

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina de Lisboa



**“Diferentes características no sono em pacientes com
Distúrbio dos Movimentos Periódicos dos Membros no
Sono e Síndrome de Pernas Inquietas:**

**Alterações da Variabilidade Cardíaca e a Análise
Espectral”**

Patrícia Alexandra Ventura Correia

**Mestrado em Ciências do Sono
3º Edição**

Ano 2011

**A impressão desta dissertação foi aprovada pelo conselho científico da
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa em reunião no
dia 21 de Junho de 2011.**

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina de Lisboa



**“Diferentes características no sono em pacientes com
Distúrbio dos Movimentos Periódicos dos Membros no
Sono e Síndrome de Pernas Inquietas:**

**Alterações da Variabilidade Cardíaca e a Análise
Espectral”**

Patrícia Alexandra Ventura Correia

Mestrado em Ciências do Sono

3º Edição

Dissertação orientada pela Prof. Doutora Teresa Paiva

Todas as afirmações efectuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade da sua autora, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nela apresentados.

Índice

Índice	5
Lista de Figuras	7
Lista de Tabelas	8
Lista de Abreviaturas	9
Resumo	11
Abstract	13
Agradecimentos.....	16
PREÂMBULO	18
1- Introdução	20
1.1 - Identificação clínica dos distúrbios dos movimentos noturnos	20
2 - Síndrome de Pernas Inquietas	21
2.1 - Epidemiologia da SPI	22
2.2 - Fisiopatologia	23
2.3 - Diagnóstico diferencial	25
2.4 - Tratamento	25
2.4.1 - Terapia Farmacológica	26
3 - Distúrbios dos movimentos periódicos dos membros no sono	28
3.1 – Epidemiologia.....	31
3.2 - Meios Auxiliares e Diagnóstico - Registo Poligráfico.....	32
4 - Distúrbio dos movimentos periódicos dos membros no sono e SPI: prevalência, correlação clínica e diferenças raciais	34
5 - O Sistema Nervoso Autónomo e equilíbrio Simpato -vagal.....	36
6 – Modulação do Sistema Nervoso Autónomo.....	38
7 – O Papel da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC).....	41
7.1 - Métodos de análise da VFC no domínio do tempo	43
7.2 - Métodos de análise da VFC no domínio da frequência.....	44
7.2.1 – Componentes no Domínio de Frequência	46
7.3 – A importância da análise da variabilidade da Frequência Cardíaca nos DMPMS e SPI	48
Parte II.....	56
1 - Objectivos de Estudo	57
1.1- Objectivos Específicos	57
2 - Materiais e Métodos	58
2.1 – Tipo de estudo, população e amostra.....	58
2.2 – Métodos	59

2.3 - Material de Estudo.....	60
2.4 - Análise Estatística	62
2.5 – Variáveis em estudo	62
2.6 – Aprovação pela comissão de ética.....	63
3 - Resultados do Estudos	64
3.1 - Caracterização demográfica da amostra	64
3.2 – Análise dos registos polissonográficos	65
3.3 – Caracterização das componentes espectrais.....	69
3.3.1 – Comportamento das componentes espectrais segundo a patologia	69
3.3.2 – Comportamento das componentes espectrais segundo o género	71
4 – Discussão dos Resultados.....	73
5 -Considerações Finais.....	84
6 – Bibliografia	86
7- Anexos	96
Anexo 1 – Parecer da Comissão de Ética da FMUL	96
Anexo 2 – Autorização da Orientadora – Professora Doutora Teresa Paiva	97
Anexo 3 – Carta de Apresentação do Projecto de Investigação ao Presidente do Conselho Científico da FML	98

Lista de Figuras

Figura 1: Organização do Sistema Nervoso Autônomo.....	37
Figura 2: As regiões do cérebro que controlam o Sono REM e NREM, Vigília e sistema cardiovascular (núcleo hipotalâmico).....	40
Figura 3: Representação esquemática de distribuição de componentes espectrais de acordo com a sua frequência.....	47

Lista de Tabelas

Tabela 1: Distribuição da população estudada segundo a faixa etária.....	64
Tabela 2: Resumo das características demográficas da população estudada..	65
Tabela 3: Comparação dos dados polissonográficos e dos movimentos dos membros inferiores (segundo o género e as populações em estudo, DMPMS e SPI).....	66
Tabela 4: As médias e o desvio-padrão de valores máximos, médios e mínimos da frequência cardíaca (segundo a patologia e o género dos indivíduos).....	68
Tabela 5: Comportamento do componente espectral LF segundo a patologia em estudo, DMPMS e SPI.....	69
Tabela 6: Comportamento do componente espectral HF segundo a patologia em estudo, DMPMS e SPI.....	70
Tabela 7: Comportamento da relação LF/HF segundo a patologia em estudo, DMPMS e SPI.....	70
Tabela 8: Comportamento do componente espectral LF segundo o género....	71
Tabela 9: Comportamento do componente espectral HF segundo o género...	71
Tabela 10: Comportamento da relação LF/HF segundo o género.....	72

Lista de Abreviaturas

AASM – Academia Americana de Medicina do Sono
ARS – Arritmia Respiratória Sinusal
ASDA – American Sleep Disorders Association (Associação Americana de Distúrbios do Sono)*
CENC – Centro de Electrofisiologia e Neurologia Clínica
DMN – Distúrbios dos Movimentos Nocturnos
DMPMS – Distúrbios dos Movimentos Periódicos do Sono
DWT – Transformada de Wavelet
EAM – Enfarte Agudo Miocárdio
ECG – Electrocardiograma
EEG – Electroencefalograma
EMG – Electromiograma
EOG – Electroculograma
ES – Eficiência de sono
FC – Frequência Cardíaca
FFT – Transformada de Fourier
HF – High Frequency (Alta Frequência)*
IAH – Índice Apneias/Hipopneias
LF – Low Frequency (Baixa Frequência)*
MP – Movimentos das Pernas
MPS – Movimentos periódicos do Sono
PLM – Periodic Legs Movements (Movimentos Periódicos das Pernas)*
PLMS – Periodic Legs Movements in Sleep (Movimentos Periódicos dos Membros no Sono)*
PSD – Power spectral density
PSG – Polissonografia
PTT – Pulse Transit Time *
SAOS – Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono
SDB – Sleep Disturbance Breathing (Distúrbios Respiratórios do Sono) *
SNA – Sistema Nervoso Autónomo
SNC – Sistema Nervoso Central
SPI – Síndrome de Pernas Inquietas

SPSS – Software Program Package for Social Sciences

SWS – Slow Wave Sleep (Sono de ondas lentas)*

TA – Tensão Arterial

TTS- Tempo total de sono

ULF – Ultra Low Frequency (Frequência ultra baixa)*

VBP – Variabilidade da pressão sanguínea

VFC – Variabilidade Frequência Cardíaca

VLF – Very Low Frequency (Frequência muito baixa) *

WASO – Wake time after sleep onset (Tempo total acordado durante o sono)*

* Na presente tese optou-se pela utilização de abreviaturas da palavra anglo – saxónica relativamente aos termos desta forma assinalados, por ser mais utilizado a nível mundial.

Resumo

A Síndrome de Pernas Inquietas (SPI) foi identificado em 1672 por Sir Thomas Wills, médico e anatomista inglês (Wills, 1685), mas apenas em 1945 é que o neurologista Karl Ekbom, na Suécia, redescobriu esta síndrome. Apesar da longa história, apenas recentemente tem despertado maior interesse na comunidade médica. A Síndrome de Pernas Inquietas é um distúrbio sensório-motor tipicamente caracterizado pela presença de sensação de desconforto, especialmente nos membros inferiores, sendo aliviada pelo movimento do membro afectado (Kushida, 2007). O paciente sente uma necessidade irresistível e intensa de mover as pernas geralmente acompanhada por sensações disestésicas entre o tornozelo e o joelho. As queixas são dor, ardor, dormência, desconforto, mal estar, peso, sensação de formigueiro, etc. Esta necessidade apresenta uma característica circadiária surgindo ou piorando no final do dia e à noite (Eisenseher et al., 2003). Os indivíduos com SPI queixam-se de ter um sono fragmentado ou mesmo não reparador. Estes pacientes relatam dificuldades em adormecer devido a imobilidade e aos factores circadiários que propiciam o aparecimento dos sintomas da SPI ao deitar. Na maioria dos pacientes, verifica-se a ocorrência de movimentos repetitivos estereotipados, os chamados movimentos periódicos dos membros (MPS) (Montplaisir et al., 2005). Mais de 85 % dos pacientes com SPI tem MPS, envolvendo normalmente os membros inferiores (Kushida, 2007). Estes movimentos são descritos como movimentos clónicos do dedo grande e dorsoflexão do tornozelo com flexões ocasionais do joelho e da anca que ocorrem durante o sono. Contudo estes episódios podem ocorrer durante a vigília (Hening, 2004).

Os distúrbios dos movimentos periódicos do sono (DMPMS) são caracterizados por movimentos dos membros que ocorrem durante o sono, muitas vezes sem percepção do doente (Thorpy, 2005), que pode resultar numa queixa de insónia associada a sonolência diurna excessiva associadas a dificuldade em consolidar o sono e/ou a fragmentação do sono devido aos múltiplos microdespertares e despertares efectivos (Becker et al., 2007).

A permanente influência exercida pelo sistema nervoso autónomo (SNA) sobre o funcionamento dos diversos órgãos, aparelhos e sistemas que compõem o organismo humano é essencial para a preservação das condições de equilíbrio fisiológico interno. Qualquer factor que provoque o desequilíbrio faz promover respostas orgânicas automáticas e involuntárias com finalidade em reverter o processo e restabelecer o equilíbrio funcional. Com base no facto de que a actividade simpática e parassimpática produzem alterações na frequência cardíaca (FC), a análise da variabilidade da FC (VFC) é um reconhecido parâmetro de avaliação da actividade do SNA.

Este trabalho teve como objectivo investigar se indivíduos com SPI e DMPMS têm diferenças nas componentes simpática e parassimpática, medidas pela variabilidade cardíaca, associadas aos eventos motores. Usou-se a análise espectral (Transformada de Fourier), com a finalidade de obter componentes de baixa e alta frequência (LF e HF), que foram usados como indicadores directos da actividade simpática e parassimpática. Procedeu-se a análise do comportamento das componentes LF e HF e da relação LF/HF no período de 10 segundos imediatamente antes do movimento do membro inferior e no

período de 10 segundos imediatamente depois do movimento do membro inferior.

Foram analisados processos de 60 doentes que recorreram à consulta no CENC – Centro de Electroencefalografia e Neurologia Clínica – Centro do sono da Prof. Doutora Teresa Paiva, com suspeita de SPI e DMPMS que realizaram uma PSG para confirmação da patologia, sendo depois seleccionados 25 indivíduos. A amostra incluiu 11 indivíduos com SPI (7 do sexo feminino e 4 do sexo masculino) e 14 com DMPMS (7 do sexo feminino e 7 do sexo masculino), com idades compreendidas entre os 25 e 74 anos.

Na comparação entre SPI e DMPMS não foram encontradas diferenças na componente LF (simpática) nem antes nem depois do movimento. Para a relação LF/HF, também, não se verificaram diferenças para os períodos antes e depois em cada patologia.

A comparação nas mesmas circunstâncias da componente HF (parassimpática) mostrou que era significativamente mais elevada nos DMPMS.

A comparação, para cada patologia entre os períodos antes e depois do movimento verificou-se que tanto para a componente LF como HF aumentavam significativamente após o movimento, sem que se verificassem diferenças no quociente LF/HF.

Fez-se uma análise subsequente dividindo os indivíduos não por patologia, mas segundo o género. Não se encontraram diferenças, e em ambos os géneros verificou-se um aumento de LF e HF após o movimento.

Em síntese, o trabalho comprova dados existentes na literatura com algumas diferenças relativamente a componente LF (simpática) e à influência do género na reactividade autónoma. A ocorrência dos eventos motores nos membros inferiores durante o sono nestas duas patologias em estudo estão associados a alterações da actividade simpática e parassimpática. A análise da VFC é uma ferramenta importante para a observação das alterações autonómicas relacionadas com patologias em estudo.

Palavras-chave: Síndrome de Pernas Inquietas, Movimentos periódicos do sono, Variabilidade da Frequência cardíaca, Sistema Nervoso Autónomo, Transformada de Fourier.

Abstract

Restless legs syndrome (RLS) was identified in 1672 by Sir Thomas Wills, an English doctor and anatomist (Wills, 1685), but rediscovered only in 1945 in Sweden by the neurologist Karl Ekbom. Despite its long history, it has just recently arisen interest in the medical community. Restless legs syndrome is a sensory-motor disorder typically characterized by the existence of discomfort mainly in legs and being the movement of the affected area the provider of relief (Kushida, 2007). The patient feels an irresistible and intense necessity of moving legs generally followed by dysesthesia sensations between ankle and knee. Pain, ardour, quiet wakefulness, discomfort, dizziness, weight, itching sensation are common complaints. This necessity presents a circadian characteristic emerging or getting worse at the end of the day or at night (Eisenseher et al., 2003). Patients suffering from RLS say their sleep is fragmented and even non-repairing. These patients report difficulties in falling asleep due to immobility and to circadian factors which promote the appearance of symptoms of RLS at sleep time. Among the majority of patients stereotyped repetitive movements, the so-called periodical legs movements (PLM), occur (Montplaisir et al., 2005). More than 85% of patients of RLS suffer from PLM involving lower limbs (Kushida, 2007). These movements are described as clonic movements of big toe and dorsoflexion of ankle with occasional flexions of knee and hip occurring during sleep, although these movements can also happen during wake state (Hening, 2004).

The disorders of periodic movements of sleep (DMPMS) are characterized by movements of limbs which occur during sleep and without being recognized by the patient (Thorpy, 2005). This can result in complaints of insomnia associated to an excessive daily lethargy with difficulty in consolidating sleep and/or a disruptive sleep owing to multiple arousals and real awakenings (Becker et al., 2007).

The permanent influence of autonomous nervous system (ANS) over the way some organs and systems of human body function is essential to preserving conditions of internal physiological balance. Any factor that causes unbalance promotes organic, non-volunteering and automatic answers that long for reverting the process and restoring functional balance. Bearing in mind the fact that sympathetic and parasympathetic activities produce changes of cardiac frequency (CF), analysing the CF variability (CFV) is an important guideline to assess ANS activity.

This work is aimed at investigating if individuals suffering from RLS and DMPMS show differences in their sympathetic and parasympathetic components, measured by cardiac variability and associated to motor events. Spectral analysis (Fourier Transform) was used to obtain low and high frequency components (LF and HF) which were seen as direct markers of sympathetic and parasympathetic activities.

It has been studied the behaviour of LF and HF components and the relation LF/HF in the 10-second period immediately before the movement of lower limb and in the 10-second period after the same movement.

Out of the sixty processes belonging to patients who attended an appointment in CENC – Centro de Electroencefalografia e Neurologia Clínica – Centro do Sono of Prof. Doutora Teresa Paiva, and who suffered from RLS and DMPMS and who did a PSG to confirm the pathology, were selected 25 individuals. The

sample included 11 individuals with RLM (7 female and 4 male) and 14 with DMPMS (7 female and 7 male) aged between 25 and 74 years old.

By comparing RLM and DMPMS, no differences before and after the movement have been found in LF (sympathetic) component. In what concerns the relation LF/HF also no differences have been found in both periods in each pathology.

The comparison under the same circumstances of HF(parasympathetic) component has shown it was significantly higher among DMPMS. The comparison for each pathology between the period before and after the movement showed that both LF and HF components would significantly increase after movement, though there were no differences in LF/HF quotient.

A further analysis has been done, this time with individuals being divided by gender and not by pathology. No differences were found and in both genders there was an increase of LF/HF after movement.

In conclusion, this work confirms that some information found in literature is different in what respects LF(sympathetic) component and the influence of gender in autonomous reactivity. The occurrence of motor events in lower limbs during sleep in these two pathologies is associated to changes in sympathetic and parasympathetic activities. The analysis of VFC is an important tool to observe the autonomic changes related to the now studied pathologies.

Key words: Restless Legs Syndrome (RLS) , Periodic Legs Movements Disturb, Cardiac Frequency Variability, Autonomous Nervous System, Fourier Transform

Agradecimentos

Devo manifestar a minha profunda gratidão a todos aqueles que de diversas maneiras, directa e indirectamente, tornaram possível a realização deste trabalho.

À Prof. Dra. Teresa Paiva, minha orientadora, responsável pelo Centro de Electroencefalografia e Neurologia Clínica de Lisboa, que deu o aval à realização deste trabalho. A minha sincera gratidão pelo tempo que disponibilizou na leitura das diferentes versões dos meus textos, fazendo sugestões e críticas que me ajudaram a melhorar o trabalho.

À Técnica Sofia Rebocho que sempre se disponibilizou para ajudar na recolha dos dados.

À Ana e a Isabel pela boa disposição e simpatia demonstrada e por todo o apoio e incentivo nos momentos mais difíceis.

Aos colegas de Mestrado pelo apoio, o alento e a coragem assim como a troca de impressões nas dificuldades diárias.

A um amigo especial pelo ânimo, exigência e rigor contribuindo assim para o meu aperfeiçoamento.

Ao Mestre João Paulo Figueiredo, pela disponibilidade, apoio, amizade e colaboração sempre demonstrada.

E por fim, mas não menos importante, aos meus pais, à minha irmã Ana Cristina e ao meu namorado Miguel, pela dedicação, apesar da privação que lhes causei.

A todos, o meu reconhecido agradecimento.

A esperança é apostar no porvir do Homem,
Por um futuro que podemos inventar educando,
Porque ele não está determinado nem pelo passado, nem pelo presente o que
importa deveras é informar.
Não esteja conformado
Com o que alcançou
Nem satisfeito consigo mesmo...
Inicie hoje novos caminhos
Comece hoje um novo projecto.

(Autor desconhecido)

“Põe o máximo no mínimo que fazes”

(Francisco Grade)

PREÂMBULO

O Curso de Mestrado em Medicina do Sono (3^o Edição), organizado pelo Gabinete de Mestrados e Doutoramentos do Instituto de Formação Avançada da Faculdade de Medicina de Lisboa, contou com a coordenação da Professora Doutora Teresa Paiva e dos Professores Doutores Fernando Lopes da Silva, Mário Andrea e Óscar Dias.

Este Mestrado teve duas fases, na primeira das quais, parte curricular, a autora obteve a classificação final de 16 valores e na segunda parte, desenvolveu um trabalho de investigação com o objectivo de elaborar uma dissertação final.

Com vista à realização da dissertação, a autora elaborou um projecto de investigação, intitulado “Diferentes características no sono em pacientes com Distúrbio dos Movimentos dos Membros Periódicos no Sono e Síndrome de Pernas Inquietas: Alterações da Variabilidade Cardíaca e a Análise Espectral” que foi aprovado pelo Conselho de Mestrado, Conselho Científico e Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Lisboa. Com base neste projecto, foi realizado um trabalho de pesquisa que decorreu no Centro de Electroencefalografia e Neurofisiologia Clínica (Directora Professora Doutora Teresa Paiva).

Quanto à organização da presente tese destaca-se um primeiro capítulo sobre alguns dos aspectos mais importantes dos diferentes distúrbios do Sono, Síndrome de Pernas Inquietas e Distúrbios dos Movimentos Periódicos do Sono, tais como a evolução histórica, definição, fisiopatologia, apresentação clínica, factores de risco, epidemiologia, diagnóstico, terapêutica farmacológica, papel do sistema nervoso autónomo e, por fim, a importância da variabilidade da frequência cardíaca como marcador autonómico.

O segundo capítulo faz referência ao trabalho de investigação, apresentando o processo metodológico que possibilitou o alcance dos objectivos: os objectivos específicos, os matérias e métodos utilizados na sua elaboração, tais como: o tipo de estudo, a população e amostra, em seguida apresentam-se os métodos e o material de estudo, por fim a análise estatística e as variáveis em estudo. No terceiro capítulo, encontram-se os resultados

deste trabalho. Em seguida, é feita a discussão de resultados e as apreciações finais dos resultados obtidos. Por último, segue-se uma referência à bibliografia consultada.

1- Introdução

1.1 - Identificação clínica dos distúrbios dos movimentos nocturnos

As perturbações associadas aos movimentos periódicos dos membros durante o sono são há muito tempo investigadas pela Medicina do sono, por serem responsáveis por várias queixas, como o aumento da sonolência diurna excessiva, as insónias, o sono fragmentado, particularmente pelo significativo número de microdespertares associados aos movimentos dos membros durante a noite (Allen, 2006).

O distúrbio dos movimentos dos membros do sono e a Síndrome de Pernas Inquietas (SPI) são dois tipos de distúrbios que ainda não são muito bem reconhecidos na prática clínica.

