou, com base na história clínica da encenação do sonho, presume-se que ocorram durante o sono REM.
- C.** O registro polissonográfico demonstra o sono REM sem atonia. <sup>3</sup>
- D.** O distúrbio não é melhor explicado por outro distúrbio do sono, distúrbio mental, medicação ou uso de substâncias.

Notas importantes: **1.** Este critério pode ser cumprido pela observação de episódios repetitivos durante uma única noite de polissonografia de vídeo. **2.** As vocalizações ou comportamentos observados geralmente se correlacionam com ocorrências simultâneas de mentalização de sonhos, levando ao relato frequente de “encenar os próprios sonhos”. **3.** Conforme definido pelas diretrizes para pontuação dos recursos

polissonográficos do TCSREM na versão mais recente do Manual da Academia Americana de Medicina do Sono para a pontuação do sono e Eventos Associados. **4.** Ao acordar, o indivíduo normalmente está acordado, alerta, coerente e orientado. **5.** Ocasionalmente, pode haver pacientes com história clínica típica de TCSREM com encenação de sonhos comportamentos, que também exibem comportamentos típicos de TCSREM durante vídeo polissonografia (v-PSG), mas não demonstram REM sem atonia suficiente, com base nos dados atuais baseados em evidências, para satisfazer os critérios polissonográficos para o diagnóstico de TCSREM. Nesses pacientes, o TCSREM pode ser diagnosticado **provisoriamente**, com base no julgamento clínico. A mesma regra se aplica quando a v-PSG não esteja prontamente disponível. **6.** Alguns medicamentos podem desmascarar TCSREM latente com REM sem atonia preexistente, de acordo opiniões de experts. Portanto, o TCSREM induzido por medicamentos pode ser diagnosticado como TCSREM, usando julgamento clínico e aguardando futuros estudos longitudinais.

O TCSREM é altamente associado a doenças neurodegenerativas, especialmente sinucleinopatias como doença de Parkinson, demência por corpos de Lewy e atrofia de múltiplos sistemas (St Louis EK, 2017). Os sintomas do transtorno comportamental do sono REM podem preceder anos ou mesmo décadas a manifestação de outros sintomas neurológicos e praticamente 91% das pessoas acometidas por TCSREM idiopático desenvolverão alguma outra doença neurodegenerativa no interstício de 14 anos (Iranzo, 2014).

Entretanto, diversas outras condições podem mimetizar o TCSREM, como por exemplo apneia obstrutiva do sono com fator de associação de piora durante o sono REM, epilepsias hipermotoras relacionadas ao sono, movimentos periódicos de membros durante o sono, parassonias Não-REM (como sonambulismo, despertar confusional e terror noturno), sonilóquias, transtorno de estresse pós-traumático e até mesmo insulinosomas (Antelmi E, 2021). Além disso, o TCSREM é a única parassonia que a Academia Americana de Medicina do Sono exige a polissonografia para seu diagnóstico de certeza.

## 2.3 Questionários e escalas

O exame “padrão ouro” para o diagnóstico de distúrbios respiratórios do sono é a polissonografia (PSG) (American Academy of Sleep Medicine, 2018). Por outro lado, os questionários e escalas de sono não são ferramentas diagnósticas, mas seu uso adequado permite caracterizar o quadro clínico dos pacientes, suas limitações e repercussões diurnas dos transtornos do sono (Zhang, 2018) (Montserrat, 2018) (Shuangwu, 2018). Dentre as escalas e questionários utilizados para se avaliar o sono, podemos destacar:

### 2.3.1 - Escala de Sonolência de Epworth

A Escala de Sonolência de Epworth (ESE) é um instrumento amplamente utilizado e validado para avaliar a sonolência excessiva diurna, que é o principal sintoma associado aos distúrbios do sono. A escala foi criada em 1990 por Murray Johns no Hospital Epworth, na Austrália (Donheh, 2015). Trata-se de um questionário curto, simples de se administrar e que mede a sonolência em situações comuns do cotidiano.

Consiste em perguntar ao paciente qual é a probabilidade de ele cochilar ou adormecer em oito cenários hipotéticos, a saber: 1) sentado e lendo; 2) assistindo televisão; 3) ficando sentado, sem fazer nada, em um local público; 4) ficando sentado, por uma hora, como passageiro em um carro, trem ou metrô; 5) deitando para descansar à tarde; 6) sentar e conversando com outra pessoa; 7) sentado em silêncio depois do almoço (sem ingestão de álcool) e 8) sentado em um carro, parado por alguns minutos por causa de trânsito.

Para cada situação, o paciente responderá se chance de cochilar ou adormecer é nenhuma, pequena, moderada ou grande, recebendo zero, um, dois ou três pontos, respectivamente. No final, somam-se os pontos e obtém-se a nota final do questionário. Abaixo de dez, a nota é considerada normal. Pontuações de dez a quatorze são considerados sonolência leve. Quinze a dezessete é moderada e resultados acima de dezoito são considerados sonolência grave. Valores muito elevados sugerem graves distúrbios de sono, incluindo privação severa, apneia grave

ou narcolepsia. Pacientes com insônia frequentemente apresentam notas baixas na ESE (Kryger, 2015) (Donheh, 2015) (Martinez 2011) (Montserrat 2018).

A escala foi validada para o português em 2009 por um grupo de médicos do Rio Grande do Sul (Bertolazi, 2009).

### **2.3.2 - Questionário STOP-Bang**

O Questionário STOP-Bang é uma ferramenta de triagem concisa, confiável, de fácil aplicabilidade, utilizada para classificar o risco de apneia do sono dos pacientes. Consiste em oito perguntas dicotômicas (resposta: sim ou não) sobre a presença ou ausência de características clínicas encontradas em pacientes com apneia do sono, como ronco, cansaço, apneia observada, hipertensão arterial, índice de massa corporal alta, idade avançada, circunferência larga do pescoço e sexo masculino.

Cada resposta positiva vale 1 ponto que vai se somando para se obter o resultado. Com valores variando de 0 a 8, a sensibilidade do teste aumenta gradualmente de acordo com a pontuação obtida.

A probabilidade de apneia obstrutiva do sono grave em um questionário STOP-Bang com pontuação de 3 é de aproximadamente 25%. Com um aumento gradual da pontuação STOP-Bang para 4, 5, 6 e 7, a probabilidade aumenta proporcionalmente para 35%, 45%, 55% e 75%, respectivamente. (Chung, 2016) (Nagappa, 2015).

A validação para o português ocorreu em 2017 por grupo multicêntrico do Rio de Janeiro e de Goiânia (Duarte, 2017).

### **2.3.3 - Questionário de Berlim**

O Questionário de Berlim é formado por três categorias relacionadas ao risco de se ter apneia do sono. Com base nas pontuações gerais resultantes das respostas, os pacientes são classificados como baixo ou alto risco.

A categoria 1 avalia ronco e cessação da respiração (compreende 5 questões), a categoria 2 analisa sintomas de sonolência diurna excessiva (formada por 4 questões) e categoria 3 explora o índice de massa corporal e a presença de hipertensão arterial (apenas 1 questão). O questionário alberga, portanto, um total de dez perguntas associadas a informações de peso e altura.

Resultados positivos em duas ou mais categorias corresponde a risco aumentado de apneia do sono (Senaratna CV, 2017).

Sua validação para a língua portuguesa foi publicada em 2011 por um grupo de médicos portugueses na cidade do Porto (Drummond, 2011).

#### **2.3.4 - Índice de qualidade de sono de Pittsburgh**

O Índice de qualidade de sono de Pittsburgh (IQSP) é a principal ferramenta de avaliação subjetiva de qualidade do sono, desenvolvido na cidade de Pittsburgh, na Pensilvânia (EUA), em 1988 e publicado no ano seguinte (Buysse, 1989). É um questionário de autoavaliação e que considera como intervalo de tempo os últimos trinta dias do paciente.

Trata-se de uma escala *likert* consistindo em 19 questões que avaliam sete domínios ou componentes: qualidade do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono e distúrbios do sono, além do uso de medicações para dormir e prejuízos à rotina diária. Cada item do índice é respondido em valores de 0 a 3, com nota zero para eventos que nunca ocorreram nos últimos trinta dias, nota um para eventos que ocorreram menos de uma vez por semana, nota dois para eventos que ocorreram uma ou duas vezes por semana e nota três para eventos bastante frequentes, que ocorreram três ou mais vezes por semana. O valor final varia entre 0 e 21 pontos. Quanto maior a nota obtida no Índice, pior é a percepção que o paciente tem do seu sono (Buysse, 1989) (Mollayeva, 2016). Notas globais acima de 5 são considerados como mal dormidores (Zhong, 2015).

O primeiro domínio do questionário (embora seja composto pela sexta questão) é uma pergunta direta: “*Como você avalia a qualidade geral do seu sono?*” O paciente tem opção de responder se, nos últimos trinta dias, o considera muito bom, bom, ruim ou

muito ruim. Embora questionável, não há opção de “regular” como resposta para essa pergunta.

O segundo domínio é sobre a latência do sono; ou seja, quanto tempo o paciente demora para dormir após deitar-se. Pergunta-se ao paciente “*Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) habitualmente você levou para adormecer à cada noite?*” e considera-se normal até 30 minutos.

O terceiro domínio é a duração subjetiva do sono. A pergunta é “*Durante o mês passado, quantas horas de sono realmente você teve à noite? (isto pode ser diferente do número de horas que você permaneceu na cama)*”. Com isso, sonda-se a percepção e a possibilidade de privação de sono, hipersonolência ou quantidade adequada de sono.

O quarto domínio faz com que o pesquisador calcule a eficiência do sono; ou seja, o percentual de quantidade de horas dormidas sobre a quantidade de horas na cama. Eficiência do sono não mede a qualidade do sono, mas sua quantidade em relação ao tempo de cama. Valores normais são acima de 85%. Percentuais mais baixos podem ser indicativos de insônia ou outros transtornos que atrapalham a madorra do paciente.

O quinto domínio escrutina perturbações específicas do sono, como noctúria, dificuldade para respirar, tosse, ronco, temperatura, pesadelos, dor.

O sexto domínio vasculha a dependência de medicamentos para dormir.

O sétimo domínio esmiuça sobre disfunções diurnas do sono, como sonolência excessiva diurna e desânimo para realização de atividades.

O questionário também inclui uma última pergunta sobre a presença de um parceiro de cama e se esse parceiro disse ao entrevistado que este ronca, faz pausas entre as respirações enquanto dorme, contrai ou sacode as pernas durante o sono ou tem episódios de desorientação ou confusão durante o sono. Essas questões não estão incluídas no escore global, mas podem sugerir a presença de um distúrbio do sono, como AOS, síndrome das pernas inquietas ou outros.

O índice foi validado para o português em 2011 por médicos do Rio Grande do Sul (Bertolazi., 2011)

### **2.3.5 - Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised (ALSFRS-R)**

A escala de gravidade de ELA (Egela) ou *Amyotrophic Lateral Sclerosis Severity Scale* (ALSSS), ou ainda *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised* (ALSFRS-R) foi criada em 1989 para avaliar a evolução clínica e funcional da ELA através da avaliação numérica contemplando fala, salivação, deglutição, escrita, manipulação de alimentos e utensílios, vestuário e higiene, capacidade de virar na cama, deambulação, capacidade de subir escadas e respiração. O avaliador atribui nota 4 para as funções que considera normal e 0 para aquelas que apresentam incapacidade completa ou absoluta dependência. As notas intermediárias (3, 2 e 1) portanto regredem progressivamente à medida que o paciente perde suas capacidades e habilidades. (Hillel, 1989).

A escala foi traduzida para o português em 2009 por pesquisadores de Campinas -SP (Lima, 2009).

## **2.4 Transtornos do Sono na ELA**

A presença de distúrbios respiratórios do sono é frequentemente negligenciada em pacientes com doenças neuromusculares, até que se desenvolva falência respiratória durante a vigília (Atalaia, 2007), (Fiorentino, 2014), (Braun, 2018) , (Montserrat, 2018). Os pacientes podem apresentar redução do tempo total de sono, despertares frequentes, aumento da fase 1 e diminuição ou supressão do sono REM. Tais achados foram associados a desde transtorno depressivo até dificuldades em se mover na cama (Bourke., 2002) (Montserrat, 2018).

A perda progressiva dos NMS e NMI resulta em falência respiratória, geralmente com disfunção diafragmática, levando à morte dos pacientes. Como o diafragma é o único músculo inspiratório ativo durante o sono REM, há um grande risco para distúrbios respiratórios, principalmente neste estágio do sono, com drástica redução do sono REM devido à incapacidade de o organismo estabilizar este estágio do sono a fim de

reduzir o período de hipoxemia. Um estudo prospectivo que acompanhou pacientes diagnosticados com ELA-e mostrou a gravidade do fato: o grupo que apresentou insuficiência diafragmática com sono REM ausente ou bastante diminuído apresentou sobrevida média de 191 dias, enquanto o grupo com função diafragmática e sono REM preservados apresentou sobrevida média de 619 dias (Arnulf, 2000).

Pacientes acometidos por doenças neuromusculares que afetem o neurônio motor podem apresentar distúrbios respiratórios apenas durante o sono, enquanto ainda não manifestam nenhum ou poucos sinais de disfunções respiratórias durante o dia (Kimura, 1999). A fraqueza muscular pode resultar em apneias, hipopneias e alterações do padrão respiratório durante a noite bastante antes do surgimento dos sintomas diurnos em alguns pacientes por meses ou até mesmo anos (Bourke., 2002) (Piper, 2002). Boentert destaca em seu estudo com 250 pacientes com ELA que apneia noturna é comum nesses indivíduos, em sua imensa maioria obstrutiva e associada à hipoventilação noturna. Seu trabalho demonstrou índice de apneia-hipopneia (IAH) > 5 em 45,6% e dessaturação noturna em 40% dos pacientes (Boentert., 2017).

O envolvimento dos músculos respiratórios é um dos principais fatores prognósticos dos pacientes com ELA, uma vez que a maior causa de mortalidade se deve à falência respiratória (Gautier, 2010). Entretanto, a detecção precoce de sintomas respiratórios noturnos é algo pouco frequente na clínica (Shoemith, 2007). Com a progressão da doença e a força muscular diminuindo, a dispneia se torna mais frequente, resultando em pneumonia aspirativa, tromboembolismo pulmonar e síndrome de hipoventilação. A morte comumente ocorre durante o sono (Arnulf, 2000) (Braun, 2018). A Academia Americana de Neurologia recomenda o uso de ventilação não invasiva quando a Capacidade Vital (CV) cair abaixo de 50% do valor predito ou caso o paciente apresente sintomas de hipoventilação. Nas últimas décadas, a ventilação não invasiva (VNI) se tornou amplamente aceita como suporte respiratório para pacientes com doenças neurodegenerativas, correspondendo a até 50% dos tratamentos domiciliares de ventilação mecânica (Crimi, 2019).

