



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

DEBORAH MOREIRA RANGEL

ALTERAÇÕES DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE NIEMANN-PICK
TIPO C

FORTALEZA-CEARÁ

2018

DEBORAH MOREIRA RANGEL

ALTERAÇÕES DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE NIEMANN-PICK
TIPO C

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Braga Neto.

FORTALEZA-CEARÁ

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- R154a Rangel, Deborah Moreira.
Alterações do sono em pacientes com doença de niemann-pick tipo C / Deborah Moreira Rangel. – 2018.
158 f. : il.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2018.
Orientação: Prof. Dr. Pedro Braga Neto. .
1. Niemann-Pick tipo C. 2. Narcolepsia. 3. Alterações do sono. 4. Cataplexia.
Polissonografia. I. Título.

CDD 610

DEBORAH MOREIRA RANGEL

ALTERAÇÕES DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE NIEMANN-PICK
TIPO C

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Braga Neto.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Braga Neto (Orientador)
Universidade Federal de Ceará (UFC)

Prof. Dr. Manoel Alves Sobreira Neto
Universidade Federal de Ceará (UFC)

Prof. Dr. Alan Luiz Eckeli
Universidade São Paulo de Ribeirão Preto (HCRP)

Prof.^a Dra. Veralice Meirelles Sales de Bruin
Universidade Federal de Ceará (UFC)

A Deus.

Ao meu marido e família pelo
estímulo e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Pedro Braga Neto e Prof. Dr. Manoel Alves Sobreira Neto, pela excelente orientação. Agradeço a paciência, apoio e parceria deles. Em especial ao Prof. Dr. Pedro Braga que desde a minha residência estimula meu interesse pela vida acadêmica e que, antes de tudo, mostrou-se sempre como um amigo.

Aos professores participantes da Banca examinadora Prof. Dr. Alan Luiz Eckeli e Prof.^a. Dra. Veralice Meirelles Sales de Bruin pelo tempo e pelas valiosas colaborações e sugestões.

Aos pacientes entrevistados, pelo tempo concedido nas entrevistas e na realização dos exames.

Aos colegas da turma de mestrado, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

Aos funcionários da pós-graduação e todos os professores pelos quais eu passei nesse percurso.

“O único lugar onde o sucesso vem antes do trabalho é no dicionário”

(Albert Einstein)

RESUMO

INTRODUÇÃO: a doença de Niemann-Pick tipo C (NPC) é uma doença rara, de herança autossômica recessiva. A apresentação clínica é heterogênea com formas clínicas variando de neonatal a início no adulto. **OBJETIVOS:** o objetivo desse estudo foi realizar a caracterização clínica e polissonográfica das alterações do sono em pacientes com NPC. **MÉTODOS:** foram avaliados 8 pacientes consecutivos com confirmação molecular de NPC acompanhados no Hospital Geral de Fortaleza, sendo um em acompanhamento domiciliar. Todos os pacientes passaram por avaliação neurológica completa e do sono. A *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) e *NPC Disability scale* foram usadas para quantificar a ataxia e a gravidade da doença respectivamente. As escalas *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), *Epworth sleepiness scale* (ESS), *Brazilian Portuguese version of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire* (RBDSQ-BR), *International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale* (IRLSRS), e a versão Brasileira da *Morningness–Eveningness Questionnaire* (MEQ) de Horne e Östberg foram utilizadas para avaliar distúrbios do sono. Todos os pacientes foram convidados a realizar polissonografia seguida de teste de múltiplas latências. **RESULTADOS:** quatro participantes realizaram polissonografia seguido de estudo de múltiplas latências. Todos os oito pacientes apresentavam distúrbios do sono. Insônia crônica e apneia obstrutiva do sono (OSA) foram as doenças mais encontradas, ambas com frequência de 62,5% s. Dois pacientes apresentaram síndrome de pernas inquietas/ Doença de Willis-Ekbom (WED) (25%) e dois pacientes apresentavam transtorno comportamental do sono REM provável (25%). Todos os pacientes que fizeram polissonografia tinham sono reduzido e/ou desorganizado, além de diminuição na eficiência do sono, tempo total de sono e quantidade de sono REM. **CONCLUSÕES:** foi observado uma alta frequência de transtornos do sono nessa população, em especial a OSA, insônia crônica e WED.