A SPI é principalmente um diagnóstico clínico de um distúrbio da vigília que afecta negativamente o sono em que os pacientes referem disestesias nos membros inferiores, que agravam com a inactividade e o fim do dia. O diagnóstico de movimentos dos membros é feito por polissonografia e encontra-se em 86% dos pacientes com SPI durante o sono (Gamaldo et al, 2006; Kushida, 2007; Hornyak et al, 2005 Sforza et al., 2007; Erichsen et al., 2010) ou associado a outros tipos de distúrbios do sono, tais como: narcolepsia, síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS), insónias e hipersónias, assim como distúrbio do sono REM (Hornyak et al., 2005; Erichsen et al., 2010).

A partir de vários estudos epidemiológicos, a prevalência destas patologias varia entre 2 e 15% (Natarajan, 2010).

Nos últimos anos, vários investigadores têm unido esforços para melhorar os conhecimentos acerca destas duas patologias.

2 - Síndrome de Pernas Inquietas

A Síndrome de Pernas Inquietas é uma condição neurológica caracterizada por sensações desagradáveis nos membros inferiores, ocorrendo em vigília e em repouso, especialmente em repouso. Estas disestesias ou parestesias são acompanhadas pela urgência irresistível de mover as pernas, de que resulta um alívio temporário dos sintomas (Hornyak et al, 2005; Montplaisir et al, 2005; Rama et al., 2004).

O Grupo Internacional de Estudo da Síndrome de Pernas Inquietas reuniu em 2002, formulando novos critérios de diagnóstico de SPI. Os critérios de diagnóstico são: (1) a necessidade urgente de mover as pernas, sempre acompanhada ou causada por sensações desconfortáveis e desagradáveis nas pernas; (2) a urgência para mover ou sensações desagradáveis que começam ou pioram nos períodos de repouso ou inactividade, quando o paciente está deitado ou sentado; (3) a urgência para mover ou sensações desagradáveis que são aliviadas parcial ou totalmente pelo movimento, tais como: andar, e esticar os membros, pelo menos enquanto a actividade se mantiver; e (4) a urgência para mover ou sensações desagradáveis, que pioram mais ao fim do dia ou a noite, ou só ocorrem ao fim do dia ou de noite (Allen et al., 2003).

Os pacientes com SPI sentem frequentemente dificuldade em descrever os seus sintomas sensoriais, que são sempre desagradáveis mas não dolorosos. As descrições mais comuns incluem: formigueiro, caímbra, puxões, dor, tensão, prurido, sensação de ardor e calor, nervosismo, dores de crescimento. Muitos pacientes descrevem os sintomas entre o tornozelo e os joelhos, embora possam envolver toda perna e até os membros superiores (Freedom et al., 2003).

Esta patologia é conhecida pela sua distribuição circadiana. Os sintomas pioram à noite ou em situações de inactividade como no início do sono. Com isto, verifica-se uma dificuldade em iniciar o sono, aumentando a sua latência (Montplaisir et al, 2005). O factor circadiano dos sintomas e a presença de sensações desagradáveis nos membros inferiores na transição da vigília para o sono, faz com que este distúrbio não seja considerado apenas um fenómeno

do sono, mas também um problema que interfere com a capacidade de iniciar ou manter sono (Sotelo, 2007).

A idade e a predisposição genética parecem desempenhar um papel importante na susceptibilidade e na expressão clínica da SPI (Ekblom et al., 2009; Miligan et al., 2002).

2.1 - Epidemiologia da SPI

A SPI é um distúrbio neurológico com uma prevalência elevada, aproximadamente entre 5% a 10% na população geral (Baier et al., 2007; Berger et al., 2004; Tison et al., 2005; Wennig et al., 2005; Winkelman et al., 2006). Segundo Saletu e os seus colaboradores (Saletu et al., 2004), a SPI é comum em populações oriundas do Norte e Oeste da Europa.

Estudos epidemiológicos indicam que a prevalência do SPI aumenta com a idade e as mulheres sofrem mais do que os homens (Yee et al., 2009, Phillips et al., 2000). Segundo Sotelo (Sotelo, 2007; Montplaisir et al., 2005), a SPI pode ocorrer em todas as idades, mas verificou que é duas vezes maior a prevalência em mulheres.

Em 2002, um estudo realizado por Saletu (Saletu et al., 2002), segundo os novos critérios de diagnóstico da SPI, revelou uma prevalência superior a 18%. Também neste estudo, verificou-se uma diferença significativa entre homens e mulheres (12% e 22%, respectivamente).

Phillips e os seus colaboradores encontraram uma prevalência de 3% em indivíduos com sintomas de SPI com menos de 30 anos de idade, cerca de 10% em pessoas com idades entre 30 a 79 anos e 19% em indivíduos com mais de 80 anos (Phillips et al., 2000).

O Grupo Internacional de Estudo da Síndrome de Pernas Inquietas também definiu critérios de diagnóstico de SPI para crianças. A prevalência desta patologia nas crianças ainda não é conhecida. Contudo é provável que existam crianças e adolescentes que sofram de SPI, porque há indivíduos adultos que recordam o início dos sinais e sintomas ainda em crianças (Natarajan, 2010). Está descrito que há uma associação entre SPI e a doença

de Hiperactividade e Défice de Atenção, em que 26 a 46% das crianças têm DMPMS (>5/h) e sintomas de SPI (Wagner et al., 2001).

A SPI é mais prevalente em indivíduos fumadores e em indivíduos que praticam menos de 3 horas de exercício por mês.

Os adultos com SPI podem também sofrer de outras patologias em simultâneo. Cerca de 15 a 40% dos doentes que fazem hemodiálise sofre de SPI e assim como 31% dos indivíduos com Fibromialgia (Guyton et al., 2006). Os indivíduos com Diabetes Mellitus têm mais probabilidade de sofrer de SPI do que os outros indivíduos não Diabéticos (Yee et al, 2009, Phillips et al., 2000).

Entre 25 e 30% dos indivíduos com deficiência em ferro, (como por exemplo na gravidez e nos estados mais avançados de doença renal) têm SPI (Merlino et al., 2006 e Manconi et al., 2004).

Outro factor importante nesta patologia é a componente familiar. A história familiar positiva está presente em mais de 50% dos pacientes com SPI (Sotelo 2007; Saletu et al, 2004). Um indivíduo com história familiar positiva tem 3 a 6 vezes mais probabilidade de sofrer de SPI do que um indivíduo que não a tenha (Allen et al., 2003).

2.2 - Fisiopatologia

A SPI é cada vez mais reconhecida como um distúrbio neurológico e sensoriomotor (Ferrini-Strambi, 2009), que tem um efeito negativo no sono, tendo uma repercussão no dia-a-dia e na qualidade de vida dos indivíduos (Allen et al., 2003).

A fisiopatologia da SPI continua incerta e pouco conhecida. Os sintomas dos indivíduos com esta patologia, normalmente, acontecem durante períodos de inactividade e repouso. Podem interferir na capacidade de iniciar e consolidar o sono, com a possível privação crónica de sono (Partinen et al., 2005). No entanto, estudos realizados através de análises dos resultados terapêuticos, sugerem um envolvimento do sistema dopaminérgico afectando o sistema nervoso central (Montplaisir et al., 1991). A tomografia por emissão de

positrões (PET) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) são procedimentos com finalidades diagnósticas com o objectivo de melhorar a compreensão da fisiopatologia da SPI (Silva et al., 2009).

Segundo Kushida (Kushida, 2007), esta patologia pode-se dividir em vários tipos: SPI de início precoce e de início tardio e SPI primária e SPI secundária.

Pode-se distinguir a SPI de início precoce da início tardio pela idade de início das queixas e pela história familiar. Indivíduos com SPI de início precoce têm idade inferior a 45 anos, enquanto os pacientes sem história familiar positiva podem apresentar os primeiros sintomas depois dos 45 anos. Na SPI de início tardio, verifica-se que os sintomas progridem mais rapidamente, manifestando-se de forma mais severa em indivíduos idosos (Kushida, 2007).

A forma primária ou idiopática de SPI encontra-se em indivíduos sem outras alterações associadas que possam explicar os sintomas. Nesta forma de SPI, os sintomas podem surgir a partir dos 20 anos de idade. A forma secundária da SPI está associada a alterações nos níveis de ferro, no entanto este factor tem dado cada vez mais suporte para a hipótese de uma alteração primária no metabolismo do ferro (Ferrini-Strambi, 2009).

As causas mais frequentes de SPI são: carência de ferro, anemia, gravidez, neuropatias e mielinopatias, doença de Parkinson, lesões da medula (traumáticas ou neoplásicas) e em pacientes que estejam sujeitos a hemodiálise (Erichsen et al., 2010). Alguns fármacos como anti-histamínicos, antidopaminérgicos, antidepressivos tricíclicos e a cafeína podem desencadear ou agravar a SPI (Llaneza-González et al., 2009).

Tendo por base a relação familiar existente na SPI, diversas pesquisas foram realizadas como objectivo de compreender melhor os componentes genéticos da SPI, sendo que se verificam alterações em alguns cromossomas (Winkelman et al., 2006).

2.3 - Diagnóstico diferencial

A história clínica do paciente é muito importante para afastar potenciais pacientes no diagnóstico diferencial. Os indivíduos com dor crônica queixam-se frequentemente de sensações desconfortáveis e desagradáveis. Contudo, os padrões circadianos estão muitas vezes ausentes e os movimentos dos membros não fazem parte dos sintomas. As cólicas ocorrem durante a noite e são aliviadas com a extensão dos músculos das pernas e devem ser diferenciadas da SPI. A acatasia hipotensiva é rara, mas documentada por indivíduos com suspeita de SPI (Cheshire, 2000). Estes pacientes sentem um desconforto nas pernas quando estão quietos ou sentados a descansar por períodos de tempo longos, pelo que são aliviados pelos movimentos. Ao contrário da SPI, esta condição é sempre associada a posições específicas do corpo, e não está relacionada com ritmo circadiano, nem associada à incontrolável urgência de se mover (Gamaldo et al., 2006).

Uma minuciosa história sobre a medicação permite a identificação da exacerbação por drogas. Qualquer medicação com propriedades anti-dopaminérgicas pode agravar ou induzir os sintomas. Os inibidores da serotonina e os antidepressivos tricíclicos que são medicamentos amplamente prescritos podem desencadear ou piorar os sintomas de SPI (Gamaldo et al., 2006).

2.4 - Tratamento

O tratamento da SPI deve realizar-se de forma individualizada, baseada em diversos critérios, tais como: a existência ou não de carência de ferro, gravidade da doença, frequência e duração dos sintomas, presença ou ausência de dor ou perfil de efeitos secundários dos fármacos (Santos et al., 2008).

Das opções não farmacológicas para o tratamento desta patologia, destacam-se as medidas comportamentais, que apresentam um benefício

reconhecido na optimização da qualidade de vida do doente (Santos et al., 2008).

As recomendações para tratamento não farmacológico desta patologia são a evicção de cafeína, tabaco, álcool e outras substâncias estimulantes, bem como agravantes da SPI. A terapia comportamental para ajudar a ultrapassar os sintomas passa pela promoção da actividade física e mental. Outros estímulos como massagens e banhos quentes também podem aliviar os sintomas (Gamaldo et al., 2006). Outro conselho que pode ajudar é um bom cumprimento da higiene do sono em que hora do sono deve ser ajustada de acordo com o aparecimento dos sintomas. Nestes indivíduos, recomenda-se um horário de sono tardio e a realização de tarefas nocturnas (Saletu et al., 2004).

2.4.1 - Terapia Farmacológica

A opção do tratamento farmacológico para o SPI pode ser classificada em 5 categorias:

- 1- Agentes dopaminérgicos;
- 2- Opiáceos;
- 3- Anticonvulsivantes (gabapentina);
- 4- Benzodiazepinas;
- 5- Antiepilépticos

Os agentes dopaminérgicos têm uma taxa de eficácia superior a 90% em ensaios de controlos por placebo (Henning et al., 1999; Henning et al., 2004). Os agonistas da dopamina são considerados como tratamento de primeira linha. Os benefícios para o alívio dos sintomas são a melhoria da qualidade do sono e redução no número de movimento de pernas.

A levodopa é um precursor da dopamina. A sua associação com a carbidopa ou benserazida (inibidores da descarboxilase dos aminoácidos) é necessária para evitar efeitos secundários periféricos, e produz um rápido alívio

dos sintomas (em 20 minutos). Porém, por apresentarem uma semi-vida curta (1-2h), não conseguem um efeito prolongado, pelo que só são utilizados nos casos de SPI intermitente, com sintomas só antes de deitar, ou como profilaxia em actividades de previsível sedentarismo (viagens de avião, peças de teatro, longas metragens, corridas de carros, etc.).

Para o tratamento dos sintomas diários, deverão ser considerados os agonistas dopaminérgicos. Estes agentes actuam a nível dos receptores da dopamina e conseguem atingir uma duração de acção superior à da levodopa (6-16 h), mas devem ser administrados pelo menos duas horas antes da hora prevista do aparecimento dos sintomas. Contudo, nalguns existem efeitos secundários relacionados com o uso de agentes dopaminérgicos, tais como: náuseas e vómitos, insónias, alucinações, congestão nasal e retenção de líquidos (Henning et al., 2004). A intercorrência mais frequente associada ao uso prolongado destes agentes é conhecida por *augmentation* (amplificação). Este fenómeno define-se pelo agravamento progressivo dos sintomas de SPI após um período inicial de melhoria, podendo condicionar alteração do ritmo circadiano das queixas e mesmo a sua extensão a outras regiões corporais (Garcia-Borreguero, 2004) e com a necessidade de aumentar a dose de medicamento.

Os agentes opióides (codeína, metadona, tramadol) têm eficácia comprovada na melhoria da gravidade dos sintomas de SPI, da qualidade do sono e das actividades nocturnas das pernas (Walters, 2002). Este grupo de fármacos é considerado a segunda escolha de tratamento nos doentes que não toleram os agentes dopaminérgicos e a primeira opção nos doentes com SPI que apresentam polineuropatia ou disestesias dolorosas.

A codeína e a metadona podem também ser usadas como terapêutica de primeira linha na substituição de fármacos dopaminérgicos após o aumento dos sintomas (*augmentation*), dado que apenas o Tramadol foi associado a este fenómeno. Os principais efeitos secundários dos opióides são: obstipação, náuseas, vómitos, confusão, alteração de memória e concentração, sedação e depressão respiratória.

Os anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina, lamotrigina) têm sido considerados eficazes na melhoria dos sintomas de SPI e, tal como os agentes opióides, podem ser considerados de primeira escolha nos doentes em que

coexistia neuropatia e dor (Early, 2003). A gabapentina é o fármaco mais usado e mais eficaz (Garcia-Borreguero et al., 2000) causando como efeitos secundários sonolência, tonturas, retenção de líquidos e aumento de apetite. A lamotrigina é menos usada nestes casos, devido a sua associação à síndrome Steven-Johnson.

As benzodiazepinas (clonazepan, oxazepan) e o Zolpidem possuem uma menor eficácia terapêutica que os outros fármacos, mas também podem ser usadas como primeira escolha em doentes com SPI com queixas nocturnas intermitentes (Early, 2003). Graças ao seu rápido início de acção e curta semi-vida, ajudam na iniciação e consolidação, com melhoria da arquitectura e estrutura do sono.

3 - Distúrbios dos movimentos periódicos dos membros no sono

Os movimentos periódicos do sono (MPS) são movimentos rítmicos que ocorrem nas extremidades inferiores e superiores, que podem ocorrer durante o sono (Becker et al., 2007). São movimentos episódicos, periódicos, repetitivos e estereotipados dos membros inferiores (ASDA, 1997). Estes distúrbios são descritos como uma nova secção segundo a Classificação Internacional de distúrbios do sono versão 2 (International Classification of Sleep Disorders - ICSD-2), publicada em 2005 (AASM, 2005).

Os distúrbios dos movimentos dos membros no sono (DMPMS) são caracterizados por movimentos dos membros que ocorrem durante o sono, muitas vezes sem percepção do doente (Thorpy, 2005), que pode resultar numa queixa de insónia associada a sonolência diurna excessiva associadas a dificuldade em consolidar o sono e/ou a fragmentação do sono devido aos múltiplos microdespertares e despertares efectivos (Becker et al., 2007).

Como os indivíduos não se apercebem de tais eventos, também podem não ser perceptíveis pelo/a companheiro/a, uma vez que são demasiado ténues quando este se encontram a dormir. Com isto deve-se ter muita atenção nas consequências diurnas do MPS (Becker et al., 2007; Mahowald, 2001).

Normalmente, os indivíduos manifestam uma sensação de sono não reparador, assim como uma sensação de acordar mais cansado do quando se deitam, cefaleias matinais e uma necessidade de dormir mais pela manhã. No quotidiano destes doentes, verifica-se por vezes sinais de depressão, algumas alterações cognitivas tais como défices de memória e de atenção e dificuldade de desempenho no trabalho (Becker et al., 2007).

Os movimentos periódicos afectam as extremidades inferiores e são descritos como extensões repetidas do dedo grande do pé e dorsoflexão do tornozelo com flexão ocasional do joelho e da coxa (Rama et al., 2004). Os movimentos normalmente são bilaterais, mas podem ser predominantes num só membro ou alternar entre eles (Stiasny et al., 2002).

Outra característica dos movimentos periódicos do sono é o seu predomínio no primeiro terço da noite e um típico padrão de declínio progressivo ao longo da mesma noite (Sforza et al., 2003).

Os MPS ocorrem principalmente em todas as fases do sono NREM, mas ocasionalmente ocorrem na fase do sono REM (Bliwise, 2006). Os MPS podem ser assintomáticos, não existindo percepção destes fenómenos por parte do indivíduo, ou também podem ser acompanhados por microdespertares ou despertares, podendo estes preceder, ser simultâneos ou mesmo suceder o evento motor (Leo-Chiong, 2008).

Os MPS são responsáveis por distúrbios do sono em muitos pacientes, induzindo a insónia associada a sonolência diurna excessiva, nos casos em que esta é diagnosticada (Guggisberg, et al., 2007). Contudo, o impacto dos MPS no sono e na saúde dos indivíduos ainda é pouco claro.

Enquanto o diagnóstico de SPI é clínico, a partir de sintomas característicos, o diagnóstico de MPS tem de ser feito por Polissonografia usando electromiograma nos músculos tibiais anteriores (Rama et al., 2004) e este pode estar associado a SPI ou ocorrer como um distúrbio independente (Saletu et al, 2002; Chokroverty et al., 2007).

A actividade electromiográfica dos músculos tibiais regista o evento motor isoladamente. Esse registo deve ser feito através da colocação de dois eléctrodos de superfície (dois em cada perna). Estes eléctrodos deverão ser colocados no terço inferior do músculo tibial anterior, afastados 2 a 3 cm entre si.

Os movimentos são contados se tiverem uma duração mínima de 0,5 segundos e uma duração máxima de 10 segundos. A amplitude electromiográfica dos eventos motores deve ser 25% ($> 8\mu\text{V}$) ou mais da amplitude electromiográfica durante o acordar. O evento termina quando esta actividade electromiográfica não passa $2\mu\text{V}$ acima da linha de base, durante 0,5 segundos. Para se contar um período de movimentos periódicos, o número mínimo de eventos consecutivos é de 4 movimentos consecutivos (em série). A duração deve ser de 5 a 90 segundos. Os movimentos que se registam nos dois membros, pelo menos com 5 segundos entre o início de cada movimento, deve-se considerar como um evento simples. Se o intervalo for inferior, então o 2º movimento deve ser ignorado. Assim o movimento deve ser calculado entre o início do 1º movimento e o início do seguinte movimento que preencha os requisitos. O movimento de pernas não deve ser considerado se ocorrer 0,5 segundos antes ou depois de um evento motor e deve ser considerado associado a um microdespertar quando a distância entre um e outro for inferior a 0,5 segundos (AASM, 2007; Walters et al., 2007). Os MPS podem estar ou não associados a um microdespertar. O microdespertar associado ao MP deve ser considerado quando este o precede em 3 segundos (Zucconi et al., 2006).

A severidade dos DMPMS é determinada pelo índice de movimentos periódicos dos membros, isto é, o número de movimentos periódicos dos membros por hora de sono. O índice de microdespertares devido aos MPS é o número de MPS associados aos microdespertares por hora de sono. A severidade deste distúrbio pode ser classificada em quatro tipos: Normal Ligeira, Moderada e Severa. Os DMPMS considerado normal é definido como inferior a 5 MPS por hora de sono, Ligeiro como 5 a 24 MPS por hora de sono, Moderado como 25 a 50 MPS por hora de sono e o grau máximo de severidade é superior a 50 MPS por hora de sono ou maior que 25 MPS associados com microdespertares por hora de sono (Chokroverty et al., 2007).

Quando existem sintomas de insónia e sonolência diurna, associadas à dificuldade em consolidar o sono e a fragmentação do sono devido aos frequentes microdespertares e despertares (Becker et al., 2007), o diagnóstico do DMPMS idiopático pode ser feito, se não coincidir com outro distúrbio psiquiátrico ou de sono subjacente com estes sintomas. O DMPMS pode, também acontecer, em associação à terapêutica farmacológica ou a outras

condições, tais como narcolepsia ou síndrome de apneia obstrutiva do sono (Rama et al., 2004). A maior preocupação clínica são os movimentos durante o sono que resultam em microdespertares, que sejam ou não perceptíveis, pois são a causa directa das queixas dos doentes (Stepnowsky et al., 2007).