Além disso, conforme mencionado anteriormente, embora sejam os mais comuns, os eventos respiratórios não exaurem todos os distúrbios do sono, sendo apenas uma categoria da Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono, terceira edição,

atualmente em vigor. Além das desordens respiratórias relacionadas ao sono, há ainda outros seis grandes capítulos de distúrbios do sono: insônia, desordens centrais de hipersonolência, desordens do ritmo circadiano sono-vigília, transtornos de movimentos relacionados ao sono, parassonia e outras desordens do sono (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

De fato, interrupções do sono são extremamente comuns em pacientes com ELA e podem advir de diferentes fisiopatologias (Boenter, 2020), com 50-63% dos pacientes com ELA apresentando má qualidade do sono em resposta a Índices de Qualidade do Sono de Pittsburgh (Lucia, 2021). Outros trabalhos utilizando-se de questionários para investigação de transtornos do sono em ELA-e foram realizados (Panda, 2018) (Diaz-Abad, 2018).

Observações da equipe médica no ambulatório de neurogenética do Hospital das Clínicas da UFMG sugerem que acompanhantes ou cuidadores dos pacientes com diagnóstico de ELA-8 queixam-se de que estes têm frequentemente apresentado movimentos anormais, complexos e não estereotipados durante o sono, em especial na segunda metade da noite. Além disso, membros da equipe médica notaram que os pacientes comumente referem lembrar-se vividamente dos sonhos que geraram tais movimentos, em geral assustadores e perturbadores. Estes indícios levantam a suspeita de parassonia, em especial o TCSREM. Há que se considerar, portanto, que a presença de doença do neurônio motor dificilmente servirá como fator de proteção para os distúrbios do sono catalogados. Ao contrário, a tendência natural de se imaginar é o agravamento. Tal consideração deve ser considerada e o fenômeno, portanto, pesquisado.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 - Objetivo geral**

Investigar a qualidade geral do sono dos pacientes diagnosticados com ELA-8 comparando os dados desse grupo com pacientes com ELA-e e grupo controle saudável.

#### **3.2 - Objetivos específicos**

1. Avaliar se os pacientes com ELA-8 apresentam maior sonolência excessiva diurna e a percepção subjetiva da qualidade de sono em comparação com o tipo esporádico e controles saudáveis.
2. Identificar a presença de eventuais perturbações do sono.
3. Avaliar a existência de correlações entre a escala funcional de e a qualidade subjetiva do sono pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh.
4. Averiguar a ocorrência de movimentos durante o sono (por exemplos: chutar ou sacudir as pernas) e episódios de desorientação ou confusão durante a noite.
5. Avaliar a possibilidade de apneia obstrutiva do sono em pacientes sem diagnóstico de distúrbio respiratório do sono por meio de questionários de triagem (Berlim e Stop-BANG) e existência de correlação com a escala funcional.

## 4. MÉTODOS

Estudo transversal, de caráter translacional, não intervencionista, através aplicação de questionários presencialmente e por telefone.

### 4.1 – Considerações éticas

A presente pesquisa articula-se com o projeto “*Estudo longitudinal de parâmetros clínicos e moleculares na esclerose lateral amiotrófica*” - Número do Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa [CEP]: 490.502.

Todos os participantes foram informados sobre os objetivos da pesquisa e do caráter voluntário de sua participação. Após receberem explicações sobre a pesquisa, todos os participantes que aceitaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e foram submetidos ao mesmo protocolo de estudo. Pacientes com ELA em estágio mais avançado que não apresentaram capacidade funcional para assinarem os termos, tiveram seus respectivos TCLE preenchidos pelos acompanhantes ou cuidadores após o consentimento dos pacientes.

### 4.2 – Centros participantes

O Hospital das Clínicas de Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) é uma instituição pública de nível terciário, totalmente integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS), com foco tanto em atendimento às demandas populacionais quanto à geração e propagação do conhecimento. Inaugurado na década de 1920 como Hospital São Vicente de Paulo, após reformas e ampliações, mudou o nome para Hospital das Clínicas em 1955. Em 1976, o HC-UFMG tornou-se independente da Faculdade de Medicina, contando a partir de então com diretoria e regimento próprios. Em 2004, tornou Unidade Especial da UFMG (UFMG, 2022).

A Unidade Básica de Saúde Esf Robert Kennedy é um posto de saúde com foco na atenção primária e saúde da família localizado na Rua São Geraldo, 261, município

de Itatiaiuçu – MG. Disponibiliza serviços de clínica geral e especialidades garantidos pelo SUS à população local.

### **4.3 – Amostra**

A amostra foi composta por dois grupos distintos de pacientes com diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica (ELA-8 e ELA-e) e um terceiro grupo de controles saudáveis.

Pacientes acompanhados pelos médicos neurologistas dos ambulatórios de Doenças Neuromusculares e de Neurogenética do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) foram convidados para participar do estudo. Os adultos saudáveis para composição do grupo controle foram recrutados na comunidade de Belo Horizonte, no Esf Robert Kennedy (Itatiaiuçu, zona rural de Minas Gerais) ou no próprio HC-UFMG (acompanhantes e cuidadores dos pacientes atendidos) por meio de convite direto dos pesquisadores a eles. O pareamento se deu através de sexo, idade e anos de escolaridade.

Nenhum participante do grupo controle utilizava CPAP ou aparelho intraoral para tratar AOS.

### **4.4 – Critérios de inclusão**

#### **4.4.1 Grupo Pacientes**

- Idade acima de dezoito anos
- Diagnóstico clínico e eletroneuromiográfico de doença do neurônio motor E
- Diagnóstico molecular de ELA-8 (mutação p.P56S no gene *VAPB*).
- Diagnóstico clínico e eletroneuromiográfico de ELA e (critérios de *EI Scorial*)
- História familiar negativa para doença do neurônio motor

#### **4.4.2 Grupo Controle**

- Idade cima de dezoito anos

- Ausência de queixas cognitivas ou presença de doença neurológica grave conhecida (esclerose múltipla, demência, DNM, epilepsia, antecedente de AVC).

#### **4.5 – Critérios de exclusão (pacientes e controles)**

- Antecedentes neurológicos e neurocirúrgicos, como demência, epilepsia, esclerose múltipla, trauma craniano grave, aneurisma cerebral, tumor cerebral, dentre outros.
- Transtorno psiquiátrico grave diagnosticado (transtorno bipolar, depressão, esquizofrenia, outros).
- Uso regular de antipsicóticos.
- Obesidade (IMC > 40)
- Comorbidades sistêmicas graves (cardiopatia severa, por exemplo) que impeçam a participação no estudo. A gravidade de toda e qualquer condição clínica foi julgada pelos médicos responsáveis, antes da inclusão no estudo.
- Consumo abusivo de bebida alcoólica.
- Trabalhadores de turno.

#### **4.6 – Coleta de dados**

Os participantes foram avaliados através de protocolo estruturado para coleta de dados sociodemográficos (sexo, idade, escolaridade, local de residência, profissão) e clínicos (ELA-e ou ELA-8, tempo de doença, sintomas iniciais). Os questionários foram lidos em voz alta pelos pesquisadores, e tiveram duração média de 35 a 45 minutos.

O recrutamento dos pacientes para coleta dos dados, incluindo os questionários e escala funcional, ocorreu durante consultas neurológicas de rotina a pessoas diagnosticadas com ELA-8 ou ELA-e, atendidos nas segundas feiras pela manhã, nos ambulatórios de Doenças Neuromusculares e de Neurogenética do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) entre abril de dois mil e dezenove a agosto de dois mil e vinte e dois.

A coleta dos dados dos participantes do grupo controle que eram acompanhantes ou cuidadores de pacientes ocorreu logo após as consultas neurológicas dos pacientes. Participantes controle moradores da zona rural tiveram dados coletados durante visitas ao Esf Robert Kennedy (neste caso, pelo acadêmico de Medicina JPP em programa de iniciação científica) ou foram aleatoriamente convidados pelo pesquisador principal do trabalho na cidade de Itabirito – MG. A aplicação dos questionários, levando-se em consideração a conveniência para participantes e pesquisadores, foi realizada no horário de funcionamento do ambulatório, sem prejuízo ao atendimento prestado. Considerando o tempo de duração da aplicação dos questionários, alguns participantes optaram por contribuir por telefone em horários pré agendados. Com exceção dos questionários colhidos por telefone, em que as entrevistas ocorreram nos períodos da tarde, todos os demais foram realizados nas segundas feiras pela manhã.

Importante ressaltar que a coleta dos dados ocorreu durante a pandemia da Covid 19.

#### **4.7 – Variáveis analisadas**

- escala funcional (ALSFRS-R).
- Escala de Sonolência de Epworth.
- Questionário STOP-BANG.
- Questionário de Berlim.
- Índice de qualidade do sono de Pittsburgh.
- A pergunta 10-c do Índice de qualidade do sono de Pittsburgh foi adaptada durante a coleta do questionário e foram considerados apenas movimentos complexos, incluindo de membros superiores, com memória ou descrição de estarem relacionados ao conteúdo dos sonhos, estes preferencialmente violentos, agressivos ou cheios de ação, predominando na segunda metade da noite e com relatos confirmados por pelo menos uma testemunha (cônjuge, familiar ou cuidador).

#### **4.8 – Análise estatística**

A análise estatística foi realizada mediante o programa IBM-SPSS Statistics versão 24 (IBM Corporation, NY, USA).

Foi adotado o nível de significância  $p < 0,05$ . Foi realizada correção de Bonferroni quando indicada.

A normalidade dos dados amostrais foi analisada pelos histogramas de distribuição e pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

A análise exploratória dos dados incluiu média, mediana, desvio-padrão e variação para variáveis contínuas e número e proporção para variáveis categóricas.

A comparação de variáveis contínuas entre os grupos (controles e ELA-8) foi realizada pelo teste t de Student ou teste de Mann-Whitney, de acordo com a normalidade da amostra.

A comparação de variáveis categóricas e contínuas entre grupos se deu pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher, teste de Kruskal-Wallis ou teste de Jonckheere-Terpstra.

As correlações entre as diferentes variáveis foram investigadas com os testes de Pearson ou de Spearman.

Considerando a natureza exploratória do estudo, bem como a baixa frequência da doença, o número de participantes propostos nesta pesquisa não foi definido por meio de cálculo amostral. Trata-se de procedimento comum em estudos clínicos exploratórios com doenças neurodegenerativas de baixa prevalência, realizados em centros de referência e publicados em jornais de impacto na área (Kamminga, 2016), (Leslie, 2015), (Long, 2019). O número de participantes aqui proposto (25 indivíduos em cada grupo) assemelha-se ao de outras séries da literatura, e similar a outros estudos do grupo, publicados em jornais internacionais indexados (de Alcântara, 2019), (Martins, 2019).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 – Caracterização da amostra.

Do total de 65 participantes do estudo, 17 pacientes apresentavam o diagnóstico de ELA-8, 24 pessoas diagnosticadas com ELA-e, e 24 indivíduos saudáveis para o grupo controle, dos quais três eram acompanhantes e 21 foram entrevistados no Esf Robert Kennedy (Figura 2). Oito participantes obtiveram os dados coletados por meio de ligação telefônica, todos com diagnóstico de ELA-8 e, como o trabalho foi incluído em um projeto de pesquisa pré-existente, os TCLE já haviam sido assinados previamente.

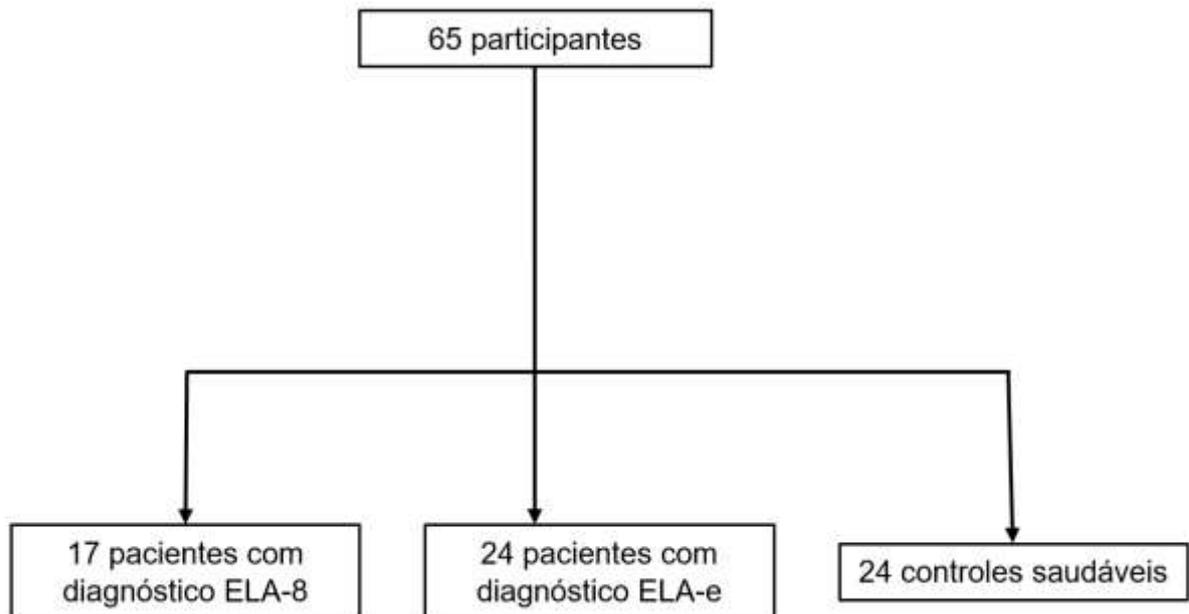


Figura 2: Fluxograma de seleção dos participantes do estudo.

Os grupos foram pareados para idade, sexo e anos de estudo (Tabela 1).

Tabela 1: Dados demográficos dos participantes.

	<b>ELA-8</b> (n = 17) Med ± DP (P25-P75)	<b>ELA-e</b> (n = 24) Med ± DP (P25-P75)	<b>Controles saudáveis</b> (n=24) Med ± DP (P25-P75)	<b>Todos os grupos</b>
<b>Sexo</b> (Feminino / Masculino)	9 F / 8 M	10 F / 14 M	18 F / 6 M	p < 0,64 *
<b>Idade</b> (anos)	50,1 ± 15,4 (46,0 - 55,0)	58,5 ± 11,9 (48,8 - 68,3)	50,0 ± 13,7 (42,5 - 53,5)	p < 0,066 **
<b>Nível educacional</b> (anos de estudo)	8,4 ± 3,5 (7,0 - 9,5)	7,9 ± 3,2 (4,0 - 9,0)	9,6 ± 3,6 (8,0 - 11,0)	p < 0,144 **

Notas: Med = média; DP = desvio padrão; P25 = primeiro quartil; P75 = terceiro quartil. \* Qui quadrado; \*\* Kruskal-Wallis

Não houve diferença estatística significativa entre os grupos para sexo, idade e nível educacional em anos de estudo. Participaram do estudo 37 mulheres e 28 homens (56,9% da amostra foi do sexo feminino, ou proporção 1,3 mulheres para cada homem). A idade média dentre todos os participantes foi 53,9 anos de vida com desvio padrão de 12,7. A média do tempo de estudo de todos os participantes foi de 8,7 anos com desvio padrão de ± 3,5.