Palavras-chave: Niemann-Pick tipo C. Alterações do sono. Sono. Narcolepsia. Cataplexia. Polissonografia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: niemann-Pick type C (NPC) is a rare lysosomal storage disease with a recessive pattern of inheritance. Clinical presentation is extremely heterogeneous with illness ranging from neonatal form to adult-onset neurodegenerative form. **OBJECTIVE:** this study aimed to perform clinical evaluation and polysomnography of sleep disorders in a cohort of Niemann-Pick type C (NPC) patients. **METHODS:** we evaluated eight consecutive patients with molecular confirmation of NPC followed at Hospital Geral de Fortaleza and home care. Patients underwent to a comprehensive neurological and sleep evaluation. Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) and the NPC Disability scale were used to quantify ataxia and disease severity. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth sleepiness scale (ESS), Brazilian Portuguese version of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ-BR), International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale (IRLSRS), and Brazilian Portuguese version of the Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) of Horne and Östberg were used to evaluate sleep disorders. All patients were invited to perform polysomnography followed by a multiple sleep latency test. **RESULTS:** four participants performed polysomnography followed by a multiple sleep latency test. All eight patients had sleep disorders. Chronic insomnia and Obstructive Sleep Apnea were the most frequent sleep disorders (62.5%). Two patients were diagnosed with Restless Legs Syndrome (25%) and two with probable REM sleep behavior disorder (RBD) (25%). All the patients who did polysomnography had reduced and/or disorganized sleep, besides reduction on efficiency, total time and REM sleep. **CONCLUSION:** it was found a highly frequency of sleep disturbances in this population, especially OSA, chronic insomnia and WED.

Keywords: Niemann-Pick type C. Sleep alterations. Sleep. Narcolepsy. Cataplexy. Polysomnography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Formas da doença de acordo com a idade de início	18
Figura 2 -	Ilustração mostrando possíveis tráfegos lipídicos que podem estar afetados na doença	19
Figura 3 –	Defeitos no tráfego de lipídios da doença Niemann pick tipo C.....	19
Figura 4 -	Acúmulo de gangliosídeos GM2 e GM3 na doença Niemann Pick tipo C	21
Figura 5 -	Projeções tridimensionais das alterações do volume da substância cinzenta em pacientes com Niemann pick tipo C ..	22
Figura 6 -	Manifestações clínicas do Niemann pick tipo C em relação a todas as idades	25
Figura 7 -	Novo índice de suspeição para pacientes acima de 4 anos	27
Figura 8 -	Algoritmo revisado das Diretrizes de consenso clínico para doença de Niemann-Pick tipo C (2018).....	30
Figura 9 -	Mecanismo de ação do Miglustat	32
Figura 10 -	Polissonografia de noite inteira com os estágios do sono.....	35
Figura 11 -	Modelos neuronais múltiplos para mecanismos intrínsecos do ciclo sono-vigília.....	38
Figura 12 -	O sistema da orexina/hipocretina	43
Figura 13 -	Fluxo de investigação do sono nos pacientes com NPC.....	50
Gráfico 1 -	Frequência das maiores desordens nos pacientes com Niemann-Pick tipo C de acordo com a Terceira classificação internacional de doenças do sono no Hospital Geral de Fortaleza (n = 8).....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Áreas cerebrais acometidas na Niemann Pick tipo C de acordo com estudos prévios de neuropatologia/neuro imagem.....	22
Tabela 2 - Achados clínicos e globais de oito pacientes com Niemann-Pick tipo C acompanhados no Hospital Geral de Fortaleza durante o período de janeiro de 2017 a junho de 2018.....	61
Tabela 3 - Dados sócio demográficos e clínicos dos pacientes com Niemann Pick tipo C acompanhados no Hospital Geral de Fortaleza durante o período de janeiro de 2017 a junho de 2018	62
Tabela 4 - Características do sono em oito pacientes com Niemann Pick tipo C acompanhados no Hospital Geral de Fortaleza durante o período de janeiro de 2017 a junho de 2018.....	65
Tabela 5 - Achados da polissonografia e do teste de múltiplas latências em quatro pacientes com Niemann Pick tipo C acompanhados no Hospital Geral de Fortaleza durante o período de janeiro de 2017 a junho de 2018.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASM	Associação Americana de medicina do sono
AOS	Apneia obstrutiva do sono
CGH	Hibridização genômica comparativa
C-triol	Colestano-3 β ,5 α ,6 β -triol
CPAP	Pressão positiva contínua em vias aéreas
DDL	Doenças de depósito lisossomal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DTI	Tratos no difusor de imagens
EEG	Eletroencefalograma
EFM	Mioclonia fragmentar excessiva
EMG	Eletromiografia
EOG	Eletro-oculograma
ESS	Escala de sonolência diurna de Epworth; <i>Epworth sleepiness scale</i>
GC/MS	Cromatografia de massa acoplada a espectrometria gasosa
HCRT-1	Hipocretina 1
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
ICSD3 do Sono	3ed Classificação Internacional de Distúrbios do Sono
IMC	Índice de massa corporal
IRLSRS	Escala internacional de síndrome das pernas inquieta; <i>International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale</i>
LC-MS/MS	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LDL	Lipoproteína de densidade baixa
LPDS	Deficiência de lipoproteína sérica
Lyso	SM-509 Lisosfingomielina-509
MEEM	Mini exame do estado mental