O DMPMS também está relacionado com deficiência do sistema de dopamina, na demência dos corpos de Lewis e na Esquizofrenia (Saletu, 2004).

3.1 – Epidemiologia

Nos indivíduos adultos, a prevalência de MPS varia entre 5 a 11%, nos indivíduos idosos, tanto em homens como mulheres, pode atingir os 45% (Stepnowsky et al., 2007). Nas crianças, a prevalência é de 6%, mas pode estar aumentada quando há outras patologias associadas (Martinez et al., 2008). É de salientar, que a prevalência do DMPMS é mais elevadas em crianças com Distúrbio de Défice de Atenção e Hiperactividade (Saletu et al., 2004).

Um estudo realizado por Kirk e os seus colaboradores em 2002, num laboratório pediátrico do Sono, concluíram que 5,6% de 591 crianças tinham um índice de MPS > 5/h. Somente 1,2% destas crianças tinham MPS sem queixas de sono e nenhum outro distúrbio (Kirk et al., 2002). Os índices de MPS são elevados ($\geq 5/h$ de sono) em crianças com síndrome de Apneia Obstrutiva de Sono, Fibromialgia juvenil, Distúrbio de Défice de Atenção e Hiperactividade e outros distúrbios neuropsiquiátricos (Hornayk et al., 2006).

Os MPS podem ocorrer como condição isolada ou associados a outros distúrbios do sono. Os 80 a 90% dos indivíduos com SPI sofrem de MPS. Com esta prevalência elevada, leva a que alguns investigadores considerem que a SPI e DMPMS sejam um só distúrbio (Trenkwalder et al., 1999).

A prevalência do DMPMS aumenta com idade, independentemente da sua associação a outros distúrbios do sono. Quando outros distúrbios estão presentes, a prevalência ainda é maior, como acontece nos indivíduos com SPI.

A maior prevalência de DMPMS é observada em pacientes com narcolepsia, distúrbios do sono REM (70%) e na Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono. Os MPS podem ocorrer associados as apneias ou em episódios independentes.

3.2 - Meios Auxiliares e Diagnóstico - Registo Poligráfico

Os Distúrbios do Sono são uma das razões primárias porque os pacientes com SPI recorrem ao médico. Os indivíduos com grau de severidade elevado desta patologia dormem só 4 a 5 horas por noite (Allen et al., 2000). Normalmente, negam o excesso de sonolência diurna que costumam sentir, apesar de sofrerem de uma perda de sono crónica significativa. Normalmente, estes indivíduos não se apercebem que sofrem de MPS e também podem não ser sentidos pelo/a companheiro/a, uma vez que, os movimentos são muito ligeiros, mas deve-se ter especial atenção as consequências destes eventos no sono e no dia – a – dia destes indivíduos (Becker et al., 2007).

Para os doentes com actividade dos membros inferiores tem de se ter especial atenção e fazer o registo polissonográfico. Há estudos que realizaram registo poligráfico do sono em indivíduos com DMPMS e verificaram que os movimentos dos membros associados aos despertares visíveis sugerem a interrupção da continuidade do sono. Foi possível verificar que os movimentos dos membros são acompanhados por variações do ritmo cardíaco e da pressão sanguínea o que indicam alterações da actividade autonómica (Guggisberg et al, 2007).

Os movimentos dos membros em 90% dos pacientes com SPI no sono são considerados rítmicos ou semirrítmicos. Os movimentos periódicos dos membros não são específicos da população com SPI, e também se podem encontrar em outros distúrbios do sono. Os Distúrbios dos Movimentos Periódicos do Sono (DMPMS) estão associados a diversas terapias medicamentosas e a outros problemas de saúde, estando também presentes em mais de 30% dos indivíduos com mais de 50 anos (Ohayon et al., 2002; Gamaldo et al., 2006). Os DMPMS não estão definitivamente ligados à

sonolência diurna excessiva nem à qualidade do sono, por isso, a sua relevância clínica ainda é muito controversa. Contudo, os movimentos de pernas (MP) em vigília são reconhecidos como marcas específicas e sensíveis da SPI (Gamaldo et al., 2006). A avaliação dos movimentos periódicos do paciente acordado pode distinguir a importância da SPI juntamente com múltiplas condições de comorbilidade.

4 - Distúrbio dos movimentos periódicos dos membros no sono e SPI: prevalência, correlação clínica e diferenças raciais

O interesse pela diversidade racial, étnica e a influência do estatuto socioeconómico (Mezick et al., 2008) em relação aos parâmetros do sono tem vindo a crescer, pois já existem muitos estudos que identificam as diferenças raciais entre distúrbios do sono (Scofield et al., 2008). Segundo Paiva (Paiva, 2006) é importante o conhecimento da história dos hábitos e das características do sono, da condição clínica, neurológica, psicológica, psiquiátrica, social e familiar para o estabelecimento do diagnóstico dos doentes com queixas típicas de distúrbios de sono.

Com estudos como estes, que contemplaram, também a diferença nos parâmetros do sono e nos sintomas relacionados com género e a idade de cada indivíduos, compreende-se cada vez melhor o peso da genética e do ambiente na fisiologia do sono e nos seus distúrbios.

O sono é um estado neurocomportamental ligado ao domínio da saúde e ao funcionamento dos vários sistemas, incluindo a aprendizagem, a memória e a sua consolidação, o estado de espírito (humor) e o risco de doença (Mezick et al., 2008).

Os Distúrbios dos movimentos do sono são caracterizados por eventos motores simples e estereotipados que perturbam o sono levando a sua fragmentação (Thorpy, 2005; Chesson, 2007).

A prevalência dos MPS aumenta com a idade. Os DMPMS são observados em idosos sem qualquer distúrbio do sono. Por outro lado, o índice elevado de MPS ($\geq 5/h$ de sono) é detectado em mais de 80% dos indivíduos idosos com queixas de sono (Hornayk et al., 2006).

Estudos realizados por Stamatakis e outros, em 2007, (Stamatakis et al., 2007) demonstraram diferenças raciais em relação às variáveis do sono: diferenças entre hábitos de sono assim como alta prevalência de distúrbios respiratórios nos Afro-Americanos comparados com os Caucasianos (Scofield et al., 2008). A heterogeneidade na prevalência do SPI estima-se entre 0,1 e

13%, em países com distribuições étnicas e raciais variáveis. Este facto potencia as diferenças raciais como responsáveis pelo aumento deste distúrbio. Um estudo numa população dos Estados Unidos da América, a prevalência de SPI foi estimada em 4% em indivíduos caucasianos e Afro-americanos (Lee et al., 2006). Numa população de doentes idosos que realizam hemodiálise, Kutner e Bliwise encontraram uma baixa prevalência de sintomas de SPI em indivíduos Afro-Americanos e em consultas de follow-up relataram reduzidos MPS na mesma amostra (Lee et al., 2006). Contudo, a influência racial em pacientes com SPI e MPS não está bem definida (Simakajornboon et al., 2003; Allen, 2002; Sun et al., 1998; Stefasson et al., 2007; McLaren et al., 2001).

5 - O Sistema Nervoso Autónomo e equilíbrio Simpato - vagal

O Sistema Nervoso Autónomo (SNA) regula o funcionamento de sistemas e órgãos internos, de que realça o aparelho cardiovascular, particularmente o coração, o sistema digestivo, o aparelho respiratório (é de notar, que é possível exercer controlo voluntário em alguns órgãos, como por exemplo na respiração).

O SNA é genericamente composto por quatro sectores, uma via aferente somática, um complexo sistema integrador localizado no cérebro e medula espinhal e dois sistemas eferentes distintos: o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema nervoso parassimpático (SNP) (Thomson et al, 1968; Mason, 1968; Henrich, 1982; Nathelson, 1985), (Fig. 1). As fibras aferentes estabelecem conexões, principalmente, junto dos segmentos medulares espinais, tronco cerebral, hipotálamo, sistema límbico, cerebelo e córtex cerebral. A via eferente simpática é constituída por fibras oriundas, principalmente, dos centros cardio-excitatórios do tronco cerebral, que deixam a medula espinhal cervical baixa e torácica alta, com fibras pré-ganglionares colinérgicas nicotínicas que vão formar sinapses nos gânglios estrelados e em outros gânglios cervico-torácicos. Desses gânglios, emergem fibras pós-ganglionares noradrenérgicas que se distribuem difusamente nas diversas estruturas cardíacas. As inervações simpática e parassimpática cardíacas não se distribuem uniformemente ou equitativamente. Variam em densidade e predominância, segundo a estrutura inervada. O nó sinusal e o nó auriculoventricular, bem como o miocárdio auricular são equilibradamente influenciados por ambas as divisões autonómicas, enquanto o sistema de condução intraventricular, o miocárdio ventricular e os vasos coronários são inervados, predominantemente, pela divisão simpática.

As actividades simpática e parassimpática são permanentemente exercidas sobre o coração, de forma tónica e fásica. A influência tónica resulta de um balanço simpático-vagal basal, relativamente constante, ora com predominância da actividade parassimpática (vagotonia), ora simpática (simpaticotonia), ou com equilíbrio de ambas.

A actividade simpática é facilitadora, expressando-se por um aumento da FC, diminuição do tempo de condução auriculoventricular, aumento da contractilidade e da hiperexcitabilidade das fibras miocárdicas, exercendo uma acção pró-arritmogénica.

Ao contrário, a actividade parassimpática ou vagal, exerce efeitos inibidores ou depressores, conferindo uma relativa estabilidade electrofisiológica ao coração, constituindo-se em factores anti-arritmogénicos.

Assim, o adequado equilíbrio simpático-vagal é fundamental para a estabilidade eléctrica do coração (Junqueira-Junior, 1998).

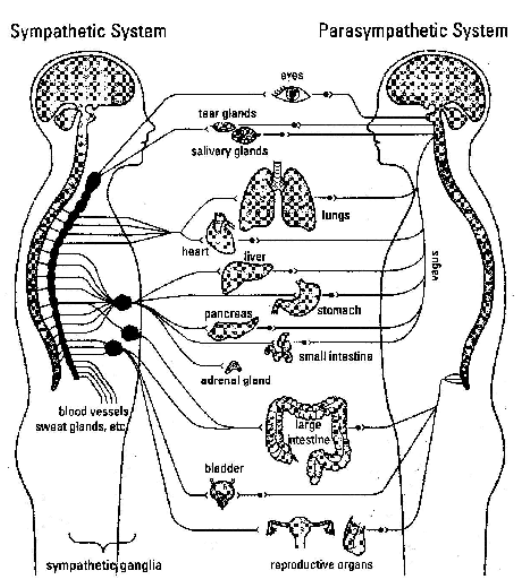


Fig. 1 – Organização do Sistema Nervoso Autônomo. O Sistema Nervoso Simpático é estimulado em situações de stress aumenta a FC, o Débito Cardíaco e o Fluxo Cardíaco nos músculos e inibe a actividade digestiva. O Sistema Nervoso Parassimpático conduz aumento da actividade digestiva e deprime a TA, a FC e Débito Cardíaco.

O sistema nervoso parassimpático pode ser pensado como um mecanismo de “repouso e digestão” que diminui a FC e a tensão arterial (TA), o diâmetro das pupilas e aumenta a actividade do Sistema Digestivo.

O sistema nervoso simpático é rapidamente activado em situações de grande stress físico e mental, causando aumentos da FC, do débito cardíaco, e do fluxo sanguíneo para os músculos, dilatação das pupilas e uma diminuição da actividade do Sistema Digestivo. Nota-se nos animais sem um Sistema Nervoso Simpático saudável, dificuldade em lidar com stress mental e físico. A interacção complicada dos ramos simpático e parassimpático do SNA e o efeito geral que têm na auto-regulação no sistema Cardiovascular e no tónus autonómico tornaram-se conhecidos como Equilíbrio Simpatovagal.

6 – Modulação do Sistema Nervoso Autónomo

O Sistema Nervoso Autónomo através das divisões simpática e parassimpática, modula diversas funções do sistema cardiovascular (Taylor, 1994). Tem uma importante acção na regulação dos batimentos cardíacos, no controlo da Tensão arterial e na estabilidade do sistema cardiovascular (Singh et al, 1999).

Tanto o sistema nervoso simpático como o sistema nervoso parassimpático estão continuamente activos. A intensidade da activação destes sistemas pode aumentar ou diminuir por acção do sistema nervoso central, de acordo, com as necessidades do organismo (Siqueira – Batista et al., 2004). Na maioria das condições fisiológicas, a activação de cada ramo do SNA é acompanhada pela inibição do outro (Malliani et al., 1991).

O equilíbrio ou balanço simpato-vagal é modulado pela interacção de pelo menos três factores principais: interacção neuronal central, mecanismos reflexos inibitórios (*feedback* negativo) e, mecanismos reflexos excitatórios (*feedback* positivo) (Malliani et al., 1991).

A frequência cardíaca depende dos impulsos intrínsecos do nó sinusal e da interacção de dois sistemas, simpático e parassimpático (vagal). A noradrenalina é um neurotransmissor libertado pelo ramo simpático, denominado via adrenérgica, enquanto a acetilcolina é libertada pelo ramo parassimpático, denominado via colinérgica (Taylor, 1994).

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é amplamente dependente da modulação vagal. O nó sinusal é rico em acetilcolinesterase, a qual rapidamente hidroliza a acetilcolina, tornando portanto, o efeito de qualquer impulso vagal breve (Malik et al., 1996). Dessa desigualdade entre as velocidades de transmissão nas vias adrenérgicas e colinérgicas resultam diferenças na frequência de modulação destes dois sistemas no nó sinusal. O efeito resultante destas influências autonómicas é a variabilidade da frequência cardíaca (Ribeiro et al., 1992). A idade, as alterações posturais, as emoções, ou períodos do dia são alterações que podem induzir mudanças na variabilidade da FC (Migliaro et al., 2001).

O sistema nervoso simpático e parassimpático estão directamente envolvidos nas modulações cardiovasculares na escala tempo, variando de

segundos a minutos. A rápida reacção do sistema modulador, frente às diversas situações mantém a homeostase cardiovascular. As alterações são percebidas por uma variedade de barorreceptores e quimiorreceptores localizados nas artérias aorta e carótidas e no sistema cardiorrespiratório (Akselrod et al., 1981).

As actividades simpática e parassimpática no nó sinusal, desempenham uma ampla oscilação em cada ciclo cardíaco, podendo ser moduladas pelos controlos centrais, centros vasomotor e respiratório, e periféricos, pelas oscilações da tensão arterial e movimentos respiratórios. Estas oscilações geram flutuações rítmicas na descarga neuronal eferente, manifestada como alteração da FC a curto ou longo prazo. Pela análise destes ritmos pode-se fazer inferências sobre o estado e função das oscilações centrais, da actividade eferente simpática e parassimpática, de factores humorais e do nó sinusal (Malik et al, 1996).

Devido à inibição inspiratória do tónus vagal, a FC pode mostrar alterações com frequência igual à frequência respiratória (arritmia sinusal respiratória). A inibição inspiratória é evocada primariamente pelos centros respiratórios, e reflexos periféricos, devido às mudanças hemodinâmicas. Os receptores torácicos também contribuem para a arritmia sinusal e respiratória (Ravenswaaij – Arts et al., 1993).

Em indivíduos normais, tanto o tónus simpático como parassimpático, oscilam durante o dia. Em condições como a posição ortostática, durante o stress mental e a actividade física revela-se um aumento do tónus simpático. Já o tónus vagal, encontra-se aumentado durante o repouso (Goldberger et al., 1999). Em indivíduos sedentários, o tónus vagal encontra-se reduzido e o tónus simpático aumentado, promovendo portanto uma diminuição na variabilidade da frequência cardíaca (Migliaro et al., 2001).

Durante o repouso e em posição de decúbito dorsal, a VFC está relacionada principalmente com os efeitos do SN Parassimpático (Goldberger et al., 1999). Segundo Hojgaard e os seus colaboradores (1998), em decúbito dorsal o balanço autonómico é progressivamente alterado em favor do SN parassimpático, evidenciado por uma marcada redução da FC (Hojgaard et al., 1998).

A VFC nos períodos diurno e noturno é regulada pelo ritmo circadiano. No período diurno, o ritmo sinusal é predominantemente influenciado pelo tônus simpático (Huikuri et al., 1990; Cugini et al., 1999). O sono está associado ao aumento da actividade vagal e diminuição da actividade simpática (Somers et al., 1993). A actividade simpática está reduzida a mais de metade em comparação com o estado de vigília e na fase de sono lento profundo (Fase 3) do sono NREM, mas elevada a níveis semelhantes à vigília durante o sono REM (Mancia, 1993). Interessantemente, há uma perda completa de tônus muscular postural associada ao sono REM (Fig. 2).

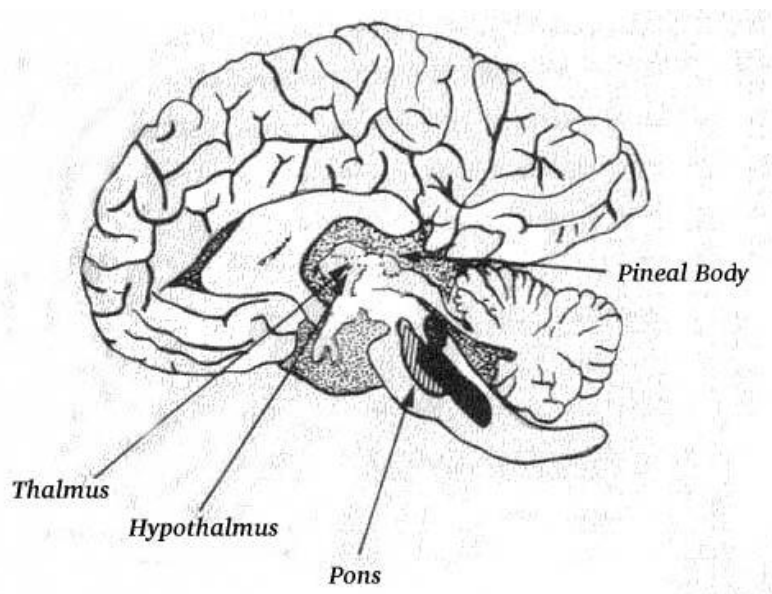


Fig. 2 - As regiões do cérebro que controlam o sono REM (Rapid Eyes Movements), NREM, vigília e o sistema cardiovascular (núcleo do hipotálamo)

7 – O Papel da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

O coração humano saudável varia a sua frequência de funcionamento batimento a batimento como consequência dos ajustes promovidos pelo sistema nervoso autónomo para a manutenção da homeostase (Roque, 2009).

A permanente influência exercida pelo sistema nervoso autónomo sobre o funcionamento dos diversos órgãos, aparelhos e sistemas que compõem o organismo humano é essencial para a preservação das condições do equilíbrio fisiológico interno permitindo que o mesmo exerça, adequadamente, a sua interacção com o meio ambiente circundante. Qualquer factor que provoque a tendência ao desequilíbrio promove, prontamente, respostas orgânicas automáticas e involuntárias que têm por finalidade reverter o processo em andamento e restabelecer o equilíbrio funcional (Roque, 2009; Paschoal et al., 2006).

O termo “variabilidade da frequência cardíaca” remonta à descrição de Hales em 1733 (Hales, 1733). Só no século XX, em 1965 é que Hon e Lee apreciaram, pela primeira vez, a sua relevância clínica (Hon e Lee, 1965).

A definição da variabilidade da frequência cardíaca (*heart rate variability* - VFC) tornou-se convencionalmente aceite para descrever as variações instantâneas da frequência cardíaca e dos intervalos RR, permitindo a análise do intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos (Task Force, 1996).

A variabilidade da frequência cardíaca decorre da informação que chega ao nó sinusal, a partir do sistema nervoso autónomo, e são vários os mecanismos já descritos que causam oscilações da actividade autonómica, tais como a respiração, os reflexos dos barorreceptores e a informação a partir dos centros cerebrais superiores. As principais flutuações periódicas encontradas na frequência cardíaca são a arritmia sinusal respiratória, a variabilidade da frequência cardíaca relacionada com o barorreflexo e está relacionada com a termorregulação.

A frequência cardíaca depende da frequência intrínseca do nó sinusal e da integração do tónus simpático e parassimpático, e por isso retrata a quantificação do tónus autonómico eferente.

Com base no facto de que a actividade simpática e parassimpática produzem padrões cíclicos específicos e detectáveis na frequência cardíaca (Smith et al, 1998), a análise da variabilidade da frequência cardíaca é um reconhecido parâmetro de avaliação da actividade do sistema nervoso autónomo (Task Force, 1996).

Segundo Malliani (Malliani et al., 1991), a VFC analisa a complexidade da regulação neuronal sem isolar artificialmente a influência do Sistema Nervoso Autónomo. É um método que permite a monitorização contínua do controlo autonómico com grande aplicabilidade clínica. As informações obtidas por este método podem ser mais exactas do que as obtidas através de métodos invasivos (Baharav et al., 1995).