## 5.2 – Resultados dos questionários

A Tabela 2 apresenta os resultados das comparações gerais das notas dos questionários ESE, Berlim, STOP-Bang, IQSP entre os grupos analisados, além da escala funcional dos grupos ELA-8 e ELA-e.

Tabela 2: Resultados gerais dos questionários aplicados.

	ELA-8 (n = 17) Med ± DP (P25-P75)	ELA-e (n = 24) Med ± DP (P25-P75)	Controles saudáveis (n=24) Med ± DP (P25-P75)	Todos os grupos Kruskal- Wallis Test	ELA-8 vs Controles	ELA-e vs Controles	ELA-8 vs ELA-e
					(Mann-Whitney test)		
<b>ALSFRS</b> (0 - 40)	27,3 ± 6,5 (27,0 - 31,8)	20,2 ± 11,4 (9,3 - 30,0)	40,0 ± 0,0 (40,0 - 40,0)	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	p < 0,213
<b>Epworth</b> (0 - 24)	4,4 ± 4,5 (2,0 - 7,0)	7,8 ± 5,9 (3,5 - 8,0)	9,5 ± 4,8 (6,0 - 12,5)	<b>p &lt; 0,006</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	p < 0,211	p < 0,052
<b>STOP-Bang</b> (0 - 8)	3,4 ± 1,6 (2,0 - 3,8)	3,0 ± 1,2 (2,0 - 3,0)	2,8 ± 1,5 (2,0 - 4,0)	p < 0,456	N/A	N/A	N/A
<b>Berlin</b> (0 - 3)	1,4 ± 1,0 (1,0 - 2,0)	1,7 ± 0,8 (1,0 - 12,0)	1,2 ± 0,9 (1,0 - 2,0)	p < 0,340	N/A	N/A	N/A
<b>Pittsburgh TOTAL</b> (0 - 21)	7,8 ± 3,5 (5,0 - 10)	11,7 ± 4,5 (8,0 - 12,0)	5,3 ± 3,4 (3,0 - 6,3)	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,012</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,006</b>

Notas: os valores abaixo nos nomes de cada questionários representam as notas mínima e máxima possível. Med = média; DP = desvio padrão; P25 = primeiro quartil; P75 = terceiro quartil; N/A = não se aplica.

Não houve diferença estatística significativa entre as escalas funcionais de gravidade da doença (ALSFRS) entre os grupos ELA-8 e ELA-e ( $p < 0,213$ ).

Na ESE (que mede sonolência excessiva), houve diferença estatística quando comparados todos os três grupos ( $p < 0,006$ ) e na comparação entre controles e ELA-8 ( $p < 0,001$ ); porém não houve diferença significativa na comparação entre controles e ELA-e ( $p < 0,211$ ); nem entre ELA-8 e ELA-e ( $p < 0,52$ ). A sonolência diurna excessiva medida pela ESE apresentou piores resultados no grupo controle ( $9,5 \pm 4,8$ ) em relação aos grupos ELA-e ( $7,8 \pm 5,9$ ) e ELA-8 ( $4,4 \pm 4,5$ ).

Vinte participantes responderam a ESE com notas dez ou superior (30% da do total da amostra), sendo um participante do grupo ELA-8 (5,9% do grupo, restante do grupo referiu SED leve), oito do grupo ELA-e (33,3% do grupo, incluindo uma usuária de VNI) e onze do grupo controle (45,8% do grupo).

Para os dois questionários utilizados para triar o risco de AOS, STOP-Bang e Berlim, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos. Todavia, há de ressaltar que havia três pacientes do grupo ELA-8 e sete pacientes do grupo ELA-e em uso de VNI (total de dez participantes). Foi executada nova análise do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para amostras independentes, incluindo o grupo

controle e desconsiderando esses dez participantes; novamente, o resultado não foi estatisticamente significativo; com valores de  $p < 0,684$  e  $p < 0,790$  para os questionários STOP-Bang e Berlim, respectivamente. Os questionários não puderam apontar, por conseguinte, maior risco de AOS na população estudada.

O IQSP avalia a qualidade subjetiva do sono como um todo e, quanto maior a nota, pior é a sensação subjetiva da qualidade do sono do paciente. O grupo ELA-e apresentou as maiores notas ( $11,7 \pm 4,5$ ) e as menores o grupo controle ( $5,3 \pm 3,4$ ), com o grupo ELA-8 apresentando valores intermediários ( $7,8 \pm 3,5$ ). Todas as comparações das notas dos resultados gerais do índice apresentaram resultados com diferenças estatísticas significativas. Portanto, o grupo ELA-e apresentou a pior percepção de seu sono e o grupo controle, a melhor (auto percepção de qualidade do sono: ELA-e < ELA-8 < Controle), ressaltando que todos apresentaram notas acima de 5.

### 5.3 – Componentes do IQSP

A Tabela 3 descreve os resultados obtidos separadamente em cada dos sete componentes (ou domínios) avaliados para o resultado global do IQSP.

Tabela 3: dados dos sete componentes do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh

Componente	ELA-8	ELA-e	Controles saudáveis	Todos os grupos Kruskal-Wallis Test	ELA-8 vs	ELA-e vs	ELA-8 vs
	(n = 17) Med $\pm$ DP (P25-P75)	(n = 24) Med $\pm$ DP (P25-P75)	(n=24) Med $\pm$ DP (P25-P75)		Controles (Mann-Whitney test)	Controles	ELA-e
Componente 1: Qualidade subjetiva do sono	1,1 $\pm$ 0,9 (5,0 - 10,0)	1,7 $\pm$ 0,8 (1,0 - 2,0)	1,0 $\pm$ 0,7 (1,0 - 1,0)	$p < 0,004$	$p < 0,784$	$p < 0,002$	$p < 0,019$
Componente 2: latência do sono	1,3 $\pm$ 0,8 (1,0 - 1,0)	1,7 $\pm$ 1,0 (1,0 - 2,0)	0,8 $\pm$ 0,9 (0,0 - 1,3)	$p < 0,007$	$p < 0,068$	$p < 0,003$	$p < 0,136$
Componente 3: Duração do sono	0,7 $\pm$ 1,0 (0,0 - 1,0)	1,6 $\pm$ 1,1 (1,0 - 2,0)	1,1 $\pm$ 1,7 (0,0 - 1,0)	$p < 0,015$	$p < 0,483$	$p < 0,019$	$p < 0,013$
Componente 4: Eficiência do sono	0,7 $\pm$ 0,9 (0,0 - 1,0)	2,6 $\pm$ 4,1 (0,8 - 3,0)	0,2 $\pm$ 0,4 (0,0 - 0,0)	$p < 0,001$	$p < 0,057$	$p < 0,001$	$p < 0,003$
Componente 5: Perturbação do sono	1,6 $\pm$ 0,8 (1,0 - 2,0)	1,8 $\pm$ 0,7 (1,0 - 2,0)	1,4 $\pm$ 0,6 (0,0 - 0,0)	$p < 0,100$	N/A	N/A	N/A
Componente 6: Uso de medicação para dormir	1,6 $\pm$ 1,5 (0,0 - 3,0)	1,8 $\pm$ 1,5 (0,0 - 3,0)	0,5 $\pm$ 1,1 (0,0 - 0,0)	$p < 0,005$	$p < 0,018$	$p < 0,002$	$p < 0,647$
Componente 7: Disfunção diurna	0,8 $\pm$ 0,8 (0,0 - 1,0)	1,2 $\pm$ 0,8 (1,0 - 2,0)	0,3 $\pm$ 0,6 (0,0 - 0,3)	$p < 0,001$	$p < 0,063$	$p < 0,001$	$p < 0,105$
<b>Pittsburgh TOTAL</b>	<b>7,8 <math>\pm</math> 1,1 (5,0 - 10,0)</b>	<b>11,7 <math>\pm</math> 4,5 (8,0 - 15,0)</b>	<b>5,3 <math>\pm</math> 3,4 (3,0 - 6,3)</b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>	<b><math>p &lt; 0,012</math></b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>	<b><math>p &lt; 0,006</math></b>

Notas: Med = média; DP = desvio padrão; P25 = primeiro quartil; P75 = terceiro quartil; N/A = não se aplica.

O grupo ELA-e apresentou os piores resultados (notas mais altas) em todos os componentes; todavia, não houve diferença estatística significativa no componente 5 (perturbação do sono) na comparação entre todos os grupos ( $p < 0,100$ ).

A qualidade subjetiva do sono foi pior nos pacientes ELA-e quando comparados aos controles ( $P < 0,002$ ) e ELA-8 ( $p < 0,019$ ); porém sem diferença significativa entre ELA-8 e controles ( $p < 0,784$ ).

A sensação da latência do sono foi mais longa nos pacientes ELA-e em relação aos controles ( $P < 0,003$ ); não sendo encontrada diferença estatística significativa entre os demais.

A duração do sono foi menor no grupo ELA-e quando comparada aos Controles ( $p < 0,019$ ) e ELA-8 ( $p < 0,013$ ); sem diferença desigualdade significativa entre ELA-8 e controles.

Perturbação do sono foi semelhante entre os três grupos ( $p < 0,100$ ).

Os pacientes com diagnóstico ELA-8 e ELA-e utilizaram medicamentos para dormir com maior frequência do que os controles ( $p < 0,005$  e  $p < 0,018$ , respectivamente); sem diferença estatística significativa entre os dois grupos ELA ( $p < 0,647$ ).

Em relação à disfunção diurna, pacientes ELA-e relataram maior dificuldade em relação aos controles ( $P < 0,001$ ); não sendo encontrada diferença estatística significativa entre os demais.

#### **5.4 – Horários de hábitos de sono**

As médias e os desvios padrões dos horários de hábito de sono referidos dos participantes do estudo e os produtos dos testes de comparação estão demonstrados na Tabela 4.

Tabela 4: Horários de sono, eficiência e quantidade média de horas dormidas dos participantes

Componente	ELA-8	ELA-e	Controles saudáveis	Todos os grupos	ELA-8 vs	ELA-e vs	ELA-8 vs
	(n = 17)	(n = 24)	(n=24)		Controles	Controles	ELA-e
	Med ± DP (P25-P75)	Med ± DP (P25-P75)	Med ± DP (P25-P75)	Kruskal-Wallis Test	(Mann-Whitney test)		
Horário habitual de dormir	22:31 ± 1:33 (21:00 - 23:30)	20:50 ± 4:40 (20:56 - 22:37)	22:07 ± 0:52 (21:45 - 22:30)	p < 0,167	N/A	N/A	N/A
Latência do sono (minutos)	20,0 ± 23,4 (10 - 30)	45,5 ± 45,3 (10 - 60)	14,8 ± 11,4 (5 - 26)	<b>p &lt; 0,003</b>	p < 0,073	<b>p &lt; 0,001</b>	p < 0,124
Horário habitual de acordar	6:40 ± 0,1 (5:00 - 7:30)	6:14 ± 0,1 (5:30 - 6:56)	5:48 ± 0:53 (5:00 - 6:00)	p < 0,235	N/A	N/A	N/A
Quantidade de horas dormidas	7:08 ± 1:24 (6:30 - 8:00)	5:35 ± 1:55 (4:52 - 7:00)	6:56 ± 1:06 (6:00 - 8:00)	<b>p &lt; 0,007</b>	p < 0,590	<b>p &lt; 0,008</b>	<b>p &lt; 0,008</b>
Eficiência do sono	86% ± 14,6 (80,0 - 100,0)	68% ± 22,8 (51,1 - 89,4)	90% ± 8,7 (84,5 - 100,0)	<b>p &lt; 0,001</b>	p < 0,348	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,009</b>
Epworth	4,4 ± 4,5 (2,0 - 7,0)	7,8 ± 5,9 (3,5 - 8,0)	9,5 ± 4,8 (6,0 - 12,5)	<b>p &lt; 0,006</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	p < 0,211	p < 0,052

Notas: Med = média; DP = desvio padrão; P25 = primeiro quartil; P75 = terceiro quartil; N/A = não se aplica.

A tabela 4 expressa a latência do sono em minuto (enquanto a tabela 3 apresenta a nota do componente no IQSP). O grupo ELA-e refere demorar cerca de 30 minutos a mais que o controle para começar a dormir após deitado.

Não houve diferença estatística significativa entre os horários habituais de dormir entre os três grupos.

Não foi encontrada distinção significativa entre os horários de acordar dos três grupos.

O grupo ELA-e descreveu menor quantidade de horas dormidas em relação aos demais e, com isso, apresentou também a pior eficiência do sono. Apesar deste achado, conforme citado anteriormente, o grupo controle apresentou maior queixa de sonolência excessiva diurna (maiores notas na ESE) em relação ao grupo ELA-8.

Foram realizados testes de Spearman para correlacionar a quantidade de horas dormidas com o ESE internamente no grupo ELA-8 ( $p < 0,108$ ), grupo ELA-e ( $p < 0,812$ ) e grupo controle ( $p < 0,218$ ) e entre todos os 65 participantes do trabalho ( $p < 0,888$ ). Não houve relação entre horas dormidas e ESE.

Também foram executados testes de Spearman para correlação entre a quantidade de horas dormidas e IQSP considerando apenas o grupo ELA-8 (Coeficiente de

correlação -0,740;  $p < 0,001$ ), grupo ELA-e (Coeficiente de correlação -0,704;  $p < 0,001$ ), grupo Controle ( $p < 0,082$ ). Destarte, apesar de a quantidade de horas dormidas fazer parte do cálculo para o escore final do IQSP, este dado parece ter importante impacto no resultado do IQSP dos pacientes com doença do neurônio motor

### 5.5 – Uso de medicamentos para dormir

Os relatos das frequências de ingestão de medicamentos para dormir e os tipos de fármacos mais consumidos estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: medicamentos utilizados para ajudar no sono.