A análise da VFC tem sido usada para investigar o comportamento da FC em diferentes doenças, cardíacas e não cardíacas. O enfarte agudo do miocárdio é um desses exemplos, e neste caso ocorre uma diminuição da VFC após o episódio de enfarte, o que parece ser reflexo de uma diminuição da actividade parassimpática e a hiperactividade adrenérgica (Faria-Reis et al., 1998). Neste âmbito, a VFC tem sido usada como indicador de risco de mortalidade após enfarte e das suas complicações, nomeadamente as arritmias (Task Force, 1996). Outro exemplo é a neuropatia diabética, na qual ocorre uma redução da VFC decorrente da neuropatia autonómica, sendo este um sinal precoce da neuropatia diabética.

Outros exemplos utilizados para estudo da VFC são o transplante cardíaco e a disfunção miocárdica, nos quais também ocorre uma redução da VFC (Task Force, 1996).

Diversas alterações nos padrões da VFC representam um indicador primário e sensível do comprometimento da saúde. Uma alta variabilidade da FC é sinal de boa adaptabilidade, implicando um bom funcionamento dos vários mecanismos de controlo autonómico. O mesmo acontece em sentido contrário, quando se verifica uma baixa variabilidade da FC, o que indica uma adaptabilidade anormal ou insuficiente do SNA, implicando um mau funcionamento fisiológico (Purmpla et al., 2002).

Contudo, a análise VFC tem algumas limitações. O reconhecimento deste problema levou a Sociedade Europeia de Cardiologia e a Sociedade Norte-Americana de Pacing e Electrofisiologia a constituir um grupo de trabalho, com o objectivo de desenvolver directrizes neste âmbito, e para tal contaram com a colaboração de elementos da área da matemática, engenharia, fisiologia e medicina clínica (Task Force, 1996).

Há muitos caminhos para avaliar a VFC e há uma lista completa de métodos investigados desde 1960, detalhadamente desenvolvidas por Malik e os seus colaboradores (Malik et al., 1996). Todos eles têm contribuído para a compreensão do papel autonómico nas flutuações do intervalo RR.

Podem-se dividir em três categorias básicas:

- ❖ Métodos de Domínio do tempo;
- ❖ Métodos de Domínio da frequência;
- ❖ E em simultâneo, Método do Domínio Tempo – Frequência.

Estes métodos mostram o controlo cardiorespiratório e fornecem informação do equilíbrio autonómico simpático – parassimpático (Task Force, 1996). É de salientar que existem outros processos biológicos que podem ser interpretados simultaneamente por métodos do domínio do tempo e/ou da frequência.

7.1 - Métodos de análise da VFC no domínio do tempo

A análise de VFC no método do domínio do tempo é uma forma de avaliação das diversas alterações cardiovasculares. Neste domínio é determinada a frequência cardíaca em qualquer altura ou são determinados os intervalos sucessivos entre os complexos QRS normais. É um método simples e não invasivo de avaliação da VFC. Esta forma de avaliação demonstrou importante utilidade clínica por avaliar a integridade da função neurocardíaca e identificar a importância relativa da regulação simpática e parassimpática nos diagnósticos de doenças cardíacas e do sistema nervoso autónomo (Ribeiro et al., 2000).

São exemplos de determinações no domínio do tempo a detecção dos intervalos entre os complexos QRS e a determinação da frequência cardíaca

instantânea. Por este método, têm sido estudadas as variações instantâneas da frequência cardíaca secundárias à respiração, ao ortostatismo passivo, a manobra de Valsava e a infusão de fenilefrina. As diferenças são descritas em termos de frequência cardíaca ou da duração do ciclo, e o cálculo pode ser feito usando métodos estatísticos ou geométricos (Task Force, 1996).

Os métodos no domínio do tempo quantificam a variabilidade total presente no traçado electrocardiográfico analisado e são influenciados por mudanças em ambas as actividades, simpática e vagal, tornando medidas não específicas do equilíbrio simpático-vagal. São úteis para detectar anormalidades na actividade autonómica, porém não podem ser usadas para quantificar mudanças específicas da actividade simpática ou parassimpática, reflectindo a actividade autonómica de maneira global, ou seja, se há ou não alguma alteração (Grupi et al., 1994; Purmpla et al., 2002).

As chamadas medidas no domínio do tempo são índices obtidos durante o registo contínuo de electrocardiograma a partir do qual se determina a dispersão da duração dos intervalos entre complexos QRS normais, isto é, resultantes de despolarização sinusal. São usados para medir a variação da frequência cardíaca no domínio do tempo podem ser derivados de cálculos aritméticos, estatísticos ou geométricos (Reis et al., 1998). Traduzem de forma simplificada o complexo comportamento do sistema cardiovascular e informações relevantes.

7.2 - Métodos de análise da VFC no domínio da frequência

Existem vários métodos de análise espectral que tem sido demonstrados há vários anos como forma de verificar a distribuição da densidade da potência. Um desses métodos mais utilizados na análise da VFC é a análise no domínio da frequência.

No domínio da frequência tem sido usada a análise espectral, a qual fornece informação acerca da variação da potência em função da frequência (Task Force, 1996). A análise espectral das flutuações da frequência cardíaca foi introduzida pela primeira vez em 1981 por Akselrod e seus colaboradores, para avaliar de forma quantitativa o controlo cardiovascular de batimento a batimento (Akselrod et al, 1981). Por outras palavras, a análise espectral decompõe a variabilidade total da frequência cardíaca nos seus componentes

causadores, apresentando-os segundo a frequência com que altera a frequência cardíaca (Reis et al., 1998). No entanto, independente do método utilizado, a análise da densidade espectral é feita utilizando as propriedades de algoritmos matemáticos.

A análise espectral da VFC é um método reprodutível e apresenta uma melhor sensibilidade e especificidade do que os métodos do domínio do tempo, e como tal tem sido usada tanto em registos de longa duração (mais de 24 horas) como nos de curta duração (minutos) (Task Force, 1996).

Os métodos de cálculo da análise espectral podem ser paramétricos e não paramétricos, e na maioria dos casos ambos fornecem resultados comparáveis (Task Force, 1996).

Relativamente aos métodos paramétricos estes têm a vantagem de que as componentes espectrais obtidas desta forma podem ser distinguidas independentemente da banda de frequência pré-seleccionada, ser fácil o processamento do espectro através do cálculo automático das componentes de baixa e alta frequência e permitirem uma estimativa precisa da análise espectral, mesmo em pequenas amostras nas quais o sinal supostamente se mantém estacionário.

A principal desvantagem deste método é a necessidade de verificação da aplicabilidade de determinado modelo e a sua complexidade (Task Force, 1996).

Das vantagens dos métodos não paramétricos, são citadas pela Task Force of the European Society of Cardiology e destacam-se a simplicidade dos algoritmos usados e a elevada velocidade de processamento.

O método mais utilizado, por ser objectivo é a transformada rápida de Fourier (*fast Fourier transform* – FFT). O teorema de Fourier considera que qualquer onda pode ser decomposta numa soma de ondas a diversas frequências, com diferentes amplitudes e em diferentes relações de fase, e quando somadas estas ondas constituem a onda original.

A FFT permite a decomposição dos sinais numa série de funções seno e cosseno de diferentes frequências e amplitudes, permitindo a definição da potência do espectro.

Assim, através deste método matemático são calculados os índices globais representativos da VFC, como conjuntos de potências espectrais

contidas no intervalo RR, o que impede localizar, em termos temporais, as alterações súbitas do sinal RR (Pichot et al, 1999).

Contudo, este método tem algumas restrições, isto é, a necessidade de um número relativamente elevado de pontos para obter um espectro suave do sinal. O resultado é uma média das actividades existentes dentro da sequência, perdendo, portanto, resolução temporal e consequentemente o método é inadequado para análise de transitórios de curta duração, como é o caso da maior parte dos eventos fásicos. A FFT tem uma importante limitação que se refere ao facto de requerer um sinal estacionário, não sendo, por isso, um instrumento adequado para a análise de alterações curtas e transitórias da frequência cardíaca (Duhamel e Vetterli, 1990).

7.2.1 – Componentes no Domínio de Frequência

A análise da potência espectral foi introduzida na análise da variabilidade da FC, em 1981, por Akselrod (Akselrod et al., 1981). Desde então, muitos autores têm aplicado uma variedade de técnicas de potência espectral. Para facilitar as comparações entre estudos, o espectro de frequência de um intervalo RR foi dividido (por definição) em quatro bandas de frequência: (Fig. 3).

Os principais parâmetros utilizados no domínio da frequência são:

- ULF – Ultra Low Frequency (~ 0 a 0,003 Hz);
- VLF – Very Low Frequency (~ 0,003 a 0,04 Hz);
- LF – Low Frequency (~ 0,04 a 0,15 Hz);
- HF – High Frequency (~ 0,15 a 0,4 Hz) (Task Force, 1996)

As componentes espectrais são expressas no seu valor absoluto (em milissegundos ao quadrado – ms^2) ou em unidades normalizadas (nu), sendo que esta última se calcula com base nos valores absolutos, as quais representam o valor relativo de cada componente em proporção da potência total menos o componente VLF (Task Force, 1996). A representação em unidades normalizadas evidencia o comportamento normalizado e balanceado dos dois componentes do sistema nervoso autónomo, e tende a minimizar o

efeito das alterações ocorridas ao nível da potência total nos valores das componentes LF e HF (Task Force, 1996).

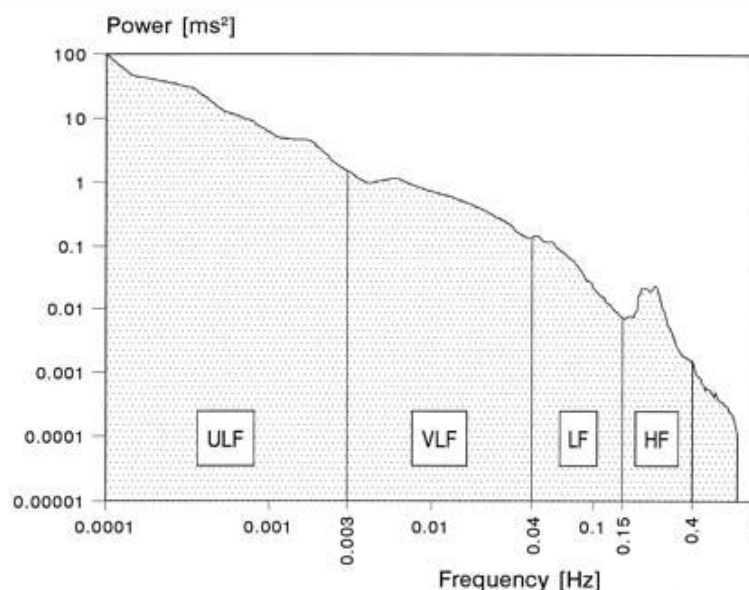


Fig. 3 - Representação esquemática da distribuição das componentes espectrais de acordo com a sua frequência (não é mencionada a potência de cada componente porque essa varia de acordo com o processo biológico em análise). ULF: *ultra low-frequency*; VLF: *very low-frequency*; LF *low-frequency* e HF: *high-frequency*.

É de salientar que as componentes da VFC fornecem a informação acerca das modulações do sistema nervoso autónomo e não do nível do tónus autonómico (Malik et al, 1996).

Nos registos electrocardiográficos de longa duração, as componentes HF e LF são responsáveis por cerca de 5% do total da potência e, apesar das componentes ULF e VLF corresponderem aos restantes 95%, a sua correlação fisiológica permanece ainda pouco clara (Task Force, 1996). A determinação do controlo cardíaco autonómico é feita com base nas alterações espectrais, sobretudo ao nível das bandas de baixa (LF) e alta frequência (HF) (Dingli et al, 2003).

O componente HF é gerado pela modulação respiratória da actividade do nervo vago (interacção directa entre o centro respiratório e o vago), sendo a actividade eferente parassimpática (vagal) o principal contribuinte para o componente HF (quer este seja expresso em poder absoluto ou unidades normalizadas).

O componente LF é gerado pela modulação dos barorreceptores pelo sistema nervoso simpático e pelo nervo vago. Não há, no entanto, consenso

quanto ao componente LF, o qual reflecte a modulação simpática para uns (quando expressa em unidades normalizadas), e a modulação simpática e parassimpática para outros.

A razão LF/HF é, então, considerada como o reflexo do equilíbrio simpático-vagal ou o reflexo das modulações simpáticas (Zaza e Lombardi, 2001).

Para alguns autores a relação LF/HF não é uma medida consistente do balanço autonómico, sobretudo num contexto em que haja uma baixa activação simpática a relação LF/HF não detecta alterações no balanço autonómico (Hojgaard et al, 1998).

7.3 – A importância da análise da variabilidade da Frequência Cardíaca nos DMPMS e SPI

O estudo da análise da variabilidade cardíaca durante os distúrbios do sono, principalmente nos distúrbios dos movimentos periódicos do sono tem tido a devida importância e cada vez mais utilizado para investigações (Sforza et al., 2002).

Os movimentos dos membros que podem ocorrer durante a vigília assim como durante o sono. Durante a vigília, os movimentos dos membros aparecem nos indivíduos com SPI.

Estes movimentos podem ocorrer numa variedade de distúrbios do sono tais como SPI, Narcolepsia assim como em indivíduos saudáveis. Os MPS podem ser responsáveis por diversas queixas dos doentes como as insónias e a sonolência excessiva diurna.

Segundo a Task Force (Task Force, 1996) o estudo da análise espectral da FC em registo de 24 horas, em indivíduos normais, os componentes espectrais LF e HF demonstraram um padrão circadiano e alterações mais significativas do componente LF durante o dia e do componente HF durante a noite. Há referência de muitos estudos em indivíduos normais que durante o sono as componentes espectrais sofrem oscilações. No sono REM, ocorre um aumento do componente LF e da relação LF/HF e uma diminuição do componente HF, mostrando assim um domínio da actividade simpática e uma

diminuição da actividade parassimpática. Durante o sono NREM, há um predomínio da actividade parassimpática e uma diminuição da relação LF/HF (Vaughn et al, 1995; Elsenbruch et al, 1999; Busek et al, 2005).

A análise da VFC é um excelente marcador quantitativo da actividade autonómica e é usado para avaliar a função autonómica e o comportamento da actividade simpática e parassimpática em indivíduos normais e indivíduos com distúrbios do sono, neste caso com DMPMS e SPI.

Guggisberg e os seus colaboradores são responsáveis por várias investigações em que tentaram compreender a fisiopatologia dos MPS comparando as alterações da VFC e no EEG durante o evento motor. Neste estudo, fundamentados nos dados obtidos nos estudos polissonográficos que indicam que os MPS estão associados a despertares visíveis no EEG ou com a fase A do padrão de ciclo alternante que sugerem a interrupção da continuidade do sono. Para além destas alterações verificaram-se alterações na FC e na TA após o MPS indicando uma variação na actividade autonómica. Os movimentos dos membros no sono são acompanhados por alterações na FC e pressão sanguínea, entre outras alterações corticais. Contudo, o significado destas alterações nos DMPMS ainda pouco é clara. De facto, não é ainda conhecido se, quer a activação autonómica, quer os microdespertares, são específicos e/ou relacionados com os MPS, ou se são apenas manifestações coexistentes (Guggisberg et al., 2007).

Estudos realizados tanto em animais como em seres humanos verificaram que há uma estreita ligação entre a actividade nervosa simpática e os complexos K no EEG. Guggisberg e os seus colaboradores vão ao encontro destes resultados, pois encontram uma significativa correlação positiva nos mesmos indivíduos entre uma activação simpática e a actividade electroencefalográfica Delta. A activação vagal correlaciona-se negativamente com actividade Delta no EEG, o que quer dizer que há um efeito inibitório dos centros vagais nas redes talamocorticais na geração dos complexos K.

Neste estudo verifica-se que há uma activação autonómica inicial, seguida de uma activação simpática, um aumento da actividade Delta no EEG e por fim um aumento de ritmos das frequências rápidas no EEG. Após o inicio do movimento, a variação da FC indica uma activação vagal e no EEG verifica-

se uma diminuição da actividade fusiforme. A activação simpática, medida pela análise espectral da VFC é maior para os MPS do que para outro tipo de movimentos. No EEG, a sincronização Gama começa 1 ou 2 segundos mais cedo para os movimentos de pernas isolados e para os RERAS – movimentos de pernas relacionados com esforço respiratório do que nos MPS. Verificou-se que existiam correlações significativas entre as activações autonómicas e a actividade electromiográfica, assim como as activações autonómicas e a actividade Delta no EEG. Contudo, não foi encontrada correlação entre ritmos de EEG de frequências altas e a actividade electromiográfica ou alterações na FC (Guggisberg et al, 2007).

Emilia Sforza e os seus colaboradores (2005) propuseram-se verificar quais as alterações da VFC durante os MPS e como estas alterações autonómicas são diferentes das fases de sono NREM e quais as vantagens desta investigação.

Há evidências crescentes que as alterações na actividade simpática e parassimpática são importantes parâmetros em certas condições fisiológicas e fisiopatológicas. O Sistema Nervoso simpático actua como um determinante na pressão sanguínea e nas alterações da FC durante a SAOS (Sforza et al., 2005), durante breves despertares e nos MPS.

Existem diferentes métodos de análise para avaliar a VFC entre eles é a Transformada de Fourier (FFT) o mais usado.

Concluíram que a ocorrência dos MPS está associada a um aumento da actividade simpática e sem alterações significativas na actividade parassimpática. O método de domínio de frequência é a ferramenta mais simples para avaliar a alterações autonómicas dos MPS, dos microdespertares associados aos MPS e a diferença entre a fase 2 e 3 do sono NREM (Sforza et al., 2005). A análise espectral da VFC oferece uma abordagem simples acerca das alterações autonómicas que podem ocorrer em relação aos eventos motores nos indivíduos com DMPMS e SPI.

Um estudo realizado por Lavoie e os seus colaboradores em 2004 tentaram verificar a actividade espectral do EEG e da FC na ocorrência dos MPS, com ou sem microdespertares ou durante a vigília a fim de avaliar a

existência de um padrão comum da activação cerebral e cardíaca presente é independente do diferente estadió ou durante a vigília. Neste estudo, as alterações da análise espectral do EEG e a variabilidade da FC foram analisadas em 13 doentes durante as diferentes fases do sono NREM, sono REM e em vigília.

Este grupo de investigadores verificaram que existe uma activação do EEG e da FC associada ao MPS. No sono NREM superficial, detectaram um aumento nas bandas de EEG de frequência Delta e Teta antes do início do MPS. Na fase de Sono REM, a activação do EEG ocorre ao mesmo tempo que o início do MPS. Durante a vigília, existe um ligeiro aumento na actividade cerebral que se inicia com o MP continuando, mesmo, após este terminar.

Este estudo permitiu concluir que as respostas do EEG e da FC na ocorrência dos MPS são diferentes nas fases do sono. Na vigília, as alterações verificadas são menores. Lavoie e os seus colaboradores sugeriram que os mecanismos específicos são dependentes da fase do sono que define a ocorrência dos MPS e o seu efeito no EEG e na FC (Lavoie et al., 2004).

Outro estudo realizado em 2009, por um grupo de investigadores que tentaram pesquisar a relação entre a actividade cerebral e a autonómica antes e durante os eventos motores durante o sono NREM e REM (Allena et al., 2009). Foram analisados 14 indivíduos (6 homens e 8 mulheres) com DMPMS através da realização de uma polissonografia nocturna. Os parâmetros de sono avaliados, foram comparados com um grupo de controlo e indicaram um comprometimento na qualidade de sono, uma diminuição da Eficiência do sono, maior duração de tempo acordado durante o sono (WASO) e maior número de despertares. A arquitectura de sono sugere uma diminuição na quantidade de sono lento profundo e um aumento de sono superficial, principalmente N1 do sono NREM. O índice de MPS não era muito diferente nas diferentes fases do sono NREM.

Os resultados encontrados foram que o componente autonómico, expresso pelo aumento da FC, acontece antes do evento motor, tanto em sono REM como em sono NREM, mas foi significativamente mais precoce durante o sono NREM. No início do MP, registou-se uma activação significativa da actividade cerebral, traduzida pelo aumento de ondas Delta no traçado EEG,

seguindo-se um aumento progressivo do sinal das outras ondas cerebrais. Neste estudo, a análise do método no domínio tempo – frequência e os dados estatísticos permitiram uma comparação rigorosa entre a actividade cerebral e alterações autonómicas associadas aos eventos motores durante o sono NREM e REM, sugerindo uma interacção entre as alterações autonómicas e as componentes da actividade cerebral em resposta ao microdespertar (Allena et al., 2009)

Outro estudo desenvolvido por Guggisberg e os seus colaboradores em 2007, em que tentaram verificar as alterações na VFC, através de análise espectral da FC e da análise espectral do EEG associadas os movimentos de pernas nos DMPMS, na forma idiopática, comparando com as alterações associadas aos eventos motores isolados e aquando associados ao esforço respiratório. Estes investigadores mostraram que o sistema nervoso simpático tem um papel primordial na génese dos eventos motores durante o sono (Guggisberg et al., 2007).