Componente 6: Uso de medicação para dormir	ELA-8		ELA-e		Controles saudáveis		Todos os grupos	ELA-8 vs Controles	ELA-e vs Controles	ELA-8 vs ELA-e
	(n = 17)	(n = 24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)	(n=24)				
	n	% do grupo	n	% do grupo	n	% do grupo	Kruskal-Wallis Test	(Mann-Whitney test)		
Não durante o último mês	8	47,1	9	37,5	19	79,2	$p < 0,008$	$p < 0,014$	$p < 0$	$p < 0,81$
Menos de uma vez por semana	0	0,0	0	0,0	1	4,2	$p < 0,695$	N/A	N/A	N/A
Uma ou duas vezes por semana	0	0,0	1	4,2	1	4,2	$p < 0,001$	$p < 0,400$	$p < 0$	$p < 0$
Três ou mais vezes por semana	9	52,9	14	58,3	3	12,5	$p < 0,001$	$p < 0,002$	$p < 0$	$p < 0$
<b>Medicamento consumido</b>							#	%		
Alprazolam	3	17,6	0	0,0	0	0,0	3	6,3		
Amitriptilina	2	11,8	3	12,5	0	0,0	5	10,4		
Clonazepam	1	5,9	3	12,5	2	8,3	6	12,5		
Duloxetina	0	0,0	1	4,2	0	0,0	1	2,1		
Fluoxetina	1	5,9	0	0,0	0	0,0	1	2,1		
Gabapentina	0	0,0	2	8,3	0	0,0	2	4,2		
Melatonina	2	11,8	0	0,0	0	0,0	2	4,2		
Mirtazapina	0	0,0	4	16,7	0	0,0	4	8,3		
Olanzapina	0	0,0	1	4,2	0	0,0	1	2,1		
Quetiapina	1	5,9	1	4,2	0	0,0	2	4,2		
Sertralina	1	5,9	1	4,2	0	0,0	2	4,2		
Trazodona	3	17,6	4	16,7	0	0,0	7	14,6		
Valeriana	1	5,9	0	0,0	0	0,0	1	2,1		
Venlafaxina	0	0,0	2	8,3	0	0,0	2	4,2		
Zolpidem	0	0,0	5	20,8	4	16,7	9	18,8		

Nota: pacientes que utilizaram medicamentos mais de três vezes por semana frequentemente recorreram a polifarmácia; N/A = não se aplica.

O grupo ELA-e apresentou-se como o maior consumidor de medicamentos para ajudar no sono, seguido pelo grupo ELA-8, com aproximadamente 58% e 53% dos

respectivos pacientes dependendo de remédios pelo menos três vezes por semana para entrar no sono. No grupo controle, 79% dos participantes não consumiram medicamentos para dormir e 12% dos participantes usaram remédios para ajudar no sono por três ou mais vezes por semana.

Pacientes que utilizaram medicamentos na maioria dos dias ocasionalmente recorreram à polifarmácia, consumindo diferentes tipos de remédios. As moléculas mais utilizadas foram zolpidem (18,8% dos medicamentos), seguido por trazodona (14,6% dos remédios) clonazepam (12,5% das drogas).

Foram realizados testes de Spearman para correlacionar a frequência de uso de medicamentos com as respostas referentes a: latência do sono, horas dormidas, eficiência do sono, ESE, fenômenos de movimentação noturna ou desorientação/confusão durante a noite (Tabela 6).

Tabela 6 - correlações entre uso de medicamentos para dormir com latência do sono, horas dormidas, eficiência do sono, Epworth e queixas de movimentação, confusão ou desorientação noturnas (teste de Spearman)

	ELA-8		ELA-e		Controle	
	Significância	Coefficiente de Correlação	Significância	Coefficiente de Correlação	Significância	Coefficiente de Correlação
Latencia do sono	p < 0,770	N/A	p < 0,044	,414*	p < 0,022	,466*
Horas dormidas	p < 0,203	N/A	p < 0,036	,431*	p < 0,497	N/A
Eficiencia do sono	p < 0,325	N/A	p < 0,203	N/A	p < 0,961	N/A
Epworth	p < 0,854	N/A	p < 0,019	-,475*	p < 0,784	N/A
Queixa de movimentação noturna	p < 0,621	N/A	p < 0,870	N/A	p < 0,850	N/A
Queixa de desorientação noturna ou confusão	p < 0,688	N/A	p < 0,326	N/A	p < 0,621	N/A

Notas: \* = a correlação é significativa no nível 0,005 (2 extremidades); N/A = não se aplica.

Avaliando-se o uso de medicamento para dormir no grupo ELA-e, foram encontradas correlações estatísticas significativas positivas entre latência do sono e quantidade de horas dormidas e negativa na ESE; ou seja, a sonolência diurna é menor com o maior uso da medicação e, quanto maior a frequência de uso de medicamento, maior é a quantidade de horas dormidas e a latência para o sono. No grupo Controle, a latência do sono apresentou correlação estatística positiva significativa com uso de medicamentos.

Não foram encontradas correlações significativas entre uso de medicamentos e queixas de movimentação, desorientação ou confusão noturnas.

Os pacientes ELA-8 que sentem dor atrapalhando a madorra não relataram usar medicamentos específicos com a finalidade de reduzi-la, de modo a melhorar o sono. Os dois pacientes ELA-e usuários de gabapentina afirmaram usar o medicamento para ajudar também na dor neuropática.

## 5.6 – Perturbações do sono

O quinto componente do IQSP aponta possíveis causas de perturbações no sono do paciente (tabela 7).

Tabela 7 - componente 5 do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh: perturbações do sono, com seus subdomínios

	ELA-8 (n = 17) Med ± DP	ELA-e (n = 24) Med ± DP	Controles (n=24) Med ± DP	Todos os grupos (Kruskal-Wallis Test)	ELA-8 vs Controles (Mann-Whitney test)	ELA-e vs Controles (Mann-Whitney test)	ELA-8 vs ELA-e (Mann-Whitney test)
<b>Componente 5: Perturbação do sono</b>	1,7 ±0,8	1,8 ±0,7	1,4 ±0,6	p < 0,100	N/A	N/A	N/A
<b>5b -despertar</b>	1,8 ±1,2	2,5 ±0,8	1,8 ±1,1	<b>p &lt; 0,310</b>	p < 0,845	<b>p &lt; 0,013</b>	<b>p &lt; 0,047</b>
<b>5c - banheiro</b>	1,9 ±1,2	2,0 ±1,3	2,0 ±1,1	p < 0,737	N/A	N/A	N/A
<b>5d - respirar</b>	0,6 ±0,9	0,6 ±1,1	0,3 ±0,8	p < 0,322	N/A	N/A	N/A
<b>5e - tossir ou roncar</b>	1,0 ±1,3	0,7 ±1,0	0,5 ±0,9	p < 0,594	N/A	N/A	N/A
<b>5f - frio</b>	0,5 ±0,8	0,9 ±1,1	0,7 ±1,0	p < 0,603	N/A	N/A	N/A
<b>5g - calor</b>	1,2 ±1,3	1,5 ±1,3	1,1 ±1,0	p < 0,546	N/A	N/A	N/A
<b>5h - sonhos ruins</b>	1,1 ±1,2	1,0 ±1,3	0,9 ±1,0	p < 0,740	N/A	N/A	N/A
<b>5i - dor</b>	1,4 ±1,2	1,2 ±1,3	0,5 ±0,9	p < 0,073	N/A	N/A	N/A
<b>5j - outras causas</b>	1,1 ±1,2	1,8 ±1,4	0,4 ±0,8	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,044</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	p < 0,074

Notas: Med = média; DP = desvio padrão; N/A = não se aplica.

Avaliando os subcomponentes, grupo ELA-e apresentou queixas de despertares fragmentando o sono que os demais grupos de maneira significativa.

Outra diferença significativa notável foi que os dois grupos clínicos, ELA-8 e ELA-e, queixaram-se de outras causas atrapalhando o sono em relação aos controles, porém sem diferença estatística significativa entre si. Quando questionados quais seriam essas causas, as respostas foram preocupações e angústias.

### **5.7 – Questões extras do IQSP: movimentos noturnos**

O Questionário de Pittsburgh apresenta em seu final questões extras que não são utilizadas para se chegar ao resultado do questionário, mas que podem oferecer informações adicionais sobre o sono do paciente.

Esta parte do questionário infere a frequência de fenômenos que possam sugerir parassonias, apneia ou transtornos de movimentos. Dentre as perguntas extras, as questões 10-c e 10-d, avaliam, respectivamente, movimentos de chutar ou sacudir que ocorrem durante o sono e episódios de desorientação ou confusão durante a noite.

Conforme mencionado em Métodos, a pergunta 10-c sofreu adaptação durante a coleta do questionário, sendo considerados apenas movimentos complexos, incluindo de membros superiores, com memória ou descrição de estarem relacionados ao conteúdo dos sonhos, estes preferencialmente violentos, agressivos ou cheios de ação, predominando na segunda metade da noite e com relatos confirmados por pelo menos uma testemunha (cônjuge, familiar ou cuidador).

Dos dezessete pacientes do grupo ELA-8, nove referiram movimentos noturnos nos últimos 30 dias (52,9% dos participantes), contra cinco do grupo controle (20%) e outros cinco do grupo ELA-e (20%). Além de mais comum no grupo ELA-8, este apresentou também maior frequência de ocorrência de ambos os eventos que os demais grupos e o grupo controle a menor regularidade de episódios (Tabela 8).

Tabela 8 - Questionário de Pittsburgh, questões extras

	ELA-8 (n = 17) Med ± DP	ELA-e (n = 24) Med ± DP	Controles (n=24) Med ± DP	Todos os grupos (Kruskal-Wallis Test)	ELA-8 vs Controles (Mann-Whitney test)	ELA-e vs Controles (Mann-Whitney test)	ELA-8 vs ELA-e (Mann-Whitney test)
Pitsburg extra: 10 c - mexer dormindo	1,6 ± 1,7	0,7 ± 1,4	0,3 ± 0,9	p < 0,032	p < 0,014	p < 0,839	p < 0,053
Pitsburg extra: 10 d - desorientação e confusão	0,6 ± 1,2	0,3 ± 1,0	0,0 ± 0,2	p < 0,070	N/A	N/A	N/A

Notas: Med = média; DP = desvio padrão; N/A = não se aplica.

A fim de se pesquisar a correlação entre as queixas de mexer dormindo e de acordar confuso com o uso de progressivo de medicamentos, foram realizados testes comparativos de mostras não pareadas. Pela importância dada a esta informação, foram realizados dois tipos de cálculo: Qui-quadrado seguindo de Kruskal Wallis e Teste Jonckheere-Terpstra (tabela 9).

Tabela 9 - Correlações entre uso de medicamentos para dormir e movimentos noturnos ou confusões durante a noite

Regularidade de uso de medicamentos	Grupo ELA-8 (n = 17)				Teste Kruskal Wallis	Teste Jonckheer e-Terpstra	Grupo ELA-e (n = 24)				Teste Kruskal Wallis	Teste Jonckheer e-Terpstra
	0	1	2	3			0	1	2	3		
Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo*	n = 8	0	0	9	p < 0,605	p < 0,61	9	0	1	14	p < 0,858	p < 0,87
Episódios de desorientação ou confusão durante a noite*	8,6	0,0	0,0	9,4	p < 0,675	p < 0,68	13,7	0,0	11,0	11,8	p < 0,541	p < 0,32
Regularidade de uso de medicamentos	Grupo Controle (n=24)				Teste Kruskal Wallis	Teste Jonckheer e-Terpstra	Todos os grupos (n = 65)				Teste Kruskal Wallis	Teste Jonckheer e-Terpstra
	0	1	2	3			0	1	2	3		
Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo*	n = 19	1	1	3	p < 0,236	p < 0,84	32,44	23,50	36,50	33,87	p < 0,889	p < 0,710
Episódios de desorientação ou confusão durante a noite*	12,6	12,0	12,0	12,0	p < 0,967	p < 0,610	32,96	28,50	28,50	33,58	p < 0,910	p < 0,871

Notas: \* = Pontos de média.

Nenhum resultado apresentou diferença estatística significativa, mesmo quando comparadas as frequências de uso de medicamentos e dos sintomas.

Avaliando-se apenas o grupo ELA-8, foram realizados testes para estudar a **frequência** dos episódios (“de nenhuma vez nos últimos trinta dias” a “três ou mais vezes por semana”) com as seguintes variáveis: sexo ( $p < 0,337$ ), idade ( $p < 0,646$ ), Epworth ( $p < 0,108$ ), qualidade subjetiva do sono ( $p < 0,790$ ), uso de medicamentos ( $p < 0,707$ ), ALSFRS ( $p < 0,509$ ), horas dormidas ( $p < 0,858$ ) e eficiência do sono ( $p < 0,375$ ). Para análise de sexo, foi utilizado Qui-quadrado. Para correlação entre os demais, foi utilizado teste de Spearman. Nenhum resultado foi estatisticamente significativo.

### **5.8 – Ventilação não invasiva**

Considerando-se a possibilidade de que a sonolência diurna, a dificuldade para dormir, os movimentos noturnos, assim como os despertares e desorientação poderiam estar sendo desencadeados por distúrbios respiratórios do sono, foram realizados testes não paramétricos com a finalidade de separar os pacientes usuários de ventilação não invasiva (VNI) daqueles que ainda não aderiram a esta modalidade de tratamento.

Do total de 41 pacientes com diagnósticos de ELA, 10 faziam uso de VNI (24,4%); sendo 3 pessoas do grupo ELA-8 (21,4%) e 7 do grupo ELA-e (41,2%). Destes, todos os pacientes do grupo ELA-8 usavam VNI binível (BiPAP) apenas para dormir. Entretanto, no grupo ELA-e, três pacientes já utilizavam respirador mecânico (Philips Trilogy) mesmo durante a vigília. A Tabela 10 apresenta os resultados.

Tabela 10 - comparativo entre pacientes usuários de ventilação não invasiva durante o sono e pacientes que não utilizam a modalidade de tratamento.

	ELA-8 (n = 17)		ELA-e (n = 24)		Controles (n=24)	Todos os grupos	ELA-8 Sem VNI vs Com	ELA-e Sem VNI vs Com
	Sem VNI (n = 14)	Com VNI (n = 3)	Sem VNI (n = 17)	Com VNI (n = 7)				
	Med ± DP (P25-P75)	Med ± DP (P25-P75)	Med ± DP (P25-P75)	Med ± DP (P25-P75)				
<b>ALSFRS</b> (0 - 40)	27,3 ± 7,2 (27,0 - 32,5)	27,0 ± 3,5 (26,0 - 29,0)	24,2 ± 10,4 (17,0 - 30,5)	12,7 ± 9,6 (6,5 - 15,0)	40,0 ± 0,0 (40,0 - 40,0)	p < 0,488	p < 1,000	p < 0,418
<b>Epworth</b> (0 - 24)	4,7 ± 3,7 (1,3 - 7,8)	2,7 ± 1,2 (2,0 - 3,0)	6,5 ± 4,9 (2,0 - 7,0)	11,0 ± 7,4 (6,0 - 15,5)	9,5 ± 4,8 (6,0 - 12,5)	p < 0,088	p < 0,768	p < 0,187
<b>Pittsburgh</b> <b>TOTAL</b>	8,2 ± 3,7 (5,5 - 10,0)	5,7 ± 1,2 (5,0 - 6,0)	12,2 ± 0,8 (9,0 - 11,8)	10,4 ± 5,0 (6,5 - 15,0)	5,3 ± 3,4 (3,0 - 6,3)	p < 0,022	p < 0,244	p < 0,494
<b>Horário habitual de dormir</b>	22:20 ± 1:38 (21:00 - 23:00)	23:25 ± 0:22 (23:15 - 23:37)	21:48 ± 2:03 (21:00 - 23:00)	21:53 ± 1:20 (21:07 - 22:30)	22:07 ± 0:52 (21:45 - 22:30)	p < 0,085	p < 0,006	p < 0,664
<b>Latência do sono (minutos)</b>	28,9 ± 24,8 (11,3 - 33,8)	11,7 ± 2,9 (10,0 - 12,5)	57,0 ± 49,1 (30:00 - 60:00)	17,3 ± 12,2 (10,0 - 30,0)	14,8 ± 11,4 (5,0 - 26,3)	p < 0,024	p < 0,197	p < 0,016
<b>Horário habitual de acordar</b>	6:23 ± 1:28 (5:00 - 7:22)	8:00 ± 1:19 (7:15 - 8:30)	6:16 ± 1:39 (5:30 - 6:46)	6:12 ± 2:35 (5:15 - 6:45)	5:48 ± 0:53 (5:00 - 6:00)	p < 0,358	p < 0,16	p < 0,710
<b>Quantidade de horas dormidas</b>	7:08 ± 1:32 (5:52 - 9:45)	7:10 ± 0:45 (6:45 - 7:30)	5:42 ± 2:33 (5:00 - 7:00)	5:15 ± 2:35 (4:00 - 6:30)	6:56 ± 1:06 (6:00 - 8:00)	p < 0,972	p < 0,859	p < 0,804
<b>Eficiência do sono</b>	85,9 ± 16,1 (78,9 - 100,0)	83,7 ± 2,6 (82,3 - 84,5)	69,2 ± 18,5 (56,5 - 88,9)	65,6 ± 25,9 (53,9 - 80,0)	89,9 ± 8,7 (84,5 - 100,0)	p < 0,067	p < 0,591	p < 0,804
<b>Pitsburg extra: 10 c - mexer dormindo</b>	1,2 ± 1,7 (0,0 - 3,0)	1,3 ± 1,2 (0,0 - 2,0)	0,9 ± 1,7 (0,0 - 0,0)	0,1 ± 0,4 (0,0 - 0,0)	0,3 ± 0,9 (0,0 - 0,0)	p < 0,212	p < 0,859	p < 0,664
<b>Pitsburg extra: 10 d - desorientação e confusão</b>	0,0 ± 0,0 (0,0 - 1,0)	0,0 ± 0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 ± 0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 ± 0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 ± 0,2 (0,0 - 0,0)	p < 0,220	p < 0,362	p < 0,534

Notas: VNI = ventilação não invasiva; Med = média; DP = desvio padrão; P25 = primeiro quartil; P75 = terceiro quartil.

Não houve diferença estatística significativa nos resultados globais do IQSP entre usuários e não usuários de VNI, o que indica que a baixa qualidade do sono dos pacientes não deve ser explicada exclusivamente por distúrbios ventilatórios.

A utilização de VNI não apresentou diferença estatística significativa na sonolência diurna (avaliada pela ESE) ou nos episódios de movimentações ou confusões noturnas.

## 5.9 – Escala funcional e qualidade do sono

A fim de esclarecer eventuais correlações entre os escores da ALSFRS e as demais variáveis (ESE, Pittsburgh, STOP-Bang, Berlim, hora de deitar, latência do sono, horário de acordar, quantidade de horas dormidas, eficiência do sono, sonhos ruins, dor, despertares noturnos, qualidade subjetiva do sono, queixas de mexer dormindo e

disfunção diurna) nos participantes com doença do neurônio motor, foram realizados testes de Spearman avaliando cada grupo separadamente e a união entre os grupos a fim de aumentar a amostra (tabela 11).

Tabela 11 - Correlações entre ALSFRS e outras variáveis

	Grupo ELA-8		Grupo ELA-e		ELA-8 & ELA-e	
	Significância	Coefficiente de Correlação	Significância	Coefficiente de Correlação	Significância	Coefficiente de Correlação
Epworth	p < 0,079	N/A	p < 0,200	N/A	<b>p &lt; 0,038</b>	<b>,258*</b>
Pittsburgh	p < 0,156	N/A	p < 0,481	N/A	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>-,503**</b>
STOP-Bang	p < 0,669	N/A	<b>p &lt; 0,006</b>	<b>,545**</b>	p < 0,064	N/A
Berlin	p < 0,572	N/A	p < 0,065	N/A	p < 0,124	N/A
Hora de deitar	p < 0,672	N/A	p < 0,797	N/A	p < 0,065	N/A
Latencia do sono	p < 0,055	N/A	p < 0,650	N/A	<b>p &lt; 0,011</b>	<b>-,314*</b>
Horario de acordar	p < 0,909	N/A	p < 0,966	N/A	p < 0,275	N/A
Horas dormidas	p < 0,317	N/A	p < 0,362	N/A	p < 0,052	N/A
Eficiencia do sono	p < 0,704	N/A	p < 0,397	N/A	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>,390**</b>
Sonhos ruins	p < 0,200	N/A	p < 0,845	N/A	p < 0,929	N/A
Dor	p < 0,585	N/A	p < 0,476	N/A	<b>p &lt; 0,039</b>	<b>-,256*</b>
Despertares noturnos	p < 0,968	N/A	<b>p &lt; 0,009</b>	<b>-,523**</b>	<b>p &lt; 0,005</b>	<b>-,346**</b>
Qualidade Subjetiva do sono	p < 0,480	N/A	p < 0,571	N/A	<b>p &lt; 0,046</b>	<b>-,248*</b>
Mexer dormindo	p < 0,191	N/A	p < 0,550	N/A	p < 0,837	N/A
Disfuncao diurna	p < 0,380	N/A	p < 0,948	N/A	<b>p &lt; 0,002</b>	<b>-,372**</b>

Notas: N/A = não se aplica; \* = A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades); \*\* = A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

No grupo ELA-8 não houve correlação estatisticamente significativa entre a ALSFRS e as demais variáveis relacionadas ao sono.

No grupo ELA-e houve correlação significativa positiva moderada entre a ALSFRS e o questionário STOP-Bang (quanto maior a funcionalidade do paciente, maior é a probabilidade de apneia obstrutiva do sono) e correlação significativa negativa moderada entre ALSFRS e queixas de despertares noturnos (quanto menor a funcionalidade, maior a fragmentação do sono).

Somando-se os dois grupos de pacientes para aumentar a amostra, os resultados apresentaram as seguintes correlações significativas:

ALSFRS e ESE: correlação significativa positiva fraca (quanto maior a funcionalidade, maior a sonolência diurna).

ALSFRS e IQSP: correlação significativa negativa moderada (quanto menor a funcionalidade, pior é a percepção do sono).

ALSFRS e latência do sono: correlação significativa negativa fraca (quanto menor a funcionalidade, maior o tempo para iniciar o sono).

ALSFRS e eficiência do sono: correlação significativa positiva fraca (quanto menor a funcionalidade, menor é a eficiência do sono).

ALSFRS e dor: correlação significativa negativa fraca (quanto menor a funcionalidade, maior é a frequência de queixa de dor atrapalhando o sono).

ALSFRS e despertares noturnos: correlação significativa negativa fraca (quanto menor a funcionalidade, maior é a frequência de fragmentação do sono).

ALSFRS e qualidade subjetiva do sono: correlação significativa negativa fraca (quanto menor a funcionalidade, pior é a avaliação da qualidade subjetiva do sono).

ALSFRS e disfunção diurna: correlação significativa negativa fraca (quanto maior a funcionalidade, menor é frequência de queixa de disfunção diurna).

A Figura 3 apresenta o gráfico de dispersão simples da correlação ALSFRS e IQSP da união dos dois grupos de pacientes com doença do neurônio motor (ELA-8 e ELA-e).

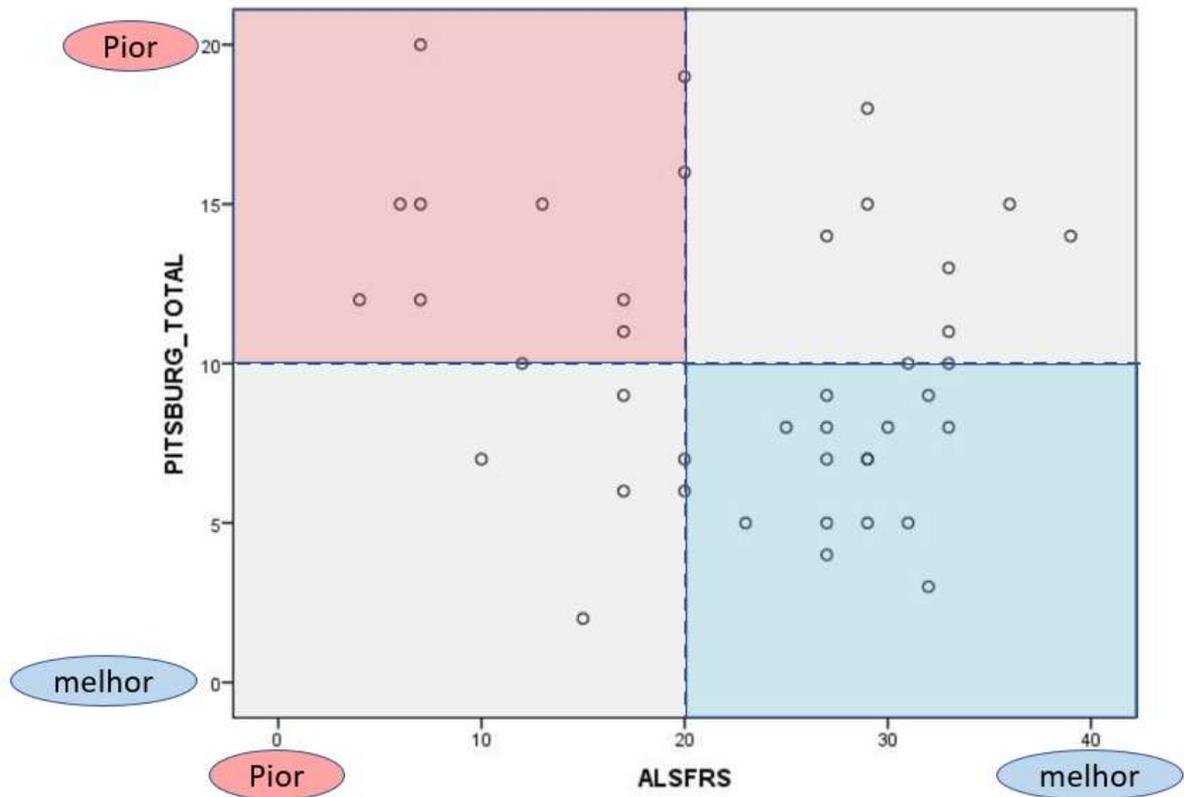


Figura 3: gráfico de dispersão da correlação da escala funcional da esclerose lateral amiotrófica e índice de qualidade do sono de Pittsburgh.

Cada ponto no gráfico representa um paciente. Notas altas no IQSP representam pior qualidade subjetiva do sono. Notas baixas na ALSFRS representam menor funcionalidade. A análise de correlação de Spearman (não linear) apresentou relação significativa negativa moderada entre as variáveis (quando a nota de uma é alta, a outra tende a ser baixa, e vice versa).

## 6. DISCUSSÃO

O presente estudo é um trabalho inédito na avaliação peculiar do sono em pacientes sintomáticos com diagnóstico clínico e genético de ELA-8 e comparando a à ELA-e e a controles saudáveis. A ELA-8 é uma doença de brasileiros, identificada em nosso país e que carece de estudos específicos. O grupo ELA-e foi introduzido ao trabalho para fazer contraste ao grupo ELA-8, não interpretando os dados apenas com os controles saudáveis.

O trabalho apresenta algumas semelhanças metodológicas com o artigo publicado por Diaz-Abad (2018), como a aplicação de ESE, IQSP e ALSFRS; porém diverge por termos incluído STOP-Bang e Berlim e não o Inventário de Depressão de Beck. Além disso, nós separamos os grupos de pacientes em ELA-8 e ELA-e, incluindo também pacientes em uso de VNI. Os resultados apontaram uma pior qualidade do sono nos pacientes com doença do neurônio motor em relação aos controles.

Pacientes com diagnóstico genético de ELA-8 no ambulatório de neurogenética do HC-UFMG queixam-se de movimentação durante o sono e interpretação dos sonhos enquanto dorme, principalmente na segunda metade da noite. Tratam-se de episódios repetidos de vocalização e de comportamentos motores complexos relacionados ao sono. Os pacientes acordam lúcidos, orientados, sem confusão. Os fenômenos são confirmados pelos cônjuges ou cuidadores. A elevada frequência desses relatos foi notada pela equipe médica assistente.

Os comportamentos descritos sugerem corresponder a TCSREM nessa população e merece ser pesquisada. Embora para o diagnóstico definitivo seja necessária a v-PSG e presença de períodos de sono REM sem atonia, este exame não é disponibilizado de rotina na rede pública pelo SUS em Belo Horizonte. Desta forma, conforme protocolo, estes pacientes receberam o diagnóstico **provisório** de TCSREM com base no julgamento clínico da equipe médica assistente (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Tal resultado foi ao encontro do que esperávamos encontrar no início do trabalho.

Associação entre TCSREM e sinucleinopatias já é bastante conhecida, porém sua relação com ELA necessita de maiores documentações (Ebben, 2012) (Ju, 2017). A

proteínoptia Tau e degeneração pálido-nigro-luysiana também aparentam relações com o TCSREM (Di Luca, 2021). Aproximadamente 54% dos pacientes do grupo ELA-8 apresentaram queixas sugestivas de TCSREM, o que diverge consideravelmente da média de 5% encontrada em outro trabalho, embora naquele o diagnóstico tenha sido realizado com V-PSG (Lo Coco, 2017). O questionário de Pittsburgh oferece questões extras que não entram na contabilidade para a nota final da qualidade do sono do paciente, mas a inquirição sobre “Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo” apresentou diferença estatística significativa na comparação entre ELA-8 versus controles ( $p < 0,014$ ), abrindo portas para pesquisas futuras sobre esse achado que pode ser um marcador clínico ou até mesmo pródromo da doença que chamamos de ELA-8. Como os pacientes ELA-8 sobrevivem por muitos anos com a doença, é possível que a sobrevivida longa permita um maior tempo de neurodegeneração no *locus cerúleos* e, conseqüentemente, surgimento de novos sintomas, como TCSREM.