Fouzia Siddiqui e os seus colaboradores (2007) tentaram demonstrar as alterações na tensão arterial como marca da activação autonómica em relação aos movimentos de pernas durante a vigília, aos movimentos das pernas com microdespertares corticais, movimentos de pernas sem microdespertares corticais e movimentos de pernas associados a eventos respiratórios que ocorreram durante o sono em indivíduos com SPI. A amostra foi constituída por 8 pacientes (6 mulheres e 2 homens) que realizaram PSG com monitorização da FC e TA. Neste trabalho, verificou-se que há um aumento significativo da tensão arterial sistólica e diastólica e da FC em todos os eventos motores quando comparados com o grupo controlo. Registaram-se também alterações da tensão arterial nestes movimentos de pernas quando comparados com movimentos de pernas simulados por indivíduos do grupo de controlo. Este resultado vai ao encontro de outros estudos já mencionados (Ferrillo et al., 2004; Winkelman, 1999; Sforza et al., 2000) em que se verificou um aumento da FC após o início do MPS, indicando uma activação autonómica. Estas activaões podem levar a longo prazo a consequências cardiovasculares (Siddiqui et al., 2007).

Em 2002, Sforza e os seus colaboradores compararam os resultados dos registos poligráficos de pacientes com SPI e/ou DMPMS, realizando análise espectral do EEG e da Frequência Cardíaca em períodos de 10 segundos antes e 10 segundos após o início do movimento do membro. Os vários MPS (associados ou não a microdespertares e associados a surtos de complexos K) estavam associados a um padrão autonómico e do EEG típicos, que consistiram num aumento da FC e da banda de EEG de frequência Delta antes do MPS, independentemente da presença ou ausência de microdespertares. Após o início do MPS, verificou-se um aumento progressivo das frequências de EEG rápidas associadas a taquicardia, com pico a 1 e 3 segundos após o início do MPS. Esta reacção apresentou-se aumentada quando na presença de microdespertares ou surtos de actividade de ondas lentas. No período após o MP, a FC e a potência espectral de Delta e Alfa apresentaram valores decrescentes, com valores significativamente abaixo dos de base (Sforza et al, 2002). Estes investigadores concluíram que a combinação das alterações no tónus cardíaco e da actividade de EEG antes do início do evento motor podem ser consideradas como o início da activação transitória no sono na resposta ao despertar (Sforza et al, 2002).

Um outro estudo, este dirigido por J. Winkelman, em 1999, em que tentou verificar se as alterações da FC durante a ocorrência dos movimentos dos membros, estão ou não associados a microdespertares para entender melhor as manifestações diurnas dos DMPMS.

Neste estudo, foram analisados 8 pacientes, 6 homens e 2 mulheres com índice de MPS superior a 10 eventos/hora. Foram excluídos indivíduos com SAOS, ou sujeitos a ventilação não invasiva – CPAP e com Diabetes. Estes indivíduos realizaram polissonografia nocturna em que se verificou que a maior parte dos eventos motores aconteciam em N2 do Sono NREM.

Winkelman verificou que os MPS são acompanhados por um aumento da FC independentemente de estar ou não associados a microdespertares. A FC começa gradualmente a aumentar três ciclos antes do início do MP, rapidamente aumenta após o MP e rapidamente diminui para o valor basal.

Esta resposta da FC também foi observada os eventos motores durante a vigília, contudo com menor significado do que durante o sono. As diferentes fases do sono têm influências diferentes nas alterações da FC associadas aos MP (Winkelman, 1999).

Este autor concluiu que os movimentos dos membros estão associados a um aumento da FC, mesmo na ausência de microdespertares (microdespertares definidos pelas regras da AASM). No entanto, não é claro neste estudo se os movimentos de pernas causam microdespertares ou se os microdespertares espontâneos podem estar na origem dos movimentos de pernas (Winkelman, 1999).

No centro de estudos e investigação de Saúde Infantil, na Austrália, Lisa Walter e a restante equipa, em 2009, tentaram verificar os efeitos dos episódios de MPS no controlo autonómico cardíaco das crianças.

Nos adultos, outras investigações indicam que os MPS afectam a qualidade do sono e sua duração e estão associados a alterações da actividade simpática. Os MPS são precedidos de um aumento da FC, da TA e de um aumento da actividade Delta no EEG.

Este estudo identificou uma inibição da actividade vagal associado ao MP nas crianças durante a fase N2 do sono NREM. Foi escolhida esta fase por ter maior quantidade no sono das crianças nesta faixa etária (50% do tempo total de sono). Também ficou demonstrado que após o início do evento motor isolado está associado a um aumento rápido da FC sugerindo uma inibição parassimpática. Neste estudo verificou-se que no início do evento motor isolado está associado um aumento rápido da FC sugerindo uma inibição parassimpática. A rápida aceleração da FC ocorre concomitantemente no início do evento motor, sugerindo uma diminuição da actividade associada aos eventos (Walter et al., 2009).

Parte II

1 - Objectivos de Estudo

Com base na importância do papel do sistema nervoso autónomo na variação da frequência cardíaca (VFC), pretendeu-se desenvolver um trabalho com vista à avaliação temporal entre os movimentos das pernas, tanto na SPI como no DMPMS e as actividades simpática e parassimpática no grupo de indivíduos com estas patologias, sendo esta actividade inferida pela análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca.

Este trabalho de investigação teve como objectivo proceder ao estudo da VFC, durante os movimentos de pernas que ocorressem em fase 2 NREM, imediatamente antes e imediatamente depois destes acontecimentos. Para realizar a análise da variabilidade espectral nestes dois momentos específicos, procedeu-se à análise dos movimentos de pernas aos quais se sucediam um alerta cortical ou que sofriam a influência de um alerta.

Foi possível ainda, proceder à respectiva análise do comportamento autónómico, a partir da avaliação das componentes espectrais resultantes, em concreto ao nível das bandas de baixa e alta frequência, e proceder à comparação entre indivíduos de géneros diferentes e com diagnósticos de patologias diferentes.

Com isto, formularam-se as perguntas do título deste trabalho “As alterações autonómicas inferidas pela análise da variabilidade da frequência cardíaca, são precedentes ou decorrentes dos movimentos das pernas? Será que o comportamento destas bandas espectrais pode ser diferente consoante o género de cada indivíduo em estudo? Serão encontradas diferenças nas patologias em estudo?”

1.1- Objectivos Específicos

Os objectivos específicos deste trabalho de investigação são:

- Investigar numa amostra de pacientes com prévia confirmação clínica e poligráfica de DMPMS e SPI com diferentes gravidades, a relação entre a actividade autonómica e os movimentos das pernas, ocorridos em Fase 2 NREM do sono.

- Verificar nestes grupos de doentes, a VFC em períodos de sono estabelecidos através de análise espectral, com objectivo de obter as componentes de alta e baixa frequência (HF e LF, respectivamente) que serão usados como indicadores indirectos da actividade simpática e parassimpática, respectivamente.
- Em particular, analisar o comportamento das diferentes componentes (HF e LF) e da sua relação em períodos de 10 segundos de sono, imediatamente antes do MP e 10 segundos imediatamente depois do MP, em Fase 2 NREM.
- Analisar o comportamento das componentes HF e LF e da sua relação em períodos de 10 segundos de sono, imediatamente antes do MP e 10 segundos imediatamente depois do MP, em Fase 2 NREM, nos pacientes do sexo feminino e do sexo masculino com as duas patologias.
- Proceder à análise do comportamento das componentes HF, LF e da sua relação em períodos de 10 segundos de sono, imediatamente antes do MP e 10 segundos imediatamente depois do MP, em Fase 2 NREM, nos pacientes com DMPMS e SPI.

2 - Materiais e Métodos

2.1 – Tipo de estudo, população e amostra

É um estudo do tipo descritivo-correlacional uma vez que se pretende descrever e explorar as relações existentes entre as diferentes variáveis, tendo como objectivo identificar as ligações entre factores e descrever relações existentes. Quanto ao Coorte, é de carácter transversal e retrospectivo de uma amostra de doentes, avaliados no CENC – Centro de Electroencefalografia e Neurologia Clínica – Centro do sono, com suspeita de SPI e DMPMS que realizaram uma PSG para confirmação da patologia.

Foi proposta a participação neste estudo de 60 indivíduos adultos, de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 25 e 75 anos que recorreram à consulta, com queixas de insónias, sensação de sono não reparador e fragmentado, sonolência diurna excessiva, sensação de

formigueiro nos membros inferiores, de pernas cansadas e pesadas que piorava durante a inactividade e o fim do dia e realizaram estudo poligráfico do sono no laboratório do sono, com duração superior a 6 horas e a presença de 4 ciclos de sono durante o registo.

Os critérios de exclusão utilizados para este estudo foram: a presença de outros distúrbios de sono tais como Síndrome de Apneia Obstrutiva e Narcolepsia, a presença de distúrbios psiquiátricos e outras doenças do Sistema Nervoso Central, administração de fármacos como estimulantes, sedativos, hipnóticos, neurolécticos ou antidepressivos que possa alterar o EEG, a presença de doenças que não permitissem o uso da Análise Espectral da Variabilidade da Frequência Cardíaca, isto é, Fibrilhação auricular permanente ou paroxística, síndrome de Shy-Drager, Pacemaker auricular ou ventricular permanente, administração de fármacos digitálicos ou antiarrítmicos, tratamento prévio de SAOS com ventilação não invasiva, cirurgia ou dispositivo oral.

Foram consultados os processos clínicos dos indivíduos que tinham recorrido a consulta neste Centro, através da base de dados da clínica de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, de modo a formar um grupo de estudo adequado.

A amostra final do estudo ficou constituída por 25 indivíduos, 11 dos quais com SPI (7 do sexo feminino e 4 do sexo masculino) e 14 com diagnóstico de DMPMS (7 do sexo feminino e 7 do sexo masculino).

2.2 – Métodos

Os pacientes realizaram uma PSG nocturna num equipamento próprio (Embla® N7000, Recording System da Embla System) no laboratório do sono. Na polissonografia realizada em todos os pacientes recrutados para o estudo foram incluídos os canais electroencefalográficos (EEG), tendo sido colocados de acordo com o Sistema 10-20, 2 canais frontais (F3A2, F4A1), 2 canais centrais (C3A2, C4A1), 2 canais temporais (T3A2, T4A1) e 2 canais occipitais (O1A2, O2A1), electromiograma mentoniano (EMG), electroculograma

esquerdo e direito (LEOG, REOG), 1 derivação de electrocardiograma (ECG) e electromiograma tibial em ambos os membros inferiores e um sensor de posição corporal. Em relação á avaliação dos eventos respiratórios foram usados um detector de movimentos torácicos e abdominais através de bandas, um termistor e cânula nasal, um sensor para registo de vibrações associadas à roncopatia e a saturação transcutânea de oxigénio (SatO₂) foi medida continuamente com um oxímetro no dedo.

A frequência de amostragem foi de 100Hz para os canais de EEG, 200Hz para EMG, mentoniano e tibial, ECG e sensor de roncopatia, 10Hz para o termistor e bandas toracoabdominais, 20Hz para cânula nasal e 1Hz para o oxímetro e sensor de posição. Para os sinais de EEG, foram utilizados filtros de alta frequência (passa-baixo) de 70 Hz e de baixa frequência (passa-alto) de 0,3 Hz e uma sensibilidade de 100 µV para obter uma melhor uniformização das características de leitura dos traçados. Para os canais de EOG foi utilizado um filtro passa-baixo de 35 Hz e para o EMG um filtro passa-alto de 10Hz.

No início de cada exame foi feita a calibração e verificação de todos os sinais.

2.3 - Material de Estudo

A leitura e o estadiamento dos registos foram efectuados por inspecção visual e correcção manual, por um perito experimentado, por épocas de 30 segundos de acordo com os critérios de Rechtschaffen & Kales (Rechtschaffen A e Kales A, 1968) e da American Sleep Disorders Association (ASDA, 2007).

Os parâmetros para análise foram: a latência do sono, a latência do sono REM (Lavoie et al., 2004), o tempo total de sono (TTS), a percentagem de cada fase de sono no TTS, o tempo total acordado após o início do sono (WASO), a eficiência do sono (TTS/TPS – tempo de período de sono), o índice de microdespertares e as mudanças de fases do sono (Sforza et al., 2005). Foram também contabilizados os movimentos periódicos dos membros inferiores e os respectivos índices foram determinados segundo os critérios da ASDA enunciados previamente (ASDA, 2007).

Em cada PSG foram seleccionados os traçados electrocardiográficos durante, pelo menos 10 movimentos dos membros, sem artefactos associados, que ocorriam em fase 2 NREM. Por cada movimento, foi seleccionado o momento imediatamente antes e imediatamente depois, tendo cada 10 segundos. A análise foi realizada nos primeiros 10 movimentos dos membros em épocas do sono NREM durante a fase N2. Foram seleccionados os primeiros ciclos de sono, livre de artefactos e cada momento estava separado, no mínimo por 30 segundos evitando assim a sobreposição de medições e facilitando a realização da análise espectral da FC (Dingli et al., 2002; Sforza et al., 2003)

Os dados depois de analisados através do software Embla® N7000, Recording System da Embla System e realizada a análise da Frequência Cardíaca através da Transformada de Fourier foram divididos em dois domínios, o domínio tempo e frequência.

Para o domínio tempo, as variáveis em análise foram a média da frequência cardíaca, os valores de frequência cardíaca máxima e mínima.

No que diz respeito ao domínio frequência, as variáveis em estudo foram as baixas frequências em valores absolutos ($LFms^2$) e em valores normalizados ($LFnu$), as altas frequências em valores absolutos ($HFms^2$) e em valores normalizados ($HFnu$) e a relação entre as baixas frequências e as altas frequências (LF/HF).

As componentes HF, LF e a relação LF/HF foram analisados no registo do traçado electrocardiográfico durante a fase 2 NREM do sono, durante 10 segundos antes do movimento de perna e 10 segundos imediatamente seguinte ao fim do movimento de perna para ambas patologias e ambos os géneros dos indivíduos em estudo.

A escolha da fase 2 NREM porque é considerada como a fase em que há uma maior estabilidade do comportamento eléctrico cerebral, cardíaco, respiratório e muscular. Esta fase caracteriza-se por ser a de maior duração em relação com as outras fases.

2.4 - Análise Estatística

Procedeu-se à análise estatística segundo o programa estatístico SPSS, versão 17 do ano de 2008, sendo que os dados foram apresentados em tabelas.

Na caracterização da amostra foi utilizada a Estatística descritiva. O objectivo desta estatística é caracterizar os dados através de valores que permitem compreender o comportamento das variáveis. Para isso, recorreu-se as distribuições de frequências, à média, como medida de tendência central e ao desvio padrão como medida de dispersão.

A análise espectral da VFC pela Transformada de Fourier foi executada pelo software Embla® N7000, Recording System da Embla System, expressos nas bandas espectrais HF, LF e LF/HF, obtidos durante os movimentos das pernas, imediatamente antes e depois destes acontecimentos que ocorriam em fase 2NREM, em termos de valores absolutos de cada banda de frequência. Os valores da banda de frequência são a baixa – frequência (LF) de 0,04 a 0,15 Hz, alta – frequência (HF) de 0,15 Hz a 0,4 Hz.

Os dados obtidos foram comparados segundo o teste não paramétrico de Wilcoxon-Man-Whitney para dados emparelhados. Este teste foi usado devido ao número de indivíduos da amostra ($n=25$) e a não normalidade das variáveis em estudo.

As diferenças de probabilidade (p) foram consideradas com significado estatístico quando inferiores ou igual a 0,05.

2.5 – Variáveis em estudo

Tendo em conta o estudo realizado, consideraram-se as seguintes variáveis:

1) Variáveis independentes:

- Características demográficas: sexo e idade;
- Dados da Macroestrutura do sono;
- Outros eventos: Frequência cardíaca;

- Componentes espectrais: Diferentes componentes espectrais: LF (0,04 – 0,15 Hz), HF (0,15 - 0,40 Hz) e a relação LF/HF. Valores expressos em ms^2 (milissegundos ao quadrado) e a relação LF/HF não tem unidades.

2) Variáveis dependentes: Síndrome de Pernas Inquietas e Distúrbios dos Movimentos Periódicos do sono.

2.6 – Aprovação pela comissão de ética

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 24 de Março de 2009. Este estudo decorreu no CENC – Centro de Electroencefalografia e Neurologia Clínica – Clínica Prof. Doutora Teresa Paiva (Anexo 1).

3 - Resultados do Estudos

3.1 - Caracterização demográfica da amostra

Dos 25 indivíduos que fizeram parte da amostra de estudo, 11 indivíduos com SPI e 14 com DMPMS. Dos doentes com SPI, 7 são do sexo feminino e 4 do sexo masculino. Os 14 doentes com diagnóstico de DMPMS, 7 são homens e 7 mulheres.

É comum neste tipo de patologias existir uma maior frequência de indivíduos do género feminino, pelo que é o que acontece nesta amostra (14 indivíduos).

Na tabela seguinte, a idade é apresentada em intervalos de 10 em 10 anos, a partir dos 25 anos até aos 74 anos.

Faixa Etária	Nº de doentes
25 – 34 Anos	5 (20%)
35- 44 Anos	4 (16%)
45-54 Anos	8 (32%)
55-64 Anos	4 (16%)
65 -74 Anos	4 (16%)
Total	25 (100%)

Tabela 1 - Distribuição da população estudada segundo a faixa etária

É de salientar que estes doentes não eram portadores de doenças cardiovasculares, nem doenças cérebro-vasculares, nem possuíam Hipertensão arterial sistémica nem nenhuma patologia da tiróide. Como tal, não faziam medicação que pudesse alterar os valores da FC.

Na tabela 2, apresenta-se o resumo das características demográficas da população estudada.

Características da População				
Idade	Feminino (n=14)		Masculino (n=11)	
	Média ± Desvio-padrão	P	Média ± Desvio-padrão	P
DMPMS	38,2 ± 11,48	p= 0,171	56,6 ± 8,85	p= 0,403
SPI	46,4 ± 9,72		47,3 ± 18,64	

Tabela 2 - Resumo das características demográficas da população estudada

Os indivíduos com DMPMS do sexo feminino apresentavam uma média de idades de 38±11,48 anos e os indivíduos com SPI tinham uma média de idades de 46±9,72 anos.

Os indivíduos com DMPMS do sexo masculino apresentavam uma média de idades de 57±8,85 anos e os indivíduos com SPI tinham uma média de idades de 47±18,64 anos.

3.2 – Análise dos registos polissonográficos

Na tabela 3, através da aplicação do teste Mann - Whitney apresenta-se o resumo dos resultados dos registos polissonográficos a fim de verificar a existência de diferenças significativas entre os vários parâmetros relativos à macroestrutura do sono que permitem caracterizar a arquitectura do sono e as características dos movimentos dos membros inferiores que caracterizam as diferentes patologias nos indivíduos em estudo.

Resultados da Polissonografia (n=25)					
Dados polissonográficos	Patologia	Gênero			
		Feminino(n=14)		Masculino(n=11)	
		Média ± Desvio-padrão	P	Média± Desvio-padrão	P
TTS (minutos)	DMPMS	429,1 ± 16,2	p=0,831	430,7 ± 108,7	p=0,427
	SPI	425,4 ± 35,4		423,3 ± 124,3	
Eficiência do sono	DMPMS	80,2 ± 6,3	p=0,071	80,4 ± 14,3	p=0,335
	SPI	72,8 ± 7,9		70,3 ± 21,3	
Latência do sono N1 (em minutos)	DMPMS	55,8 ± 34,2	p=0,541	57,5 ± 50,7	p=0,708
	SPI	64,6 ± 32,3		68,2 ± 26,2	
Latência do sono N2 (em minutos)	DMPMS	58,20 ± 35,1	p=0,410	60,4 ± 49,1	p=0,708
	SPI	61,99 ± 36,1		69,8 ± 26,5	
Latência do sono REM (em minutos)	DMPMS	156,28 ± 76,8	p=0,793	114,2 ± 86,1	p=0,351
	SPI	163,40 ± 101,1		165,1 ± 78,3	
WASO	DMPMS	115,4 ± 71,1	p=0,170	96,8 ± 35,6	p= 0,199
	SPI	89,6 ± 54,9		80,5 ± 34,8	
Fase 1NREM (%)	DMPMS	13,6 ± 1,2	p=0,506	12,6 ± 20,8	p=0,165
	SPI	14,2 ± 2,1		14,0 ± 2,5	
Fase 2NREM (%)	DMPMS	62,1 ± 4,5	p=0,398	65,2 ± 20,6	p=0,354
	SPI	58,0 ± 11,7		56,3 ± 11,1	
Fase 3NREM (%)	DMPMS	17,3 ± 4,2	p=0,442	9,7 ± 6	p=0,567
	SPI	19,3 ± 5,2		12,7 ± 8,6	
Fase REM (%)	DMPMS	17 ± 6,2	p=0,390	17,2 ± 3,3	p=0,440
	SPI	14,2 ± 5,5		15,1 ± 5,4	
Nº de mudanças de fases do sono	DMPMS	105,7 ± 50,0	p=0,350	97,6 ± 34,6	p=0,299
	SPI	124,4 ± 85,6		135,5 ± 21,9	
Nº microdespertares	DMPMS	62,3 ± 34,3	p=0,789	56,7 ± 27,8	P= 0,878
	SPI	93,7 ± 78,1		89,4 ± 15,8	
Nº microdespertares associados aos MP	DMPMS	24,3 ± 13,5	p=0,687	26,8 ± 1,4	p=0,316
	SPI	16,6 ± 9,6		17,3 ± 22,2	
Nº de movimentos dos membros isolados	DMPMS	308,9 ± 103,2	p=0,697	130,7 ± 108,60	p=0,181
	SPI	314,7 ± 124,1		155,8 ± 135,1	
Índice de microdespertares (totais)	DMPMS	19,3 ± 6,2	p=0,567	11,8 ± 3,4	p=0,895
	SPI	9,7 ± 4,5		8,9 ± 5,6	
Índice de microdespertares associados aos MP	DMPMS	8,8 ± 4,9	p=0,048	4,4 ± 2,1	p=0,030
	SPI	2,6 ± 14,6		3,6 ± 2,7	
Índice de MPS (nº /hora de sono)	DMPMS	3,6 ± 2,1	p=0,685	2,4 ± 2,3	p=0,370
	SPI	1,5 ± 2,0		1,9 ± 2,5	
Índice MP (nº /hora de sono)	DMPMS	29,9 ± 26,6	p=0,672	19,5 ± 17,6	p=0,532
	SPI	46,1 ± 30,9		24,5 ± 19,2	
Índice de MP em vigília	DMPMS	64,6 ± 51,2	p= 0,912	55,3 ± 34,6	p=0,234
	SPI	89,1 ± 56,7		60,0 ± 45,8	

Tabela 3 - Comparação dos dados polissonográficos e dos movimentos dos membros inferiores (segundo o gênero e as populações em estudo, DMPMS e SPI)

Pela aplicação do Teste de Mann-Whitney apenas se encontram diferenças estatisticamente significativas no índice de microdespertares associados aos movimentos de pernas por hora de sono, tanto no gênero feminino como masculino. Nos indivíduos com DMPMS o valor médio de

microdespertares associados aos movimentos de pernas por hora de sono foi maior comparativamente aos indivíduos com SPI ($p=0,048$; $p=0,003$ respectivamente).

Os indivíduos com DMPMS apresentam valores médios de Tempo total de Sono (TTS em minutos), Eficiência de sono, WASO – tempo acordado durante o sono, número de microdespertares associados aos MP, índice de microdespertares totais e o índice de movimentos periódicos no sono superiores aos indivíduos com SPI.

Os indivíduos com SPI apresentam uma Latência para o sono N1, N2 do sono NREM (em minutos) e uma Latência para o sono REM, o número de mudanças de fases do sono, o número de microdespertares, o número de movimentos dos membros isolados, o índice de movimentos de pernas (n° /hora de sono) e o índice de movimentos de pernas em vigília superiores aos indivíduos com DMPMS.

Ao avaliar as percentagens das diferentes fases do sono indicam uma má arquitectura de sono. Nos dois grupos de indivíduos há um aumento de sono superficial (Fases N1 e N2 do sono NREM), uma diminuição do sono lento profundo (Fase N3 do sono NREM) e da fase de sono REM.

Contudo estas diferenças encontradas não são estatisticamente significativas, mas podem contribuir para explicar queixas dos pacientes quanto à qualidade do sono.

Para os parâmetros avaliados relativos aos movimentos dos membros, pode-se verificar que o número de microdespertares associados aos MP e o índice de MPS (n° /hora de sono) são superiores nos indivíduos com DMPMS, tanto do género feminino como masculino.

Para os indivíduos com SPI o número de movimentos dos membros isolados, o índice de MP (n° /hora de sono) e o índice de MP em vigília são superiores aos indivíduos com DMPMS e no género feminino.

Na tabela 4, são apresentados as médias e desvios padrão dos valores máximos, médios e mínimos da FC registados durante o estudo polissonográfico.

Resultados da Frequência Cardíaca (n=25)					
Dados FC	Patologia	Género			
		Feminino		Masculino	
		Média ± Desvio-padrão	p	Média Desvio-padrão	P
Valores médios	DMPMS	62,8 ± 11,67	p=0,121	68,5 ± 15,29	p=0,892
	SPI	73,5 ± 12,31		67 ± 19,02	
Valores máximos	DMPMS	113,1 ± 16,66	p=0,098	127 ± 14,03	p=0,557
	SPI	129,9 ± 18,16		131,8 ± 8,995	
Valores mínimos	DMPMS	44,6 ± 7,32	p=0,111	51,6± 7,52	p=0,137
	SPI	50,6± 5,65		43,3 ± 9,25	

Tabela 4 – As médias e desvio padrão dos valores máximos, médios e mínimos da FC (segundo a patologia e o género dos indivíduos)

3.3 – Caracterização das componentes espectrais

Com o objectivo de estudar os efeitos espectrais dos movimentos de perna no ECG de sono nos doentes com SPI e DMPMS e entre géneros que constituem a amostra, foi analisado o comportamento das diferentes bandas de ECG marcadas nos momentos de avaliação espectral imediatamente antes e imediatamente depois evento motor.

Nas tabelas seguintes, encontram-se representados os valores da análise espectral para cada componente, sob a forma de média±desvio-padrão e os respectivos valores dos testes de comparação entre grupos.

3.3.1 – Comportamento das componentes espectrais segundo a patologia

Comportamento da componente LF segundo a patologia			
	DMPMS (n= 14)	SPI (n= 11)	
	Média ± Desvio-padrão	Média ± Desvio-padrão	P
LF antes do movimento	4155,90 ± 1678,53	3433, 24 ± 1433,24	p=0,27*
LF depois do movimento	7981,23 ± 6327,80	5055,99 ± 981,72	p= 0,11*
p	p=0,025*	p=0,003*	

Tabela 5 – Comportamento da componente espectral LF segundo as patologias em estudo, DMPMS e SPI
(* Teste não-paramétrico de Man-Whitney)

Ao observar a Tabela 5 verifica-se que a diferença no comportamento da componente LF média durante o período antes do movimento e o período depois do movimento nos indivíduos com DMPMS é estatisticamente significativa (p=0,025). A diferença no comportamento da componente LF médio durante o período antes do movimento e o período depois do movimento nos indivíduos com SPI é estatisticamente significativa (p=0,003).

Para o componente LF para cada patologia (SPI e DMPMS) não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nem antes nem depois do evento motor.

Comportamento da componente HF segundo a patologia			
	DMPMS (n= 14)	SPI (n= 11)	
	Média ± Desvio-padrão	Média ± Desvio-padrão	P
HF antes do movimento	2814,92 ± 1197,82	1797,73 ± 836,32	<i>p=0,03*</i>
HF depois do movimento	4515,21 ± 2068,24	3120,01 ± 1253,55	<i>p=0,05*</i>
p	<i>p=0,002*</i>	<i>p=0,012*</i>	

Tabela 6 – Comportamento da componente espectral HF segundo as patologias em estudo, DMPMS e SPI.

(* Teste não-paramétrico de Man-Whitney)

A diferença no comportamento da componente HF média durante o período antes do movimento nos indivíduos com DMPMS (2814,92 ± 1197,82) e o mesmo período nos indivíduos com SPI (1797,73 ± 836,32) é estatisticamente significativa, uma vez que o $p=0,03$. Contudo, ao avaliar a diferença no comportamento da componente HF médio durante o período antes do movimento e o período depois do movimento nos indivíduos com DMPMS é estatisticamente significativa ($p=0,05$).

A diferença no comportamento da componente HF média durante o período depois do movimento nos indivíduos com DMPMS (4515,21 ± 2068,24) e o mesmo período nos indivíduos com SPI (3120,01 ± 1253,55) é estatisticamente significativa, uma vez que $p < 0,05$. Ao avaliar a diferença no comportamento da componente HF médio durante o período antes do movimento e o período depois do movimento nos indivíduos com DMPMS é estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Comportamento da relação LF/HF segundo a patologia			
	DMPMS (n= 14)	SPI (n= 11)	
	Média ± Desvio-padrão	Média ± Desvio-padrão	P
LF/HF antes do movimento	2,12 ± 0,53	2,84 ± 1,70	$p=0,20^*$
LF/HF depois do movimento	2,15 ± 0,44	2,82 ± 1,30	$p=0,13^*$
P	$p=0,642^*$	$p=0,866^*$	

Tabela 7 – Comportamento da relação LF/HF segundo as patologias em estudo, DMPMS e SPI.

(* Teste não-paramétrico de Man-Whitney)

Na relação LF/HF quando comparados os momentos imediatamente antes e imediatamente depois do movimento, tanto para a SPI e o DMPMS, assim como quando avaliado cada momento em cada patologia não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$).

3.3.2 – Comportamento das componentes espectrais segundo o género

Comportamento da componente LF segundo o género			
	Feminino (n=14)	Masculino (n=11)	
	Média ± Desvio-padrão	Média ± Desvio-padrão	p
LF antes do movimento	3917,67 ± 1669,01	3737,15 ± 1548,10	p=0,78*
LF depois do movimento	7326,59 ± 6282,33	5889,16 ± 2392,46	p= 0,48*
P	p=0,043*	p=0,002*	

Tabela 8 – Comportamento da componente espectral LF segundo o género. (* Teste não-paramétrico de Man-Whitney)

Na observação da Tabela 8, verifica-se que a diferença no comportamento da componente LF média durante o período antes do movimento e durante o período depois do movimento nos indivíduos do sexo feminino é estatisticamente significativo, uma vez que o $p < 0,05$.

A diferença no comportamento da componente LF média durante o período antes do movimento e durante o período depois do movimento nos indivíduos do sexo masculino é estatisticamente significativo, uma vez que o $p < 0,05$.

Comportamento da componente HF segundo o género			
	Feminino (n=14)	Masculino (n=11)	
	Média ± Desvio-padrão	Média ± Desvio-padrão	P
HF antes do movimento	2528,38 ± 1238,38	2162,42 ± 1061,05	p=0,44*
HF depois do movimento	3938,30 ± 1601,47	3854,25 ± 2234,48	p=0,91*
P	p=0,006*	p=0,003*	

Tabela 9 – Comportamento da componente espectral HF segundo o género. (* Teste não-paramétrico de Man-Whitney)

A diferença no comportamento da componente HF médio durante o período antes do movimento e durante o período depois do movimento nos indivíduos do sexo feminino é estatisticamente significativo, uma vez que o $p < 0,05$

A diferença no comportamento da componente HF médio durante o período antes do movimento e durante o período depois do movimento nos indivíduos do sexo masculino é estatisticamente significativo, uma vez que o $p < 0,05$.

Contudo, pode-se constatar que ao avaliar o comportamento da componentes LF e HF, em cada período de estudo (antes e depois do movimento) e em cada grupo de indivíduos (género feminino e masculino) não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$).

Comportamento da relação LF/HF segundo o género			
	Feminino (n=14)	Masculino (n=11)	
	Média ± Desvio-padrão	Média ± Desvio-padrão	P
LF/HF antes do movimento	2,71 ± 1,57	2,09 ± 0,36	p=0,18*
LF/HF depois do movimento	2,73 ± 1,21	2,08 ± 0,23	p=0,07*
P	p=0,854*	p=0,909*	

Tabela 10 – Comportamento da relação LF/HF segundo o género.

(* Teste não-paramétrico de Man-Whitney)

Na relação LF/HF quando comparados os momentos imediatamente antes e imediatamente depois do movimento, para cada género assim como quando avaliado cada momento em cada género não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$).

4 – Discussão dos Resultados

Os distúrbios dos movimentos durante sono são uma das maiores causas de queixas de insónias, interrupção do sono e de sonolência diurna excessiva ou cansaço que interfere negativamente com a actividade diária.

O DMPMS representa um distúrbio motor caracterizado por movimentos simples e estereotipados dos membros que perturbam o sono levando a sua fragmentação (Thorpy, 2005). É um distúrbio independente, na qual o doente pode não apresentar mais nenhum problema de saúde, físico ou mental, que explique as queixas de insónias ou sonolência diurna excessiva. Assim, o DMPMS é a causa da fragmentação do sono, sensação de sono não reparador ou outra qualquer queixa do doente (Saletu et al., 2002). Há situações em que estes distúrbios, também, se reflectem durante a vigília, como é o caso da SPI. As causas destas duas patologias ainda não estão bem definidas, mas são consideradas distúrbios neurológicos do controlo motor (Stepnowsky et al., 2007).

Os pacientes com SPI têm queixas de formigueiro desagradável ou até mesmo sensações muito dolorosas, geralmente nos membros inferiores, que pioram ao fim do dia ou em repouso.

A SPI é um distúrbio neurológico e sensoriomotor que se caracteriza por uma sensação desagradável nos membros inferiores provocando uma necessidade irresistível de movimentar as pernas (Hornyak et al., 2005; Montplaisir et al., 2005) que interfere com a capacidade em iniciar e consolidar o sono, levando a privação crónica do sono.

Os estudos da análise da variabilidade cardíaca relacionada com os movimentos dos membros durante o sono têm sido cada vez mais utilizados em investigações recentes com intuito de encontrar justificação científica para os distúrbios de sono, as manifestações, sinais e sintomas dos doentes (Sforza et al, 2004; Hornyak et al, 2005).

A amostra de pacientes com DMPMS tem uma média de idades entre $38 \pm 11,48$ anos nas mulheres e $57 \pm 8,85$ anos nos homens. Os indivíduos com

SPI têm idades compreendidas entre $46 \pm 9,72$ nas mulheres e $47 \pm 18,64$ nos homens. A prevalência destas patologias aumenta com a idade.

No DMPMS, a prevalência desta patologia é maior nos indivíduos com mais idade (nos indivíduos idosos, a prevalência é de 45%), sem diferenças evidentes entre homens e mulheres (Stepnowsky et al., 2007). A elevada prevalência aponta para a existência de movimentos repetitivos durante o sono (Stepnowsky et al., 2007). Há estudos recentes que sugerem que este distúrbio pode ser mais comum em populações mais jovens (Saletu et al., 2004) e em crianças com o Distúrbio de Déficit de Atenção e Hiperactividade. A SPI está identificada em indivíduos de todas as faixas etárias, segundo Nichols em 2003, a prevalência desta patologia era de 3 a 15% na população em geral, contudo em estudos em unidades cuidados primários, a prevalência aumenta para 24% (Nichols et al., 2003). O estudo REST- General Population Study, em 2007, a prevalência da SPI era de 7,2% na população adulta (Sotelo, 2007).

Os Distúrbios dos movimentos são mais prevalentes em mulheres (Sotelo, 2007; Montplaisir et al., 2005).

Estudo epidemiológico, em que envolveu cerca de 1000 pessoas verificou-se uma diferença significativa entre género feminino e masculino, sendo 22% e 12% respectivamente (Saletu et al., 2002). Outro estudo, este realizado na Suécia, em indivíduos com idades compreendidas entre 18 e 64 anos verificou que 11,4% das mulheres sofriam de SPI, enquanto na população masculina essa prevalência era de 5,8% (Saletu et al., 2002).

Neste estudo, a amostra também é composta por mais mulheres (n=14 mulheres, n=11 homens), o que corrobora com a maioria dos estudos que indicam que estas patologias ocorrem mais no sexo feminino. Isto é suportado pelo facto de se registar um aumento dos distúrbios dos movimentos nocturnos durante a gravidez (principalmente no último trimestre), quando há um aumento dos níveis de estrogénio (Berger et al., 2004). A gravidez é considerada um factor de risco para o início ou agravamento dos sintomas de SPI. Contudo ainda não é conhecido nenhum mecanismo etiopatogénico de correlação entre este distúrbio e a gravidez (Manconi et al., 2004).

Sabe-se que a VFC pode ser significativamente influenciada por várias condicionantes, como por exemplo alguns fármacos, que agem directa ou

indirectamente no SNA (sedativos, analgésicos e anestésicos que deprimem o SNA) (Ravesntwaaij – Arts et al., 1993), pelo tabaco em que o uso contínuo da nicotina provoca um aumento da frequência cardíaca, pelo aumento do componente LF e diminuição do componente HF (Yung et al., 2003) e a idade. Stein (1997) e Antelini e os seus colaboradores (2004), verificaram que os índices da VFC sofrem alterações com o avançar da idade, tanto no domínio de tempo como no domínio de frequência (Stein et al., 1997; Antelini et al., 2004).

A VFC como outros fenómenos fisiológicos reflecte uma complexa interacção entre células, tecidos e órgãos que são influenciados por diversos fenómenos fisiológicos e patológicos. A metodologia utilizada está de acordo com as normas da *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*. Os métodos utilizados, domínio – tempo e domínio – frequência, foram analisados através de índices que se correlacionam entre si. A componente LF está relacionada com uma combinação de influências simpática e parassimpática influenciadas pela termorregulação, tónus vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e reflexo barorreceptor. A componente HF é predominantemente influenciada pela actividade parassimpática, sendo esta banda de frequência influenciada pela frequência respiratória. A razão LF/HF é considerada uma medida de balanço simpático-vagal e consequentemente reflecte as modulações simpáticas (Malik et al., 1996; Grupi et al., 1994).

Para as duas patologias em estudo, DMPMS e SPI, quando avaliado o momento imediatamente antes do evento e o momento imediatamente depois do evento, segundo a componente LF, verifica-se que existe diferença estatisticamente significativa. Este resultado faz considerar que nos 2 grupos de pacientes esta actividade registada, expressa pelo aumento da FC, teve lugar após o evento motor nas duas patologias. Este resultado vem confirmar resultados de estudos anteriores que revelaram que ocorre uma activação do sistema nervoso simpático durante os eventos motores. Winkelman, em 1999, verificou que em todos os pacientes com DMPMS, há um aumento semelhante da FC, 10 batimentos antes e depois do início do evento motor. O aumento da FC começa gradualmente a notar-se 3 batimentos antes do início do evento motor e aumenta logo após o início do evento motor e rapidamente começa a

diminuir até voltar a FC de base (Winkelman, 1999). A esta mesma conclusão, chegou E. Sforza e os seus colaboradores quando compararam os resultados das PSG realizadas em 12 pacientes com SPI e/ou DMPMS, na análise espectral do ECG e do EEG em períodos de 10 segundos antes e 10 segundos depois do início do evento motor. Independentemente do tipo de movimento (associados ou não a microdespertares ou complexos K) estavam associados a um padrão autonómico e EEG característico e verificaram um aumento abrupto da actividade delta e teta no EEG e um aumento da FC – taquicardia - perto do início do evento motor, independentemente da presença ou não de microdespertares, seguido de um aumento progressivo das frequências rápidas do EEG e da FC nos primeiros segundos, com um pico entre o 1º e 3º segundos após o início do evento motor. Esta reacção encontra-se aumentada na presença de microdespertares ou surtos de actividade de ondas lentas. Verificaram também que a activação autonómica não associada a microdespertares está associada a diminuição da vigiidade em indivíduos saudáveis (Sforza et. al, 2002). No momento após o evento motor verificou-se uma diminuição da FC e da amplitude espectral do EEG com valores abaixo do nível basal.

Sforza e os seus colaboradores concluíram que estas alterações no tónus cardíaco e na actividade cerebral antes do início do evento motor podem ser consideradas uma activação transitória do sono como resposta ao despertar (Sforza et al. 2002).

Sforza e seus colaboradores (2000) testaram a hipótese da resposta dos microdespertares espontâneos incidir com o aparecimento de actividade simpática, progredindo para padrões no EEG de sono sincronizados, como a actividade delta lenta, surtos de complexos K e microdespertares no final. Usando a análise temporal das variações cerebrais e autonómicas ao longo dos despertares, concluíram que há um padrão de EEG estereotipado e uma resposta autonómica que consiste num aumento da frequência cardíaca e frequências rápidas do EEG, que se revelaram maiores na presença de microdespertares corticais e com início no primeiro segundo antes da ocorrência do microdespertar (Sforza et al, 2000).

Quando avaliados os dois momentos em separado, isto é, o momento imediatamente antes do evento motor e o momento imediatamente depois do evento motor, para cada patologia e segundo a componente LF, verificou-se não existir diferença estatisticamente significativa, o que faz considerar que não há diferenças no espectro da banda LF definidas para os dois grupos de pacientes em estudo. Contudo, Saletu e os seus colaboradores, em 2002 verificaram entre indivíduos com SPI e DMPMS a função cerebral, a psicopatologia e os achados objectivos e subjectivos da qualidade de sono e vigília, comparando-os com um grupo de indivíduos saudáveis. Esta amostra era constituída por 33 indivíduos com SPI e 26 com DMPMS. Os indivíduos com SPI apresentavam uma qualidade de vida inferior enquanto os indivíduos com DMPMS apresentavam maiores níveis de sonolência diurna. Para os indivíduos com SPI, a eficiência de sono e tempo total de sono estava diminuído, enquanto o número e índice de microdespertares, o número de MPS no sono e em vigília estava aumentado em ambos os grupos em comparação com o grupo de controlo. Os doentes com SPI demonstraram diferenças significativas na função electrofisiológica (Saletu et al., 2002).