TCSREM pode ser desencadeado pelo uso de diversos tipos de medicamentos, incluindo benzodiazepínicos (clonazepam), hipnóticos agonistas de receptores não benzodiazepínicos (zolpidem), antidepressivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (fluoxetina), inibidores seletivos da recaptção de serotonina e norepinefrina (velafaxina), outros antidepressivos (mirtazapina). (Berry, 2015). Assim, o uso destes medicamentos é fator de confusão para a origem da parassonia. Não obstante, nosso trabalho não apresentou diferença significativa na correlação entre uso de medicamentos e a frequência dos possíveis TCSREM ( $p < 0,605$ ).

Distúrbios respiratórios do sono também podem simular ou desencadear parassonias, dentre as quais TCSREM. todavia, testes comparativos não apresentaram diferença estatística significativa entre ingestão uso de medicamentos ou VNI e movimentos noturnos queixados por pacientes do grupo ELA-8, de modo que os fenômenos merecem explanação que não seja apneia do sono ou uso de fármacos.

A ESE é um método rápido e simples para aferição subjetiva de sonolência excessiva diurna, validado em diversos idiomas, inclusive o português (Bertolazi, 2009). Abaixo de dez, a nota é considerada normal e acima sonolência excessiva diurna. Os pacientes com o diagnóstico de ELA-8 apresentaram, em média, menores queixas de

sonolência excessiva diurna do que os outros grupos na ESE. O grupo com notas mais altas foi o grupo controle, cuja nota média se aproximou do valor de corte da normalidade e o terceiro quartil dos participantes apresentou sonolência leve. Tal dado merece uma investigação mais aprofundada para compreender suas razões, o que não foi o escopo deste trabalho. Uma possível e importante causa é o fato de que muitos pacientes com DNM não mais dirigem, respondendo sempre zero para a última questão da ESE. Sonolência excessiva diurna não pareceu estar influenciada pela quantidade de horas de sono dormidas pelos participantes. Embora não se possa inferir que baixas quantidades subjetivas de horas dormidas sejam sinônimo de insônia, vale lembrar que pacientes com este diagnóstico frequentemente apresentam notas baixas na ESE (Kryger, 2015).

O IQSP é uma ferramenta para se avaliar a qualidade subjetiva do sono nos últimos trinta dias. O resultado global varia 0 de 21 pontos e, quanto maior a nota, pior é a forma como o paciente percebe seu sono. Notas acima de 5 são consideradas má percepção da qualidade do sono. O grupo ELA-e apresentou os piores índices, seguido do grupo ELA-8 e Controle. A pior qualidade do sono nos pacientes com ELA em relação aos controles também foi encontrada no estudo de Diaz-Abad (2018). Essa pior noção e qualidade do sono impacta negativamente a vigília e a qualidade de vida, conforme demonstrado recentemente pelo grupo de pesquisa (de Alcântara, 2019).

O horário habitual de dormir, latência do sono, horário habitual de acordar, quantidade de horas dormidas coletados através do IQSP não podem ser utilizados para o diagnóstico de transtorno de insônia crônica, uma vez que, para este, é necessário que o paciente apresente a queixa por pelo menos três meses, ao passo o IQSP leva em consideração apenas os últimos trinta dias do paciente (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Apesar disto, estas informações são preciosas, pois nos dizem sobre as rotinas das pessoas.

Privação de sono subjetiva foi confessada por todos os grupos através do relato de quantidade de horas dormidas. Nenhum grupo apresentou média de oito ou mais horas de sono por noite. O grupo ELA-e referiu média de  $5:35 \pm 2:02$  horas de sono por noite; seguido pelo grupo Controle (média  $5:48 \pm 0:53$  horas de sono por noite) e por fim o grupo ELA-8 (média  $7:08 \pm 1:24$  horas de sono por noite;). Comparações da duração do sono entre usuários de VNI e não usuários refutaram associações

significativas entre PAP e horas de sono. O grupo ELA-e referiu sensação subjetiva de dormir cerca de duas horas a menos por noite que os pacientes do trabalho de Diaz-Abad (2018).

Privação de sono muitas vezes é reflexo da sociedade contemporânea, seja através da péssima ideia de que “dormir é perda de tempo”, até horas de deslocamento até o trabalho, acúmulo de atividades, uso de telas (televisores, tablets, celulares) durante a noite, trabalho em turno, dentre outras (Kryger, 2015). Houve possibilidades que não foram controladas, como a que os participantes controles saudáveis tenham maior facilidade e/ou autonomia para o uso de telas antes de dormir ou façam maior uso de café próximo ao horário de dormir. A quantidade adequada de horas de sono por noite é um importante fator para se considerar na qualidade geral do sono e da vida.

Alguns os pacientes diagnosticados com ELA-e relatam dormir antes dos demais; foi considerado que as estas pessoas poderiam ir a deitar mais cedo ou serem colocadas na cama por parentes e cuidadores antes da hora adequada para dormir devido à fraqueza muscular e pelo fato de que os próprios parentes ou cuidadores também precisam terminar suas atividades particulares antes de poderem se dirigir para suas respectivas camas. Foi levantada a hipótese desta influência no resultado. Todavia, a análise de correlação entre estes hábitos e a ALSFRS não mostrou diferença estatística significativa. Não obstante, é um importante ponto a se considerar. Há diversidades intermináveis de fatores que prolongam a latência do sono, incluindo síndrome das pernas inquietas, que parece ser extremamente frequente em pacientes com

Fragmentações do sono devido a despertares foram mais comuns no grupo ELA-e, sendo a principal causa de perturbação no sono destes pacientes. Não foram encontradas diferenças significativas nas queixas relacionadas à necessidade de se levantar para ir ao banheiro, dificuldades para respirar, tosse ou ronco, frio, calor ou sonhos ruins. Porém, interrupções do sono são frequentes em pacientes com ELA e sua fisiopatologia não é bem compreendida, acreditando tratarem-se de múltiplos fatores associados, como câimbras, dor, mobilidade reduzida, espasmos musculares, retenção de muco na via aérea, síndrome das pernas inquietas, depressão, ansiedade e dificuldade respiratória (Boentert, 2019) (Boenter, 2020).

O grupo ELA-8 referiu a maior frequência de dor perturbando o seu sono, seguido de perto pelo grupo ELA-e. Apesar da ausência de resultados estatisticamente significativos no nosso trabalho, a dor por si só infere maior dificuldade na estabilização do sono, com aumento da fragmentação e piora da percepção da sua qualidade (Berry, 2015).

O uso de medicamentos para dormir foi associado a relatos de maior quantidade de horas de sono por noite no grupo ELA-e ( $p < 0,0036$ ). Tal observação, entretanto, não foi observada nos demais grupos. O uso dos remédios também pareceu aumentar eficiência do sono na correlação entre os 65 participantes do trabalho ( $p < 0,010$ ). A prescrição de medicamentos pode ser, portanto, sim considerada; porém com parcimônia clínica. Além disso, como a Terapia Cognitivo Comportamental para insônia (TCC-i) é considerada o tratamento padrão-ouro para insônia (Sateia, 2017) (Riemann, 2017) (Qaseem, 2016), há espaço para trabalhar medidas não farmacológicas, como a higiene do sono, controle de estímulos, relaxamento, restrição do sono, intensão paradoxal, biofeedback, dentre outras.

Outras queixas frequentes e compreensíveis de perturbação no sono apresentadas pelos pacientes foram ansiedade causada pela doença em si e preocupações com o próprio futuro e com a família nos grupos ELA-8 e ELA-e. O maior consumo de medicamentos hipnóticos e sedativos utilizados pelos pacientes por estes grupos em relação aos controles possivelmente tem relação com essas angústias. O interesse genuíno e a empatia em relação às ansias e apreensões dos pacientes podem ajudá-los a compreender melhor a doença e, ainda que não as aceitem, a melhorar a tolerância.

Como a progressão da doença afeta toda a vida dos pacientes, de seus parentes próximos e cuidadores, não é de se surpreender que a perda da funcionalidade correlacionou-se com a pior percepção da qualidade do sono, com o aumento da latência do sono, com a diminuição da eficiência do sono, com aumento da frequência de queixas de dor, aumento da frequência de despertares noturnos com fragmentação do sono, piora da qualidade subjetiva do sono, e aumento da frequência de queixas de disfunções diurnas relacionadas ao sono. Deve-se ressaltar, entretanto, que a relação entre ALSFRS e IQSP não teve diferença significativa na comparação entre os dois grupos de pacientes, de modo que a escala funcional pareceu ser, por si só,

um forte indicador da qualidade do sono, independente da doença de base. Entretanto, esta correlação não foi identificada em outros estudos (Diaz-Abad, 2018) (An, 2022 ). Uma possibilidade que ainda não pode ser confirmada ou descartada é o envolvimento direto dos centros reguladores do sono pela ELA.

Apesar de alguns pacientes dos grupos ELA-8 e ELA-e estarem fazendo uso de VNI no momento do questionário, não foi encontrada diferença estatística significativa nas comparações entre os resultados da ESE e IQSP dos grupos com e sem NIV. Conseqüentemente, a baixa qualidade do sono dos pacientes não pode ser explicada exclusivamente por distúrbios ventilatórios relacionados ao sono.

Os questionários de triagem para AOS não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os três grupos. Estudo do Instituto do Sono publicado em 2010 apontou que aproximadamente 32,9% da população apresenta AOS (Tufik S, 2010). Considerando-se a alta prevalência de indivíduos com AOS na população geral e a grande dificuldade de obtenção de exame de polissonografia no SUS, algumas questões para trabalhos futuros são: validação, aferição da consistência interna, estabilidade geral do teste-reteste; ou seja, o quanto estes questionários são confiáveis quando aplicados a paciente com ELA? Foram encontrados estudos com outros questionários propostos e menos utilizados na prática clínica para responder essas indagações (Bourke, 2004) (Steier, 2011) (Zhang, 2018), mas não foram encontradas validações específicas para Stop-Bang e Berlim em pacientes com ELA em pesquisa realizada no Pubmed em 20/10/2022.

Este estudo apresenta algumas limitações. A quantidade de participantes que compuseram as amostras, ainda que ELA-8 seja uma doença rara, limita as análises estatísticas e o poder de generalização dos resultados. Tratou-se de estudo transversal, de modo que não se acompanhou a progressão da doença e a evolução da forma com que a mesma afeta o sono. Não foi possível aferir o IMC dos participantes devido à ausência, na época, de balança especial e adaptada que pudesse aferir o peso e altura de pacientes cadeirantes. Devido ao risco de queda durante a medição, optou-se por não aferir peso e altura dos participantes. Não obstante, a ausência do IMC não parece ter influenciado os resultados finais. Outros dados não aferidos referem-se à avaliação pulmonar, como capacidade vital forçada e volume expiratório forçado no primeiro segundo; mas os questionários foram

aplicados no ambulatório de neurologia, onde não se dispõem dos equipamentos necessários para coleta

Os questionários foram aplicados preferencialmente no período da manhã, o que pode ter impactar na resposta de alguns participantes que acordaram cedo para se dirigir aos ambulatórios. Teria sido interessante para melhor caracterizar os grupos incluir informações como estado civil, cor ou raça, tempo de progressão da doença, local de residência, ocupação, tabagismo ou etilismo. Também poderia ter sido incluído o Questionário de Triagem do Transtorno Comportamental do Sono REM (QT-TCSREM), porém este foi validado para a língua portuguesa considerando apenas doença de Parkinson e sua publicação ocorreu durante o andamento do presente trabalho (Pena-Pereira, 2020). Por fim, a ausência da V-PSG impediu o diagnóstico de certeza de TCSREM.

Importante ressaltar que a coleta dos dados ocorreu durante a pandemia da Covid 19, período no qual transtornos do sono se sobressaíram devido ao estresse emocional, ao medo, ao isolamento social e ao impacto financeiro que assolou muitas famílias, sem considerar as mortes, internações e comorbidades (Jahrami, 2022). A pior percepção do sono pode ter tido importante impacto pelo contexto sanitário em que vivia o mundo.

O uso de actigrafia para o estudo objetivo do tempo total de sono, latência do sono, eficiência do sono, tempo acordado após o adormecer, despertar precoce e sonecas diurnas pode fornecer dados importantes sobre o padrão do sono dos pacientes, em especial quando associado a um diário do sono. Não encontramos estudos específicos de uso de actigrafia em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. Um motivo para isso pode ser o resultado alterado do acelerômetro do aparelho resultado em viés de falta de movimento não devido ao sono, mas pela ausência de movimentação e tônus muscular reduzido causados pela doença per si. Não obstante, seria interessante pensar em um estudo do gênero para pacientes cujo grau de limitação ainda esteja leve e/ou moderado de modo a não impedir a modalidade propedêutica.

Apesar das limitações, o trabalho é único ao avaliar especificamente o perfil de sono dos pacientes com ELA-8 através de questionários de sono, comparando-a com

outros dois grupos (Controles e ELA-e) e forneceu dados relevantes para a clínica, sugerindo além da má percepção do sono, a possibilidade de existência de parassonia associada à doença do neurônio motor. Futuros estudos com maior número de participantes, acompanhamento longitudinal e V-PSG serão indispensáveis para melhor compreensão dos transtornos do sono associados à doença.

Este é um trabalho inédito comparando pacientes com diagnóstico clínico e molecular de ELA-8 e ELA-e pareado por controles através de questionários específicos sobre o sono.

## 7. CONCLUSÕES

Embora muitas vezes a atenção ao sono em pacientes com doença do neurônio motor se volte quase exclusivamente aos distúrbios ventilatórios do sono, como apneia e hipoventilação, devido a grave insuficiência ventilatória e causa de mortalidade, as queixas dos pacientes vão muito além dessas questões. Dores, preocupações, angústias, uso de medicamentos, estados de hiper excitabilidade, privação de sono foram identificados.

A auto percepção geral do sono em pacientes com ELA-8 é ruim, apesar de não apresentarem queixas de sonolência excessiva diurna. Quanto maiores as limitações funcionais, piores são as avaliações de qualidade do sono.

Os questionários de Berlim e STOP-Bang para triagem da apneia obstrutiva do sono não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos e comparação de seus resultados com polissonografia em pacientes com ELA-8 ainda não foram realizados até o presente momento. Sua validação para uso em pacientes com ELA-8 permanece, portanto, inconclusiva.