Em relação à componente HF, na avaliação dos resultados do momento imediatamente antes e imediatamente depois verificou-se a existência de diferença estatisticamente significativa. Este resultado faz considerar que o SN parassimpático tem influência na FC, diminuindo o seu valor. Para cada evento motor, a FC mostra um padrão típico: Taquicardia – Bradicardia, indicando uma activação através do evento motor seguindo-se um efeito inibitório.

Segundo vários estudos, verificou-se que o sistema cardiovascular é continuamente modulado pela interacção entre os nervos simpáticos e parassimpáticos e as suas actividades são modificadas durante o sono se comparada com as da vigília. Durante o dia, a actividade simpática é mais alta e à noite a actividade parassimpática é mais pronunciada (Wolk et al., 2005; Guilleminault et al., 2005).

Quando se avaliaram os dois momentos (momento imediatamente antes e momento imediatamente depois) em separado para cada patologia, verificou-se que também há diferença estatisticamente significativa, o que quer dizer que

a actividade parassimpática actua nos dois momentos, mas de forma mais intensa nos DMPMS.

Normalmente, os MPS são acompanhados por despertares ou sinais de microdespertares visíveis no traçado de EEG. Contudo, ainda é um assunto um pouco controverso pelo motivo de não estar bem clarificado se os despertares desencadeiam os movimentos dos membros ou se os microdespertares e os movimentos dos membros são expressões independentes do mesmo mecanismo. Segundo Hornyak e os seus colaboradores em 2007, mostraram que alterações no ECG e EEG estão associados aos eventos motores e que há um aumento da actividade Delta e consequente aumento da FC antes do início do movimento dos membros (Hornyak et al., 2007).

Ferrilo e os seus colaboradores analisaram os padrões temporais das alterações cardíacas e da actividade do EEG que aconteciam em simultâneo com os MPS no sono NREM em 5 pacientes com DMPMS sem sintomas de SPI. Para este estudo, utilizaram outra técnica de análise – o método de domínio frequência-tempo, verificando que o início do evento motor é precedido por uma activação significativa da FC e da potência espectral da actividade electroencefalográfica de frequência Delta, começando entre 4,25 a 3 segundos, respectivamente, antes do início do evento motor. Verificaram que todas das bandas de frequência do EEG definidas mostravam uma deflexão positiva significativa correspondendo ao início dos eventos motores. A relação temporal entre a actividade Delta, activação cardíaca e início do MPS existente leva a que este fenómeno seja considerado uma condição preparatória que envolve os sistemas nervoso central e autónomo, exercendo uma função permissiva na actividade dos neurónios motores espinhais (Ferrilo et al, 2004).

Quanto à avaliação dos resultados obtidos da comparação da relação LF/HF entre os diferentes períodos, (momento imediatamente antes e momento imediatamente depois do evento motor para os indivíduos com DMPMS e para os indivíduos com SPI e o momento imediatamente antes do evento motor para as duas patologias e o momento imediatamente depois para as duas patologias) não se verificaram diferenças estatisticamente significativas. Contudo, a tendência para a componente LF tem maior influência nesta relação o que é justificado pela ocorrência da activação simpática. Estas observações

são consistentes com os outros resultados obtidos durante os microdespertares espontâneos, durante os eventos motores e eventos respiratórios que ocorrem no sono, todos caracterizados pela activação de uma resposta reflexa estereotipada que implica essencialmente uma activação simpática (Sforza et al. 2005).

Uma outra questão que surgiu ao longo desta investigação foi a influência do género dos pacientes das patologias em estudo. Em estudos epidemiológicos com grandes amostras de indivíduos, verificaram-se duas situações: ao nível da sintomatologia, a prevalência é maior nas mulheres do que nos homens, mas, por outro lado, quando se realiza uma PSG, os homens tem maior índice de MP (Nicolas et al., 1999). Segundo Montplaisir (1999) mais de 80% dos indivíduos com SPI tem movimentos periódicos do sono. As alterações associadas aos MPS podem ser na FC e na actividade eléctrica do EEG (Gosselin et al., 2003).

Estudos realizados para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca em populações saudáveis verificaram que os pacientes do sexo feminino têm frequências cardíacas mais elevadas do que os homens, em particular em idades mais jovens. Na faixa etária entre os 40-50 anos, essa diferença é mais evidente. Ramaekers e os seus colaboradores estimaram essa diferença em 5 batimentos por minuto. (Britton et al, 2004, Ramaekers et al, 1998). Outros estudos têm relatado importantes alterações no controlo autonómico da FC em função da idade, da condição física e em indivíduos de géneros diferentes (Task Force, 1996; Kuo et al., 1999). As alterações da VFC decorrentes do envelhecimento parecem estar associadas a níveis hormonais após a menopausa (Ribeiro et al., 2001; Mercuro et al., 2000).

Elsenbruch em 1999 investigou a actividade autonómica através as análise espectral da frequência cardíaca durante as diferentes fases do sono, NREM e REM e durante a vigília em indivíduos do sexo feminino e sexo masculino. Neste estudo, a amostra era constituída por 24 voluntários, 14 mulheres e 10 homens que realizaram PSG com monitorização electrocardiográfica. Nos dados da análise espectral da VFC durante as 3 fases verificaram-se alterações na actividade do sistema nervoso autónomo. Na Fase de Sono REM verificou-se um domínio simpático, pela diminuição da

componente HF e aumento da componente LF. Nos indivíduos de sexo masculino ficou demonstrado um aumento da relação LF/HF durante o sono REM, uma diminuição da componente HF durante a vigília e um aumento durante o sono lento profundo (N3). No componente LF não se registaram diferenças significativas entre os géneros e as diferentes fases (Elsenburch et al., 1999).

Estes resultados confirmaram que existem diferenças na actividade autonómica entre indivíduos de géneros diferentes e em diferentes fases do sono, em que há alterações marcadas entre o sono REM e NREM. Estes dados também sugerem as diferenças entre géneros na função autonómica durante a vigília e o sono, com uma diminuição do tónus vagal durante a vigília e um aumento da actividade simpática durante o sono REM nos homens (Elsenburch et al., 1999).

Neste trabalho, os resultados obtidos para cada grupo de indivíduos (feminino e masculino), na avaliação no momento imediatamente antes e no momento imediatamente depois, tanto no comportamento do componente LF como no componente HF verifica-se um aumento significativo no momento após o evento motor.

Gosselin e os seus colaboradores, em 2003, verificaram que MPS podem estar associados a alterações no EEG, como microdespertares e a variações cardíacas registadas na realização da PSG nocturna em indivíduos de sexos diferentes. Há evidências muito consistentes de diferenças nos mecanismos de controlo neuronal em repouso e em respostas a estímulos diferentes em indivíduos de géneros diferentes. Em particular, a análise da variabilidade da FC mostra que as mulheres têm uma maior influência parassimpática sobre a FC de repouso (Gosselin et al., 2003).

O estudo realizado por Gosselin e os seus colaboradores (2003) verificou que as alterações do comportamento cardíaco associado a estímulos tais como MP ou microdespertares, entre indivíduos de diferentes géneros não afectava muito a magnitude, mas a duração do episódio de taquicardia era mais prolongado nas mulheres do que nos homens. As diferenças entre os géneros diminuem a partir do momento em que a mulher entra na menopausa, sugerindo uma explicação hormonal. Esta opinião é corroborada pela

constatação de que as mulheres sofrem alterações autonómicas acentuadas durante o ciclo menstrual. Sato e os seus colaboradores (Sato et al., 1995) observaram as componentes LF e HF foram maiores durante a fase luteínica e a fase folicular, sugerindo que as actividades do SN simpático predominam na fase luteínica. Também Huikuri (Huikuri et al., 1996) explorou as consequências da adopção terapêutica de reposição hormonal entre os 40 e 60 anos de idade e encontrou aumentos nos valores de SDNN (Desvio-padrão de todos os intervalos RR normais), componente HF e LF, mas sem relação com o valor da FC (Britton et al., 2004).

Os resultados encontrados são, também, confirmados com outras investigações que reportam que existem diferenças na modulação autonómica entre homens e mulheres e que esta variação diminui com a idade (Neves et al., 2006).

Quando avaliado, separadamente, o momento imediatamente antes e o momento imediatamente depois verificou-se que não existe diferenças entre géneros. Estas evidências não são consistentes com outros estudos, em que se verificam alterações cardíacas entre indivíduos de géneros diferentes em resposta a diferentes estímulos e em repouso (Dart et al., 2002, Gosselin et al., 2003).

Neves e os seus colaboradores tentaram investigar a análise dos índices espectrais da VFC em homens de meia-idade e mulheres em pós-menopausa. Estudaram 10 homens de meia-idade e 14 mulheres em pós-menopausa que não faziam terapêutica hormonal. A FC e os intervalos RR foram obtidos através de ECG, durante 8 minutos em repouso, nas posições de decúbito dorsal e sentado. Nos resultados obtidos, entre os dois grupos, as mulheres apresentavam maiores valores da banda HF e menores valores da banda LF e da razão LF/HF em relação aos homens. Quando comparados dentro do mesmo grupo, não verificaram diferenças estatisticamente significativas nos índices da VFC entre as posições em estudo. Estes investigadores chegaram a conclusão que há uma maior modulação vagal e menor actividade simpática no controlo autonómico da FC para as mulheres em comparação aos homens. Isto quer dizer que as diferenças autonómicas relacionadas com o género não se devem unicamente aos níveis hormonais (Neves et al., 2006).

Neste estudo, ao observar os valores médios de cada componente LF, HF e a relação LF/HF, verificou-se que os valores do sexo feminino eram ligeiramente superiores aos do sexo masculino o que pode indicar uma maior influência do SNA, o que reflecte uma maior actividade simpática e uma menor actividade vagal ou parassimpática sobre o nódulo sinoauricular no sexo feminino. Ramaeckers, em 1998, verificou através da análise da variabilidade da FC, que as mulheres têm uma maior influência do SN parassimpático na FC durante o repouso (Ramaeckers et al., 1998). Os valores da componente HF, no sexo feminino são superiores aos valores médios no sexo masculino, o que pode sugerir uma maior influência da actividade parassimpática.

A variabilidade da frequência cardíaca é condicionada por vários factores, entre eles, o sexo. Segundo a literatura, os homens com idade superior a 50 anos apresentam, predominantemente, uma VFC mais baixa quando comparados com mulheres da mesma faixa etária (Migliaro et al., 2001; Bigger et al., 1996).

Na razão LF/HF quando avaliado tanto o momento imediatamente antes e o momento imediatamente depois para ambos os géneros e quando avaliados estes dois momentos separadamente, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas. Contudo, como os valores médios para o componente LF são mais elevados nos indivíduos de sexo feminino em comparação ao componente HF, podem indicar uma maior predominância da actividade simpática durante os eventos motores. Isto acontece pelo facto destes distúrbios terem uma maior incidência nos indivíduos do género feminino.

A maior limitação deste trabalho foi não ter sido usada uma amostra de controlo, podendo ser um factor importante para a interpretação e comparação dos resultados. Outra limitação, foi o número de indivíduos em estudo. Deveria ter sido usada uma amostra maior e com um número igual de indivíduos do mesmo género.

Assim, apesar das limitações, o presente trabalho abre algumas perspectivas para futuros protocolos de investigação na área do sono e análise da variabilidade da frequência cardíaca. É importante identificar-se bem as

diferentes variações da frequência cardíaca no sono, durante a ocorrência de vários eventos para perceber as várias alterações específicas da actividade autonómica de cada indivíduo.

Através da análise da VFC pode-se caracterizar a regulação autonómica cardiovascular nos vários indivíduos e em diversas patologias e o risco destas alterações para a saúde.

5 -Considerações Finais

Após a realização do estudo, em seguida, serão apresentadas as principais conclusões, tendo em conta os resultados e a respectiva discussão descritos no capítulo anterior.

Um dos principais pontos do estudo deste trabalho de investigação foi a caracterização das alterações da variabilidade da frequência cardíaca associada a movimentos dos membros inferiores, em intervalos de tempo estabelecidos, isto é, imediatamente antes e após os mesmos. Com isto, foi possível depreender que a actividade simpática e parassimpática sofre influência e variações que advêm dos eventos que ocorrem durante o sono de cada indivíduo. Estes comportamentos podem caracterizar cada uma das patologias em causa, visto existir uma activação autonómica medida pelo aumento da FC.

Dados os critérios de exclusão definidos para este estudo, nomeadamente o facto de se terem excluído indivíduos portadores de outros distúrbios de sono tais como SAOS e Narcolepsia, a presença de distúrbios psiquiátricos e doenças do Sistema Nervoso Central, a administração de qualquer tipo de fármaco que alterasse a actividade eléctrica cerebral registada pelo EEG e a presença de alguma patologia cardíaca que não permitisse o uso da Análise Espectral da Variabilidade da Frequência Cardíaca reduziu a amostra deste estudo de investigação.

Um dos factores limitativos deste estudo foi o facto da amostra ser apenas de 25 indivíduos, 11 dos quais com Síndrome de Pernas Inquietas e 14 com DMPMS. O ideal seria incluir mais indivíduos e mais variáveis que contribuíssem para explicar as queixas e sintomas destes doentes, assim como na análise da variabilidade cardíaca verificar se as alterações encontradas têm a sua relevância clínica.

É de extraordinária importância a realização desta análise noutras fases do sono para além da Fase 2NREM, para possível comparação em diferentes partes da noite assim como durante períodos de vigília. Outro ponto por investigar foi o comportamento destas componentes espectrais durante outros movimentos dos membros, ou em casos de SPI e DMPMS sintomáticos ou em

indivíduos mais velhos. Para além disso, teria sido interessante avaliar a VFC nas várias fases do sono e comparar com indivíduos normais.

Outro ponto positivo, foi o facto de os doentes terem servido de controlo para eles próprios, tendo possibilitado a análise do comportamento autonómico imediatamente antes e imediatamente depois dos movimentos de pernas e a sua comparação com o comportamento autonómico obtido durante o período considerado basal para o próprio doente.

Apesar destas limitações, este trabalho possibilitou a obtenção de resultados originais designadamente o aumento da componente parassimpática nos DMPMS e SPI e para ambos os géneros.

6 – Bibliografia

- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213:220-222.
- Allena M, Campus C, Morrone E, Carli F, Gabarino S, Manfredi C, Rossi Sebastiano, Ferrillo F. Periodic limb movements both in non- REM and REM sleep: Relationships between cerebral and autonomic activities. *Clinical Neurophysiology* 2009; 120: 1282-1290
- Allen RP. Periodic Leg Movements in sleep and Restless legs syndrome relation to daytime alertness and sleepiness. *Sleep Medicine Clinics* 2006; 11: 157-163
- Allen RP. Race, iron status and restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002; 3: 467-468
- Allen RP, Early CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age of symptom onset. *Sleep Med* 2000; 1:11-19
- Allen RP, Picchietti D, Henning WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless Legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4:101-119
- American Academy Sleep Disorders. The AASM-Manual for the Scoring of the Sleep and Association Events – Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester, AASM 2007
- AASM. International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 2nd Edition ed. Westchester III. American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- American Sleep Disorders Association. The international Classification of Sleep Disorders: diagnostic and coding manual, revised. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association; 1997
- Atlas Task Force of the American Sleep Disorder Association. Recording and scoring of leg movements. *Sleep* 1993; 16: 748-759
- American Sleep Disorders. Scoring rules and examples. *Sleep* 1992; 15(2): 172-184
- Atlas Task Force. EEG arousals: scoring rules and examples. A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992;15:174-184
- Baharav, A, Kotagal, S, Gibbons V, Rubin B, Pratt, G, Karin J. and Akselrod, S. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology*, 1995, 45: 1183–1187.
- Baier P, Trenkwalder C. Circadian variation in RLS. *Sleep Medicine* 2007; 8:645-650
- Becker, P. & Forester, M. In Section 4, Ch 17: Sleep Disorders- Periodic Limb Movements of Sleep In *Fundamentals of sleep Technology*, by Buttkov, Nick e Lee-Chiong, Teofilo. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2007: 141-153

Berger K, Leudemann J, Trenkwalder C, John Ulrich, Kessler C. Sex and Risk of Restless Legs Syndrome in the General Population. *Arch Intern Med* 2004; 164:196-202

Bigger J, Steinman R, Rolnitzky L, Fleiss J, Albrecht P, Cohen R. Power law behavior of RR interval variability in healthy middle –aged persons patient with recent acute myocardial infarction and patients with heart transplants. 93: 2142 – 2151; 1996

Bliwise DL, Lee JH, Parker KP, Ansari FP. A secondary analysis of racial differences in PLM in sleep and ferritin in hemodialysis patients. *Sleep Medicine* 2006; 7(8): 646 – 648

Britton A, Heningway H. *Dynamic Electrocardiography*. Blackwell Futura 2004; 11:90-111

Busek P, Vanková J, Opavský J, Salinger J, Nevšímalová S. Spectral analysis of the heart rate variability in sleep . *Physiol Res* 2005; 54(4): 369-376

Chervin RD. Periodic leg movements and sleepiness in patients evaluated for sleep-disorder breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1454-1458

Cheshire WP Jr. Hypotensive akathisia: autonomic failure associated with leg fidgeting while sitting. *Neurology* 2000; 55:1923-1926

Chesson, A.. In section 13, Ch 78: Research in Sleep Center – Introduction to the New International Classification of Sleep Disorders.. In *Fundamentals of sleep Technology*, by Buttkov, Nick e Lee- Chiong, Teofilo. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007; 691-696.

Chokverty S, Bhatt M. In Section 7, ch 39: Recognizing and scoring recorded events – motor events. In *Fundamentals of sleep techonology* by Buttkov, Nick, Lee-Chiong, Teofilo. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007; 366-381

Cugini P, Curione M, Cammarota C, Bernardini F, Proietti E, Cedrone L, Danese C. Evidence that the information entropy estimating the nonlinear variability of human sinus R-R intervals shows a circadian rhythm. *Journal Clinical Basic Cardiology* 1999; 2: 275-278

Dart AM, Xiao-Jun D, Kingweell BA. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardio system. *Cardiovascular Res* 2002; 53: 678-687

Dingli K, Assimakopoulos T, Wraith P, Fietze I, Witt C, Douglas N. Spectral oscillations of RR intervals in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients. *Eur Respir J*. 2003; 22: 943-950

Duhamel P, Vetterli M. Fast Fourier transforms: a tutorial review and a state of the art. *Signal Processing* 1990; 19: 259-299

Early CJ. Restless legs syndrome. *N England J Med* 2003; 348: 2103-2109

Eisensehr I, Ehrenberg BL; Noachtar, S. Different sleep characteristics in Restless Legs Syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep Med.*;4: 147-152; 2003

Ekbom KA, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *Journal of Int Medicine* 2009; 226 (5): 419-431

Ekbom KA, Restless Legs. *Acta Med Scand Supplement*.1945: 158

Elsebruch S, Harnish M, Orr W. Heart Rate Variability during waking and sleep in healthy males and females. *Sleep* 1999; 22:8: 1067- 1071.

Erichsen D, Ferri R, Gozal D. Ropinirole in RLS and PLMS. Therapeutics and clinical risk management. 2010; 6: 173 – 182

Faria-Reis A, Bastos B, Mesquita E, Romeo L, Nobrega A. Disfunção Parassimpática, VFC e estimulação colinérgica após EAM. *Arquivo Bras. Cardiol.* São Paulo 1998 Vol 70; 3: 193-200

Ferrilo F, Beelke M, Canovaro P, Watanabe T, Arico D, Rizzo P, Garbarino S, Nobili L, Carli F. Changes in cerebral and autonomic activity heralding periodic limb movements in sleep. *Sleep Medicine.* 2004; 5: 407-412

Ferrini-Strambi L. Restless Legs Syndrome – what causes RLS? *Oxford Neurol Library* 2009; 2: 9-20

Freedom T, Merchut MP. Arm restlessness as the initial symptom in restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2003; 60:1013-1015

Gamaldo CE, Early CJ. RLS—A clinical update. *Chest* 2006; 130; 1596-1604

Garcia-Borreguero D. Augmentation: understanding a key feature of Restless Legs Syndrome. *Sleep Med* 2004; 5:5-6

Garcia-Borreguero D, Larrose O, de la Llavey, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of RLS with gabapentin: a double-blind, cross over study. *Neurology* 2000; 59: 1573-1579

Goldberger J. Sympathovagal balance: how should we measured it? *American Journal of Physiologic* 1999; 276: 1273-1280

Gosselin N, Lanfranchi P, Michaud M, Fantini L, Carrier J, Lavigne G, Montplaisir J. Age and gender on heart rate activation associated with periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *Clinical neurophysiology* 2003; 114: 2188-2195

Grupi CJ, Moffa PJ, Sanches PCR, Barbosa SA, Belloti GMV, Pillegi FJC. Variabilidade da frequência cardíaca: significado e aplicação clínica. *Rev. Ass. Med. Brasil.* 1994; 40:129-136

Guilleminault C, Poyares D, Rosa A, Huanh YS. Heart rate variability, sympathetic and vagal balance and EEG arousals in upper airway resistance and mild obstructive sleep apnea syndromes. *Sleep Med* 2005; 6: 451-457

Guggisberg AG, Christian W, Hess MD, Johannes Mathis. The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in Sleep. *Sleep* 2007; Vol 30 (6): 755-766

Guyton A., Hall J.. In: Unit XI- The Nervous System: C. Motor and integrative Neurophysiology; Ch 59: States of Brain Activity- Sleep, Brain Waves, Epilepsy; Psychoses (739- 746). *Textbook of Medical Physiology*, Eleventh Edition. Elsevier, 2006.