Por fim, além das questões subjetivas, há ainda a possibilidade de parassonias associadas à ELA-8, como sono REM sem atonia e TCSREM. Pacientes com ELA-8 receberam o diagnóstico provisório de TCSREM. Novos estudos na área são necessários para que se possa estabelecer nexo entre a doença e essas manifestações.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Chalabi, A. H. (2016). Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *The Lancet Neurology*, 1182-1194.
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *The International Classification of Sleep Disorders, third edition*. Darien: American Academy of Sleep Medicine.
- American Academy of Sleep Medicine. (2018). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, version 2.5*.
- An, R. W. (13 de Jul de 2022 ). Pain-Related Factors and Their Impact on Quality of Life in Chinese Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurosci*, p. 16:897598.
- Antelmi E, L. M. (2021). REM sleep behavior disorder: Mimics and variants. *Sleep Med Rev*, 1-12.
- Arnulf, I. e. (2000). Sleep Disorders and Diaphragmatic Function in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161.
- Atalaia, A. e. (2007). Sleep characteristics of amyotrophic lateral sclerosis in patients with preserved diaphragmatic function. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 8, 101-105.
- Beeldman, E. e. (2018). The cognitive profile of behavioural variant FTD and its similarities with ALS: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1-8.
- Berry, R. B. (2015). *Sleep Medicine Pearls* (3a ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Bertolazi, A. N. (2009). Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 877-883. Fonte: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/rTpHBbQf6Jbz4QwZNSQDYnh/?lang=pt#ModalArticles>
- Bertolazi., A. N. (2011). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*, 12:70-5.
- Boenter, M. (27 de MAy de 2020). Sleep and Sleep Disruption in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, p. 25.
- Boentert, M. (9 de Aug de 2019). Sleep disturbances in patients with amyotrophic lateral sclerosis: current perspectives. *Nat Sci Sleep*, pp. 97-111. doi:10.2147/NSS.S183504
- Boentert., M. G. (2017). Prevalence of sleep apnoea and capnographic detection of nocturnal hypoventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1-7. doi:10.1136/jnnp-2017-316515
- Bourke, S. C. (5 de Mar de 2004). Validation of quality of life instruments in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, pp. 55-60. doi:10.1080/14660820310016066
- Bourke., S. C. (2002). Sleep and breathing in neuromuscular disease. *European Respiratory Journal*, 19, 1194-1201. doi:10.1183/09031936.02.01302001a
- Braun, A. C.-E. (2018). Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Respiratory System. *Clinics in Chest Medicine*, 39, 391-400.
- Brooks, B. R. (Dec de 2000). El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *yotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, pp. 293-9. doi:10.1080/146608200300079536
- Buyse, D. J. (May de 1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, pp. 28(2):193-213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4

- Chung, F. A. (2016). STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, 631:638.
- Costa, A. R. (1981). Autosomal dominant late adult spinal muscular atrophy, type Finkel. *Am J Med Genet.*, 119-128.
- Crimi, C. e. (2019). Long-Term Ventilation in Neuromuscular Patients: Review of Concerns, Beliefs, and Ethical Dilemmas. *Respiration*.
- de Alcântara, C. e. (14 de May de 2019). Amyotrophic lateral sclerosis type 8 is not a pure motor disease: evidence from a neuropsychological and behavioural study. *Journal of Neurology*, 266(8), 1980-1987.
- Dempsey, J. A. (Jan de 2010). Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*, pp. 90(1):47-112. doi:10.1152/physrev.00043.2008
- Dempsey., J. A. (Jan de 2010). Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*, pp. ;90(1):47-112. doi:10.1152/physrev.00043.2008
- Di Luca, D. G.-V. (29 de Mar de 2021). Dream Enactment Behavior Disorder Associated with Pallido-Nigro-Luysian Degeneration and Tau Proteinopathy. *Mov Disord Clin Pract*, 4, pp. 594-599. doi:10.1002/mdc3.13194
- Diaz-Abad, M. B. (20 de Dec de 2018). Poor Sleep Quality in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis at the Time of Diagnosis. *J Clin Neuromuscul Dis*(2), pp. 60-68.
- Donheh, B. (Aug de 2015). Epworth Sleepiness Scale. *Occupational Medicine*, p. 508. doi:https://doi.org/10.1093/occmed/kqv042
- D'Ovidio, F. R. (Jan de 2019). Association between alcohol exposure and the risk of amyotrophic lateral sclerosis in the Euro-MOTOR study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, pp. 11-19. doi:10.1136/jnnp-2018-318559.
- Drummond, M. y. (2011). Tradução do Questionário de Berlim para língua Portuguesa e sua aplicação na identificação da SAOS numa consulta de patologia respiratória do sono. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 56-65. Fonte: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169722524004>
- Duarte, R. L. (2017). Validation of the STOP-Bang questionnaire as a means of screening for obstructive sleep apnea in adults in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 456-463. Fonte: chrome-extension://efaidnbmninnibpcajpcgclclefindmkaj/https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/BMrT5yz987QfjxKCbBvNLfR/?lang=pt&format=pdf
- Ebben, M. R. (13 de Sep de 2012). REM behavior disorder associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*, pp. 473-4. doi:10.3109/17482968.2012.673172
- Finkel, N. (1962). A forma pseudomiopática tardia da atrofia muscular progressiva heredo-familiar. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, 307-322.
- Fiorentino, G. e. (2014). Sleep breathing disorders and nocturnal respiratory pattern in patients with Glycogenosis type II. *Acta Myologica*, XXXIII, 100-103.
- Friedman, M. J. (2019). *Sleep Apenia and Snoring: surgical and non-surgical therapy*. New York: Elsevier.
- Gautier, G. e. (11 de 2010). ALS with respiratory onset: Clinical features and effects of non-invasive ventilation on the prognosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, pp. 379-382.
- Goetz, C. G. (Mar de 2000). Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle Nerve*, pp. 23(3):336-43. doi:10.1002/(sici)1097-4598(200003)23:3<336::aid-mus4>3.0.co;2-1
- Gold, A. R. (Oct de 1996). The pharyngeal critical pressure. The whys and hows of using nasal continuous positive airway pressure diagnostically. *Chest*, pp. 110(4):1077-88. doi:10.1378/chest.110.4.1077

- Gottlieb, D. J. (Apr de 2020). Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*, pp. 14;323(14):1389-1400. doi:10.1001/jama.2020.3514
- Guedes K, P. C. (2010). Cross-cultural adaptation and validation of ALS functional rating scale-revised in Portuguese language. *Arq Neuropsiquiatr*, 68:44-47.
- Hillel, A. D. (1989). Amyotrophic lateral sclerosis severity scale. *Neuroepidemiology*, pp. 8:142-50. doi:10.1159/000110176
- Iranzo, A. A. (26 de Feb de 2014). Neurodegenerative Disorder Risk in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Study in 174 Patients. *PLoS One*, p. 9(2):e89741. doi:0.1371/journal.pone.0089741
- Ju, E. S. (23 de Aug de 2017). Comorbid Sleep Disturbances in Neurologic Disorders. *Sleep Neurology*, pp. 1117-1131. doi:10.1212/CON.0000000000000501
- Kamminga, J. e. (2016). Syntactic comprehension deficits across the FTD-ALS continuum. *Neurobiology of Aging*, 41, 11-18.
- Kimura, K. e. (1999). Sleep-disordered breathing at an early stage of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 164, pp. 37-43.
- Kryger, M. e. (2015). *Atlas Clínico de Medicina do Sono*. Rio de Janeiro: Elsevier.
- Leoni, T. B. (2022). Structural brain and spinal cord damage in symptomatic and pre-symptomatic VAPB-related ALS. *J Neurol Sci*.
- Leslie, F. e. (2015). Semantic deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 16(1-2), 46-53.
- Lima, N. M. (Out de 2009). Tradução e validação da versão brasileira da escala de gravidade na esclerose lateral amiotrófica (Egela). *Fisioterapia e Pesquisa*, 16, pp. 316-22. doi:https://doi.org/10.1590/S1809-29502009000400006
- Liu, S. S. (30 de Aug de 2018). Restless Legs Syndrome in Chinese Patients With Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol*, p. 9:735. doi:10.3389/fneur.2018.00735
- Lo Coco, D. P. (Feb de 2017). EM sleep behavior disorder and periodic leg movements during sleep in ALS. *Acta Neurol Scand*, 135(2), pp. 219-224.
- Long, Z. e. (2019). Clinical and neuroimaging investigations of language disturbance in frontotemporal dementia – motor neuron disease patients. *Journal of Neurology*, 266(4), 921-933.
- Longinetti, E. F. (Oct de 2019). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol*, pp. 771-776. doi:10.1097/WCO.0000000000000730
- Lucia, D. M. (May de 2021). Disorders of sleep and wakefulness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 3-4, pp. 161-169.
- Ma, Y. L. (Jan de 2019). Jean-Martin Charcot, discovery and nomenclature of amyotrophic lateral sclerosis. *Zhonghua Yi Shi Za Zhi*, pp. 28;49(1):14-18.
- Marques, V. e. (December de 2006). Expanding the phenotypes of the Pro56Ser VAPB mutation: Proximal SMA with dysautonomia. *Muscle and Nerve*, 34(6), 731-739.
- Martinez, D. e. (2011). Repeating administration of Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*, 763-773.
- Martins, A. P. (2019). Deficits in emotion recognition as markers of frontal behavioral dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 165-169.
- Mollayeva, T. T. (2016). The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 52-73.

- Montserrat, D.-A. e. (2018). Poor Sleep Quality in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis at the Time of Diagnosis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 20, 60-67.
- Nagappa, M. L. (Dec de 2015). Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, p. 14;10(12). doi:10.1371/journal.pone.0143697
- Nishimura, A. M.-N. (2004). A Mutation in the Vesicle-Trafficking Protein VAPB Causes Late-Onset Spinal Muscular Atrophy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Journal of Human Genetics*, 75, 822-831.
- Oskarsson, B. G. (4 de jul de 2018). Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clin Proc*, pp. 1617-1628.
- Paganoni, S. M. (3 de Sep de 2020). Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*, pp. 383(10):919-930. doi:10.1056/NEJMoa1916945
- Paiva, T. P. (2011). *Centro de Medicina do Sono*. Lisboa: Lidel.
- Pena-Pereira, M. A. (2020). Validação da Versão Brasileira do Questionário de Triagem do Transtorno Comportamental do Sono REM (QT-TCSREM-BR). *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 78, n. 10, 629-637. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200125>
- Pinto Jr, L. (2012). *Sono e Seus Transtornos: do Diagnóstico ao Tratamento*. São Paulo: Atheneu.
- Piper, A. (2002). Sleep Abnormalities Associated with Neuromuscular Disease: Pathophysiology and Evaluation. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 23, 211-219.
- Prado. (2017). Depression and anxiety in a case series of amyotrophic lateral sclerosis: frequency and association with clinical features. *Einstein*, 15(1), 58-60.
- Prado. (2018). Longitudinal assessment of clinical and inflammatory markers in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 394, 69-74.
- Prado, L. G. (2016, Feb 8). Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: Case series and review of the Brazilian literature. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, pp. 282-8. doi:10.3109/21678421.2016.1143011
- Qaseem, A. K. (2016). Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 125:33.
- Renton, A. E. (17 de Jan de 2014). State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci.*, pp. 17-23.
- Riemann, D. B. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*, 675-700.
- Rosenbohm, A. S. (27 de Sep de 2017). Cardiac Findings in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Front Neurol.*, 479, pp. 1-8. doi:10.3389/fneur.2017.00479
- Sateia, M. J. (2017). Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Clin Sleep Med.*, 307-349.
- Senaratna CV, P. J. (2017). Validity of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 116-124.
- Shoesmith, C. e. (2007). Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 78, pp. 629-631.
- Shuangwu, L. e. (2018). Excessive daytime sleepiness in Chinese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis and its association with cognitive and behavioural impairments. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry*, 1-6.

- Shukla, G. G. (2018). High time we focus on sleep in amyotrophic lateral sclerosis! *Neurology India*, 66(3), 664-665.
- Silva, H. (abr/jun de 2006). Etiopatogenia da ELA: causa única ou várias causas? *Neurociências*, 14, 35-42.
- St Louis EK, B. B. (2017). REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. . *Mayo Clin Proc*, 1723-1736.
- Steier, J. J. (2 de Feb de 2011). Screening for sleep-disordered breathing in neuromuscular disease using a questionnaire for symptoms associated with diaphragm paralysis. *The European Respiratory Journal*, pp. 400-405. doi:10.1183/09031936.00036210
- Swinnen, B. R. (November de 2014). The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 10, 661-670.
- Talbot, E. O. (2016). The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol*, pp. 138:225-38. doi:10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6
- Tufik S, S.-S. R. (2010). Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine*, 441-446.
- UFMG, A. d. (23 de agosto de 2022). Aos 94 anos, Hospital das Clínicas UFMG/Ebserh é referência em alta complexidade em Minas Gerais. Acesso em 17 de outubro de 2022, disponível em <https://ufmg.br/comunicacao/assessoria-de-imprensa/release/aos-94-anos-hospital-das-clinicas-ufmg-ebserh-e-referencia-em-alta-complexidade-em-minas-gerais>
- van Es, M. e. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 390(10107), 2084-2098.
- van Rheenen, W. v. (Dec de 2021). Common and rare variant association analyses in amyotrophic lateral sclerosis identify 15 risk loci with distinct genetic architectures and neuron-specific biology. *Nat Genet*, pp. 1636-1648. doi:10.1038/s41588-021-00973-1
- Zhang, C. (2018). The clinical usefulness of a self-administered questionnaire for sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease. *Journal of Thoracic Disease*, 153-159.
- Zhang., S. K. (16 de Mar de 2022). Genome-wide identification of the genetic basis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron*, pp. 992-1008. doi:10.1016/j.neuron.2021.12.019
- Zhong, Q. Y. (15 de Aug de 2015). Psychometric Properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in a Cohort of Peruvian Pregnant Women. *J Clin Sleep Med*, pp. 11(8):869-77.

**ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 17850513.2.0000.5149

Interessado(a): Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina - UFMG

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 21 de agosto de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "**Cognição sócio-emocional: estudo clínico, de neuroimagem e de biomarcadores**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral**  
Coordenadora do COEP-UFMG

## **ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Este documento tem como objetivo convidá-lo(a) para participar do projeto de pesquisa intitulado “*Estudo longitudinal de parâmetros clínicos e moleculares na esclerose lateral amiotrófica*”. Este documento fornece informações sobre esta pesquisa a fim de obter o seu consentimento para participar do estudo.

A pesquisa busca avaliar os possíveis transtornos de sono em pacientes com diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica (doença do neurônio motor), em comparação com indivíduos saudáveis. Esse estudo permitirá conhecer melhor as alterações do sono presentes na doença e como elas impactam na cognição, no comportamento e na qualidade de vida dos pacientes, ajudando na assistência das pessoas afetadas pela doença.

As alterações do sono serão avaliadas por meio de escalas e por meio da polissonografia, que é um exame em que se registram atividade elétrica cerebral, movimentação respiratória e oxigenação sanguínea durante o sono noturno, dentre outros parâmetros. É um exame indolor e não-invasivo. Neste estudo, o exame será realizado durante uma noite de sono, em quarto apropriado, sob supervisão médica, no Hospital das Clínicas da UFMG.

Todas as informações coletadas neste estudo têm garantia de sigilo médico e estarão sob a responsabilidade dos coordenadores do projeto (Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Jr e Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza).

Não há para o(a) senhor(a) nenhum benefício direto na participação no estudo, a não ser a contribuição pessoal para a pesquisa biomédica. Não é prevista qualquer compensação financeira pela sua participação.

Não há risco de prejuízos à saúde relacionada à participação neste estudo. Os eventuais riscos estão associados ao desconforto e à fadiga causados pela entrevista médica e pela polissonografia.

O(A) senhor(a) não está abrindo mão de seus direitos legais ao assinar esse termo. A recusa em participar desse estudo não implicará qualquer prejuízo de relacionamento médico ou pessoal.

Em qualquer etapa deste estudo, o(a) Sr.(Sra.) terá acesso aos profissionais responsáveis pelo projeto para esclarecimento de eventuais dúvidas pelo telefone (31) 3409-8073. Os profissionais responsáveis são Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Jr e Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza. A Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG poderá ser contatada pelo telefone (31) 3409-4592 ou no endereço Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005 – Campus Pampulha – Belo Horizonte, MG, Brasil – CEP 31270-901.

As informações obtidas serão analisadas juntamente com as de outros participantes. A identificação dos participantes não será divulgada em nenhuma circunstância.

O(A) Sr. (Sra.) tem o direito à privacidade e ao sigilo, sendo que os profissionais irão tomar as devidas precauções para proteger a confidencialidade dos seus registros. Seu nome, bem como qualquer outra informação que possa permitir sua identificação, não aparecerá em nenhuma apresentação ou publicação resultantes deste estudo.

Cabe ao participante decidir sobre a opção de participar ou não deste estudo. O (A) participante deve ter ciência de que, a qualquer momento, ele(a) pode retirar o seu consentimento de participação, sem que isso implique perda de direitos pré-existentes ou prejuízo na assistência médica.

Este Termo de Consentimento é feito em duas vias, sendo que uma permanecerá em poder do(a) participante e a outra será arquivada pelo pesquisador responsável.

Confirmo que fui devidamente esclarecido sobre os propósitos e os procedimentos deste estudo e, livremente, aceito participar deste estudo.

Nome por extenso:

Assinatura:

Local e data:

Declaro que pessoalmente expliquei ao participante os propósitos e procedimentos deste estudo.

Nome por extenso:

Assinatura:

Local e data:

## ANEXO C – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Qual é a possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?

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

- 0: nenhuma chance de cochilar
- 1: pequena chance de cochilar
- 2: média chance de cochilar
- 3: grande chance de cochilar

**ANEXO D – QUESTIONÁRIO STOP-BANG**

(Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure, Body mass index, Age, Neck circumference e Gender)

**Roncos?** Você ronca alto (alto o suficiente que pode ser ouvido através de portas fechadas ou seu companheiro cutuca você à noite para parar de roncar)?

[  ] Sim      ou      [  ] Não

**Cansado?** Você frequentemente se sente cansado, exausto ou sonolento durante o dia (como, por exemplo, adormecer enquanto dirige)?

[  ] Sim      ou      [  ] Não

**Observou?** Alguém observou que você para de respirar ou engasga/fica ofegante durante o seu sono?

[  ] Sim      ou      [  ] Não

**Pressão?** Você tem ou está sendo tratado para pressão sanguínea alta? Sim Não  
Índice de massa corporal maior que 35 kg/m<sup>2</sup> ?

[  ] Sim      ou      [  ] Não

**IMC > 35?**

[  ] Sim      ou      [  ] Não

**Idade** acima de 50 anos?

[  ] Sim      ou      [  ] Não

O **pescoço** é grosso? (Medida em volta do pomo de Adão)

Para homens, o colarinho da sua camisa é de 43 cm ou mais?

Para mulheres, o colarinho da sua camisa é de 41 cm ou mais?

[  ] Sim      ou      [  ] Não

**Sexo** = Masculino?

[  ] Sim      ou      [  ] Não

**ANEXO E – QUESTIONÁRIO DE BERLIM**

1 – Complete abaixo:

Altura:

Peso:

Idade:

Sexo: [     ] Masculino     [     ] Feminino

**CATEGORIA 1**

2 – Você ronca?

- a) Sim                      b) Não                      c) Não sei

Se você ronca:

3 – Seu ronco é?

- a) Pouco mais alto que respirando  
b) Tão alto quanto falando  
c) Mais alto que falando  
d) Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos

4 – Com que frequência você ronca?

- a) Praticamente todos os dias  
b) 3-4 vezes por semana  
c) 1-2 vezes por semana  
d) 1-2 vezes por mês  
e) Nunca ou praticamente nunca

5 – O seu ronco alguma vez já incomodou alguém?

- a) Sim  
b) Não

6 – Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?

- a) Praticamente todos os dias  
b) 3-4 vezes por semana  
c) 1-2 vezes por semana  
d) 1-2 vezes por mês  
e) Nunca ou praticamente nunca

**CATEGORIA 2**

7 – Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?

- a) Praticamente todo dia
- b) 3-4 vezes por semana
- c) 1-2 vezes por semana
- d) 1-2 vezes por mês
- e) Nunca ou praticamente nunca

8 – Quando você está acordado, você se sente cansado, fadigado ou não se sente bem?

- a) Praticamente todo dia
- b) 3-4 vezes por semana
- c) 1-2 vezes por semana
- d) 1-2 vezes por mês
- e) Nunca ou praticamente nunca

9 – Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?

- a) Sim
- b) Não

SOMENTE se sim, quantas vezes isto ocorreu?

- c) Praticamente todo dia
- d) 3-4 vezes por semana
- e) 1-2 vezes por semana
- f) 1-2 vezes por mês
- g) Nunca ou praticamente nunca

### **CATEGORIA 3**

10 – Você tem pressão alta?

- a) sim
- b) não
- c) não sei

11 – Calcule o IMC

## ANEXO F – ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH

As questões seguintes referem-se aos seus hábitos de sono durante o mês passado. Suas respostas devem demonstrar, de forma mais precisa possível, o que aconteceu na maioria dos dias e noites apenas desse mês. Por favor, responda a todas as questões.

- 1) Durante o mês passado, a que horas você foi habitualmente dormir (horário habitual de dormir)?
- 2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) habitualmente você levou para adormecer à cada noite (número de minutos)?
- 3) Durante o mês passado, a que horas você habitualmente despertou (horário habitual de despertar)?
- 4) Durante o mês passado, quantas horas de sono realmente você teve à noite? (isto pode ser diferente do número de horas que você permaneceu na cama) (horas de sono por noite)?

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

- 5) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas de sono porque você...
  - a. Não conseguia dormir em 30 minutos:
    - ( ) nunca no mês passado
    - ( ) menos de uma vez por semana
    - ( ) uma ou duas vezes por semana
    - ( ) três ou mais vezes por semana
  - b. Despertou no meio da noite ou de madrugada:
    - ( ) nunca no mês passado
    - ( ) menos de uma vez por semana
    - ( ) uma ou duas vezes por semana
    - ( ) três ou mais vezes por semana

c. Teve que levantar à noite para ir ao banheiro:

- ) nunca no mês passado
- ) menos de uma vez por semana
- ) uma ou duas vezes por semana
- ) três ou mais vezes por semana

d. Não conseguia respirar de forma satisfatória:

- ) nunca no mês passado
- ) menos de uma vez por semana
- ) uma ou duas vezes por semana
- ) três ou mais vezes por semana

e. Tossia ou roncava alto:

- ) nunca no mês passado
- ) menos de uma vez por semana
- ) uma ou duas vezes por semana
- ) três ou mais vezes por semana

f. Sentia muito frio:

- ) nunca no mês passado
- ) menos de uma vez por semana
- ) uma ou duas vezes por semana
- ) três ou mais vezes por semana

g. Sentia muito calor:

- ) nunca no mês passado
- ) menos de uma vez por semana
- ) uma ou duas vezes por semana
- ) três ou mais vezes por semana

h. Tinha sonhos ruins:

- ) nunca no mês passado
- ) menos de uma vez por semana

- ) uma ou duas vezes por semana
- ) três ou mais vezes por semana

i. Tinha dor:

- ) nunca no mês passado
- ) menos de uma vez por semana
- ) uma ou duas vezes por semana
- ) três ou mais vezes por semana

j. outra razão (por favor, descreva):

k. Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas com o sono por essa causa acima:

- ) nunca no mês passado
- ) menos de uma vez por semana
- ) uma ou duas vezes por semana
- ) três ou mais vezes por semana

6) Durante o mês passado, como você avaliaria a qualidade geral do seu sono?

- ) muito bom
- ) bom
- ) ruim
- ) muito ruim

7) Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para ajudar no sono?

- ) nunca no mês passado
- ) menos de uma vez por semana
- ) uma ou duas vezes por semana
- ) três ou mais vezes por semana

8) Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldades em permanecer acordado enquanto estava dirigindo, fazendo refeições, ou envolvido em atividades sociais?

- ) nunca no mês passado
- ) menos de uma vez por semana
- ) uma ou duas vezes por semana
- ) três ou mais vezes por semana

9) Durante o mês passado, quanto foi problemático para você manter-se suficientemente entusiasmado ao realizar suas atividades?

- ) nunca no mês passado
- ) menos de uma vez por semana
- ) uma ou duas vezes por semana
- ) três ou mais vezes por semana

10) Você divide com alguém o mesmo quarto ou a mesma cama?

- ) mora ou dorme só
- ) divide o mesmo quarto, mas não a mesma cama
- ) divide a mesma cama

Se você divide com alguém o quarto ou a cama, pergunte a ele(a) com qual frequência durante o último mês você tem tido:

a) Ronco alto

- ) nunca no mês passado
- ) menos de uma vez por semana
- ) uma ou duas vezes por semana
- ) três ou mais vezes por semana

b) Longas pausas na respiração enquanto estava dormindo

- ) nunca no mês passado
- ) menos de uma vez por semana
- ) uma ou duas vezes por semana
- ) três ou mais vezes por semana

c) Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo

- (  ) nunca no mês passado
- (  ) menos de uma vez por semana
- (  ) uma ou duas vezes por semana
- (  ) três ou mais vezes por semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante a noite?

- (  ) nunca no mês passado
- (  ) menos de uma vez por semana
- (  ) uma ou duas vezes por semana
- (  ) três ou mais vezes por semana

Outras inquietações durante o sono (por favor, descreva):

## **ANEXO G – ESCALA FUNCIONAL DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA REVISADA (ALSFRS-R) – VERSÃO EM PORTUGUÊS**

### **1. Fala**

- 4 Processo da fala normal
- 3 Distúrbio da fala detectável
- 2 Compreensível com repetição
- 1 Fala combinada com comunicação não-vocal
- 0 Perda da utilidade da fala

### **2. Salivação**

- 4 Normal
- 3 Insignificante, mas notável o excesso de saliva na boca podendo ter babas noturnas
- 2 Excesso de saliva moderada, podendo ter mínimas babas
- 1 Excesso acentuado de saliva com alguma baba
- 0 Baba acentuada exigindo constante uso de babador ou lenço para boca

### **3. Deglutição**

- 4 Normal
- 3 Problemas precoces para comer, engasgos ocasionais
- 2 Alteração na consistência da dieta
- 1 Necessidade de suplemento alimentar pastoso
- 0 Nada pela boca, exclusivamente parenteral ou enteral

### **4. Escrita**

- 4 Normal
- 3 Lentificada ou descuidada, todas as palavras são legíveis
- 2 Nem todas as palavras são legíveis
- 1 Capaz de segurar a caneta, mas incapaz de escrever
- 0 Não é capaz de segurar a caneta

### **5a. Manipulação de alimentos e utensílios (indivíduos sem gastrostomia)**

- 4 Normal

- 3 Um pouco lento e desajeitado, mas não necessita de ajuda
- 2 Pode cortar o alimento embora lento e desajeitado; necessita de alguma ajuda
- 1 Alimentos cortados por outra pessoa, mas alimenta-se sozinho lentamente
- 0 Precisa ser alimentado

#### **5b. Indivíduos com gastrostomia**

- 4 Normal
- 3 Desajeitado, mas capaz de desempenhar todas as manipulações
- 2 Alguma ajuda necessária com tampas e fechos
- 1 Oferece assistência mínima ao cuidador 0 Incapaz de executar qualquer aspecto da tarefa

#### **6. Vestuário e Higiene**

- 4 Normal
- 3 Independente de autocuidado com diminuição do rendimento do esforço
- 2 Assistência intermitente ou substituição dos métodos
- 1 Necessita do cuidador para autocuidado
- 0 Dependência total

#### **7. Virar na cama e ajustar a roupa de cama**

- 4 Normal
- 3 Um pouco lento ou desajeitado, não necessita de ajuda
- 2 Pode virar sozinho ou ajustar o lençol com grande dificuldade
- 1 Tem iniciativa, não consegue virar ou ajustar o lençol sozinho
- 0 Incapaz

#### **8. Andar**

- 4 Normal
- 3 Deambulação precoce dificultada
- 2 Passeios com assistência
- 1 Movimento funcional não-deambulatório somente
- 0 Não apresenta movimentação voluntária das pernas

**9. Subir escadas**

- 4 Normal
- 3 Lentidão
- 2 Ligeiro desequilíbrio ou fadiga
- 1 Necessita de assistência
- 0 Não realiza

**10. Dipsnéia**

- 4 Nenhuma
- 3 Ocorre quando caminha
- 2 Ocorre quando come, toma banho e se veste
- 1 Ocorre no repouso, ou sentado ou deitado
- 0 Dificuldade significativa, considerando suporte mecânico

**11. Ortopnéia**

- 4 Nenhuma
- 3 Alguma dificuldade de dormir, falta de ar, não se utiliza rotineiramente mais que 2 travesseiros
- 2 Necessita de travesseiros extras para dormir (mais que 2)
- 1 Pode dormir somente sentado
- 0 Não consegue dormir

**12. Insuficiência respiratória**

- 4 Nenhuma
- 3 Uso intermitente do BIPAP
- 2 Uso contínuo do BIPAP à noite
- 1 Uso contínuo do BIPAP durante o dia e a noite
- 0 Ventilação mecânica invasiva por intubação