Henning W, Allen R, Early C. The treatment of RLS and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 1999; 22:970-999

Henning WA, Allen RP, Early CJ. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 2004; 27:560-583

Hojgaard MV, Holstein-rathlou NH, Agner E, Kanters JK- Dynamics of spectral components of heart rate variability during changes in autonomic balance. *American Journal of Physiology* 1998; 275: 213-219

Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965;87:814-826

Hornyak M, Feige B, Voderholzer U, Rieman, D. Spectral analysis of sleep EEG in Patients with restless legs syndrome. *Clinical Neurophysiology* 2005;116: 1265- 1272

Hornyak M, Feige B, Voderholzer U, Philipsen A, Riemann D. Polysomnography findings in patients with Restless Legs Syndrome and in healthy controls: A comparative observational study. *Sleep* 2007; Vol 3, Nº 7

Huikuri H, Pikkujamsa S, Airaksinen K. Sex related differences in autonomic modulation of heart rate in middle – age subjects. *Circulation* 1996; 94:122-125

Huikuri H, Kessler K, Terracall E, Castellanos A, Linnaluoto M, Myerburg R. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *American Journal of Cardiology* 1990; 65: 391-393

Junqueira-Junior L. Disfunção Autonômica Cardíaca. In: *Doenças do Coração – Tratamento e Reabilitação*. Rio de Janeiro: Guanabara- Koogan. Capítulo 58, 306-311. 1998

Kuo T, Lin T, Yang CCH, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiologic* 1999; 277: 2233-2239

Kushida, C. Clinical presentation, diagnosis and quality of life issues in Restless Legs Syndrome. *Am J. of Medicine* 2007: 120: 4-12

Llaneza-González MA, Abella-Corral J, Aldrey-Vázquez JM, Aneiros-Díaz A, Macías-Arribi M, Santos-García D. Síndrome de Pernas Inquietas. *Rev Neurologia* 2009; 48 (1): 33-36

Lavigne GJ, Montplaisier JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994; 17: 139-143

Lavoie S, Bilbao F, Haba-Rubio J, Ibanez V, Sforza E. Influence of sleep stage and wakefulness on spectral EEG activity and heart rate variations around periodic leg movements. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115: 2236- 2246

Lee JH, Parker KP, Ansari F, Bliwise DL. A secondary analysis of racial differences in PLMS and ferritin in hemodialysis patients. *Sleep Med* 2006; 7: 646-648

Leo-Chiong T. *Sleep Medicine – Essentials and review*. Oxford University Press 2008 EUA

Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Casetta I, Mollica G, Ferini-Strambi L, Granieri E. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology* 2004; 63: 1065-1069

Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482-492

Mancia G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *N England J Medicine* 1993; 328: 347-349

Mahowald MW. Assessment of periodic leg movements is not an essential component of an overnight sleep study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1340-1342

Malik M. (Chairman of Writing Committee of Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology): Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use, *Circulation* 1996; 93:1043-1065

Malik M, Bigger J, Camm A, Kleiger R, Malliani A, Moss A, Schwartz PJ. Heart rate variability – standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043 - 1065

Malik M., Camm A.J. (eds.): Heart Rate Variability. Armonk, N.Y. Futura Pub. Co. Inc., 1995

Manconi M., Govoni V., De Vito A., Tiberio Econumou N., Cesnik E., Mollica G., Granieri E. Pregnancy as risk factor for Restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 2004; 5:305-308

Martinez D, Lenz MC. Sleep-related Movements Disorders. *Sleep Science* 2008; 1:7-9

McLaren CE; Li KT, Gordeuk VR, Hasselblad V, McLaren GD. Relationship between transferring saturation and iron stores in the African American and US Caucasian population; analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Blood* 2001; 98: 2345-2351

Mercuro G, Podda A Pitzalis L, Zoneu S, Mascia M, Melis GB. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation autonomic control of heart men. *Am J Physiologic* 2000; 85 (6): 787-789

Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M, Gigli GL. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis theraphy. *Nephrol Dial Transplant*, 21: 184- 190; 2004

Mezick E, Matthews K, Hall M, Stroll JB, Buysse D, Kamarck T, Owens J, Reis S. Influence of race, and socioeconomic status on sleep: Pittsburg sleep score Project. *Psycho Med* 2008; 70: 410-416

Miligan SA, Chesson AL, Restless legs syndrome in the older adult: diagnosis and management. *Drugs Aging* 2002; 19:741-751

Migliaro R, Contreras P, Bech S, Etxagibel A, Castro M, Ricca R, Vicente R. Relative influence of age, resting heart rate and sedentary life style in short-term analysis of heart rate variability- *Braz Journal Medicine Biology Res* 2001; 34: 493-500

Montplaisir J, Aleen R, Walters A, Ferini- Strambi L.. Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements during Sleep. In *Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement during sleep. Principles and Practice on Sleep Medicine. Section 10: Neurologic Disorders.* 2005; 70: 839-852.

Montplaisir J, Boucher S, Poirer G Lavigne G, Lapierre O, Leeperance P. Clinical, polisomnography, and genetic characteristics of restless legs syndrome : a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997; 12: 61-65

Montplaisir J, Lorrain D, Godbout R. Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep: the primary role of dopaminergic mechanism. *Eur Neurol* 1991; 31: 41-43

Natarajan R. Review of periodic limb movements and restless legs syndrome. *Journal of Prostgraduate medicine.* 2010; 56 (2): 157-162

Neves VFC, Perpétuo NM, Sakabe NI, Catai AM, Gallo J, Silva de Sá MF, Martins LEB, Silva E. Análise dos índices espectrais de VFC em homens de meia idade e mulheres na menopausa. *Revista Brasileira de Fisioterapia.* 2006 ; 10 (4): 401-406

Nervous System, In: Malik M., Camm A.J. (eds.) *Heart Rate Variability*,.1995 Armonk, N.Y. Futura Pub. Co. Inc., pp 21-30

Nichols, DA, Allen, RP, Grauke, JH, Brown, JB, Rice, ML, Hyde, PR, Dement, WC, Kushida, CA.. Restless Legs syndrome symptoms in primary care: A prevalence study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2323- 2329

Nicolas A, Michaud M, Lavigne G, Montplaisir J. The influence of sex, age and sleep/wake on characteristics of periodic leg movements in Restless Legs Syndrome patients. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110: 1168-1174

Nogueira AC: Estudo das alterações da variabilidade cardíaca e troponina no paciente séptico [Tese]. São Paulo. Faculdade Medicina da Universidade de São Paulo, 2006

Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002; 53: 547-554

Otzenberger, H., Gronfier, C., Simon, C., Charloux, A., Ehrhart, J., Piquard, F., Brandenberger, Rama AN, Kushida CA. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Med Clin N Am* 2004; 88: 653-667

Paiva, T. Patologia do sono – uma perspectiva clínica. In: *Neurologia: Princípios, Diagnóstico e Tratamento*. José Ferro e José Pimentel. Edições Lidel, 2006

Paschoal MA, Volanti VM, Pires CS, Fernandes FC. Variabilidade da Frequência Cardíaca em diferentes faixas etárias. *Rev. Bras Fisioterapia* 2006 Vol 10; 4: 413-419

Partinen M, Hublin C. In *Presentation and Diagnosis. Principles and Practice on Sleep Medicine*. Section X: Epidemiology of Sleep Disorders. 2005.

Phillips B, young T, Finn L, Ashen K, Henning W, Purvis C. Epidemiology of Restless Legs Syndrome in adults. *Archive Intern Med*. 2000; 160: 2137-2141

Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S, Antoniadis A et al. Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes. *Journal of Applied Physiology* 1999; 86: 1081-1091

Purmpla F, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Internal Journal Cardiology* 2002; 84: 1-14

Ramaekers D, Ector , Aubert A, Rubens A, Van de Werf E. Heart Rate Variability and Heart Rate in Healthy volunteers – Is the female autonomic nervous system cardioprotective?. *European Heart Journal* 1998; 19: 1334-1341

Ravenswaaij-Arts, CMA, Kollée LAA, Hopman JCW, Stoelnic GBA, Geijin HP. Heart rate variability. *Annual Internal Medicine* 1993; 118:436-447

Raymond B, Cayton RM, Chappel MJ. Combined index of heart rate variability and oximetry in screening for the sleep apnea/hypopnea syndrome. *J. Sleep Res* 2003; 12:53-61

Rechtschaffen A., Kales A.: *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring*

Ribeiro TF, Azevedo GD, Crescêncio JC, Marães S, Papa V, Catai AM. Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34 (7): 455-460

Ribeiro F, Cunha A, Lourenço D, Marães S, Catai M, Gallo L, Silva E. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca em dois voluntários de meia-idade, um coronariopata e outro saudável - relato de caso". Rev. Soc. Cardiologia Estado de São Paulo 2000; 10 (1) (Supl 1).

Ribeiro M, Brum J, Ferrario C. Análise espectral da frequência cardíaca – conceitos básicos e aplicação clínica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 1992; 59:141-149

Reis F, Bastos G, Mesquita T, Romeu L, Nóbrega L. Disfunção parassimpática, variabilidade da frequência cardíaca e estimulação colinérgica após enfarto agudo do miocárdio, Arquivo Brasileiro de Cardiologia 1998; 70 (3)

Roque J. Variabilidade da Frequência Cardíaca – Tese da Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra. 2009

Santos B, Oliveira AS, Canhão C, Teixeira J, Dias AR, Pinto P, Bárbara C. Síndrome de Pernas Inquietas. Acta Med. Port. 2008; 21: 359- 366

Saletu B, Anderer P, Saletu M, Hauer C, Lindeck- Pozza L, Saletu-Zyhlarz G. EEG mapping, psychometric, and polysomnographic studies in restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) patients as compared with normal controls. Sleep Medicine 2002, 3; 35- 42

Sato N, Miyake S, Akatsu J, Kumashiro M. Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. Psychosomatic Medicine 1995, 57; 331-335

Scofield H, Roth T, Brake C. Periodic Limb Movements During Sleep: Population Prevalence, Clinical Correlates, and Racial Differences. Sleep, Vol 31; 9:1221-1227

Serrador J.M., Finlayson H.C., Hughson R.L. Physical activity is a major contributor to the ultra low frequency components of heart rate variability, Heart 1999; 82:e9.

Sforza E, Pichot V, Cervena K, Barthélemy JC, Roche F. Cardiac Variability and Heart – Rate increment as a marker of sleep fragmentation in patients with a sleep disorder: a preliminary study. Sleep 2007; 30 (1): 43 - 51

Sforza E, Pichot V, Barthélemy JC, Haba-Rubio J, Roche F. Cardiovascular variability during periodic legs movements: a spectral analysis approach. Clin Neurophysiology 2005; 116: 1096 - 1104

Sforza E, Jouy C, Ibanez V. Time course of arousal response during periodic leg movements in patients with periodic leg movements and restless legs syndrome. Clin Neurophysiol 2003; 114:1116-1124

Sforza E, Jouy C, Ibanez V. Time-dependent variation in cerebral and autonomic activity during PLMS in sleep: implications for arousal mechanisms. Clin Neurophysiological 2002;113:883-891

Siddiqui F, Strus J, Ming X, Lee I, Chokroverty S, Walters A. Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness. Clin Neurophysiological 2007; 118: 1923-1930

Silva Filho RC, Conti CF, Oliveira MM, Valbuza JS, Prado GF. Restless Legs Syndrome: Review and update. Rev Neurociencias 2009; 17 (3): 263-269

Simakajornboon N, Gozal D, Vlasic V, Mack C, Sharon D, Mcginley BM. Periodic limb movements in sleep and iron status in children. *Sleep* 2003; 26: 735-738

Singh JP, Larson MG, O'Donnel CJ, Evans JC, Levy D. Heritability of heart rate variability – The Farmingham heart study. *Circulation* 1999; 99: 2251-2254

Singh N, Mironov D, Armstrong P, Ross A, Langer A. Heart Rate Variability assessment early After Acute Myocardial Infarction: Pathophysiological and Prognostic Correlates - for the GUSTO ECG Substudy, *Circulation* 1996; Vol 93, 1388-1395.

Sinnreich R., Kark J.D., Friedlander Y., Sapoznikov D., Luria M.H. Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics, *Heart* 1998;80:156-162.

Siqueira-Batista R, Albuquerque AKAC, Antônio VE, Gomes AP, Quintas LEM. O sistema nervoso autónomo. *Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica* 2004; 30:206-212

Somers VK, Phil D, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM, Sympathetic – nerve activity during sleep in normal subjects. *New England Journal Medicine* 1993; 328: 303-307

Smith R, Veale D, Pépin JL, Lévy P. Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system. *Sleep Med Reviews*, 1998; 2: 69-92

Stamatakis KA, Kaplan GA Roberts RE. Short sleep duration across income, education and race/ethnic group: population prevalence and growing disparities during 34 years of follow-up. *An Epidemiology* 2007; 17: 948-955

Stein PK, Kleigen RE, Rotman JN. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *American Journal of Cardiology* 1997; 80:302 -305

Stefansson H, Rye DB, Ho G, Earley CJ. A genetic risk factors for periodic limb movements in sleep. *New Engl J. Med.* 2007; 357: 639-647

Stiasny K, Oertl WH, Trenkwalker C. Clinical Symptomatology and treatment of RLS and PLMD. *Sleep Med Rev.* 2002; 6(4): 253-265

Stepnowsky, C. & Trotter, K. In Section 2, Ch 7: Physiology of Normal Sleep- Sleep and Aging. In *Fundamentals of sleep Technology*, by Buttkov, Nick e Lee- Chiong, Teofilo. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.p. 40- 48

Sotelo, Carlos. In Section 4, Ch 18: Sleep Disorders - Restless Legs Syndrome, In *Fundamentals of sleep Technology*, by Buttkov, Nick e Lee- Chiong, Teofilo. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.p. 154-158

Sun ER, Chen CA, HO G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21: 371-377

Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC, Koh KK. Restless legs syndrome in an Asian population: a study in Singapore. *Mov. Disorders* 2001; 16:577- 579

Task force. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation.* 1996; 93: 1043-1065

Taylor AA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms Underlying Very-Low-Frequency RR-Interval Oscillations in Humans. *Circulation* 1998, 98: 547-555

Taylor AA. Autonomic control of cardiovascular function: clinical evaluation in health and disease. *Journal Clinic Pharmacology* 1994; 34: 363-374

Thorpy MJ. New paradigms in the treatment of restless legs syndrome. *Neurology* 2005, 64: 28 – 33 (12 supplement 3)

Tison F, Crochard A, Leger D, Bouee S, Lainey, El Hasnaoui A. Epidemiology of RLS in French adults: a nationwide survey: the INSTANT study. *Neurology* 2005; 65: 239-246

Trenkwalder C, Henning WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S. Circadian rhythm of PLM and sensory symptoms of RLS. *Mov. Disorder* 1999; 14: 102-110

Trenkwalder C, Walters AS, Hennig W. Periodic limb movements and restless legs syndrome. *Neurol Clinical* 1996; 14: 629-650

Vanoli E, Adamson PB, Ba-Lin, Pinna GD, Lazzara R, William OC. Heart Rate Variability during sleep stages – a comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1918-1922

Vaughn BV, Quint SR, Messenheimer JA, Robertson KR. Heart period variability in sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 94: 155-162

Walter LM, Foster AM, Patterson RR, Anderson V, Davey M, Nixon GM, Trinder J, Walker A, Horne R. Cardiovascular Variability during Periodic Legs Movements in sleep in Children. *Sleep* 2009; 32 (8): 1093-1099

Walters AS. Clinical Identification of the Simple Sleep – Related Movement Disorders. *Chest* 2007; 131:1260-1266

Walters AS. Review of receptor agonist and antagonist studies relevant to the opiate system in RSL. *Sleep Med* 2002; 3:301-304

Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, Muller J, Holl B, Saletu M. Rungger G, Gasperi A, Willeit J, Poewe W. Prevalence of movements Disorders in men and women aged 50-89 years (Brunneck Study Cohort): a population-based study. *Lancet Neurology* 2005; 4: 815-820

Wills T. "The London Practice of Physic – First Edition. Ed. 404 London Basset and Crooke

Winkelman J, Ferini-Strambi L. Genetics of Restless Legs Syndrome. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 179-183

Winkelman J, Fin L, Young T. Prevalence and correlates of RLS symptoms in the Wisconsin Sleep- Cohort. *Sleep Medicine* 2004 – 2006

Winkelman J. The evoked Heart Rate response to periodic leg movements of Sleep. *Sleep* 1999; 22 (5): 575-580

Wolk R, Kane T, Somens VK. Sleep and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiology* 2005; 30: 625-662

Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayen M. Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in other people. *CMAJ* 2007; 176(9):1299-1304

Yee B, Killick R, Wong K. Restless Legs Syndrome. *Aust Fam Physician* 2009; 38 (5): 296-300

Yung I., Zajdald., Thong T., Ellingson R., Beck V., Oken B. Effects nicotine on Heart rate variability Program n° 9235 [Abstract viewer]. Itinerary Planner Washington, DC: society for neuroscience, 2003. (online)

Zaza A, Lombardi F. Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from sinus node. *Cardiovascular Rev* 2001; 50: 434-442

Zucconi M et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movement in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Medicine* 2006; 7: 175-183

7- Anexos

Anexo 1 – Parecer da Comissão de Ética da FMUL

FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE LISBOA
Comissão de Ética



Exma Senhora
Dr.^a Patrícia Alexandra Ventura Correia
Rua João Pedro Tomas Pippa, n.º 5
3200-378 Vilarinho-Lousã

Assunto: Parecer da Comissão de Ética da FMUL

Data: 23 de Julho de 2009

A Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa na sua reunião do dia 22 de Julho de 2009 apreciou o projecto “Diferentes características no sono em pacientes com distúrbios dos movimentos dos membros no sono e síndrome de pernas inquietas: Alterações da variabilidade da frequência cardíaca e análise corporal “ submetido por V.^a Ex.^a. Foi dado parecer favorável à realização do estudo.

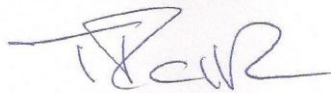
Com os nossos melhores cumprimentos,

Prof. Doutor João Lobo Antunes
Presidente da Comissão de Ética
da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Anexo 2 – Autorização da Orientadora – Professora Doutora Teresa Paiva

Eu abaixo-assinado, Professora Teresa Paiva, na qualidade de Responsável pelo Centro de Electroencefalografia e Neurofisiologia Clínica, local onde decorre o estudo com o título "Diferentes características do Sono em Pacientes com Distúrbio dos Movimentos dos Membros no Sono e Síndrome de Pernas Inquietas: Alterações da Variabilidade Cardíaca e Análise Espectral" no âmbito do Mestrado em Ciências do Sono (3ª Edição), do qual sou Orientadora, levado a cabo pela aluna Patrícia Alexandra Ventura Correia, declaro que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, autorizo a recolha dos dados necessários à realização do estudo, sendo respeitadas as recomendações constantes das Declarações de Helsínquia e de Tóquio, da Organização Mundial de Saúde e da Comunidade Europeia, no que se refere à experimentação que envolva seres humanos, bem como o constante DL nº 118/04 de 19 de Agosto, DR I Série.

Lisboa, 3 de Dezembro de 2008



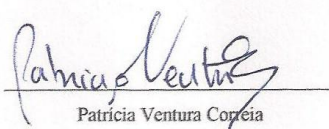
Anexo 3 – Carta de Apresentação do Projecto de Investigação ao Presidente do Conselho Científico da FML

Ex.mo Senhor

Presidente do Conselho Científico do FML

Patrícia Alexandra Ventura Correia, natural de Lousã, portadora do B.I nº 12062141, emitido em 17/04/2007 no Arquivo de Identificação de Coimbra, licenciada em Cardiopneumologia, tendo concluído a parte curricular do Curso Especialização Conducente ao grau mestre em Ciências do Sono (3ª Edição) com a média final de 16 (dezassex) valores, realizada na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, vem, de acordo com a legislação em vigor, apresentar o projecto de investigação que conduzirá à sua dissertação Original intitulada **Diferentes características no sono em pacientes com Distúrbio dos Movimentos dos Membros no Sono e Síndrome de Pernas Inquietas: Alterações da Variabilidade Cardíaca e a sua Análise Espectral**, a ser orientada pela Prof. Doutora Teresa Paiva, solicitando que a mesma seja apresentada na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Coimbra, 14 de Janeiro de 2008



Patrícia Ventura Correia