MEQ	Versão brasileira do questionário de cronotipo; <i>Brazilian Portuguese version of the Morningness–Eveningness Questionnaire</i>
MLPA	Amplificação de sonda de ligação dependente multiplex
MRI	Ressonância de crânio
MSLT	Teste de múltiplas latências
NGS	Sequenciamento da próxima geração
NSQ	Núcleo supraquiasmático
NPC	Niemann Pick tipo C; <i>Niemann-Pick type C</i>
NPCDS	NPC Disability scale
OSA	Apneia obstrutiva do sono
PLMi	Índice de movimento periódico dos membros
PSG	Polissonografia
PSQI	Escala de qualidade do sono de Pittsburgh; <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
RBDSQ-BR	Versão brasileira do questionário de rastreio de transtorno comportamental do sono REM; <i>Brazilian Portuguese version of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire</i>
IDR	Índice de distúrbios respiratórios
SARA	Escala de avaliação e graduação de ataxia; <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i>
SNC	Sistema nervoso central
SOREMs	Episódios de sono REM nos primeiros 15 minutos do sono
SPI	Síndrome de pernas inquietas
SWS	Sono de ondas lentas
TCAR	Tomografia computadorizada de alta resolução
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCSREM	Transtorno comportamental do sono REM
USG	Ultrassonografia
VBM	Morfometria baseada no voxel de imagens T1

VSGP	Paralisia vertical supranuclear do olhar
WASO	Tempo acordado após início do sono
7-KC	7-cetocolesterol

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	DOENÇA DE NIEMANN PICK TIPO C.....	16
1.2	GENÉTICA.....	16
1.3	EPIDEMIOLOGIA.....	17
1.4	BIOQUÍMICA E FISIOPATOLOGIA.....	18
1.5	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	23
1.6	DIAGNÓSTICO.....	28
1.7	TRATAMENTO.....	30
1.8	EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO.....	32
1.9	FISIOLOGIA DO SONO.....	34
1.10	SONO E COGNIÇÃO.....	35
1.11	RELAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA DAS DOENÇAS DO SONO.....	36
1.12	ALTERAÇÕES DO SONO NA DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C.....	40
1.13	JUSTIFICATIVA.....	44
1.14	PERGUNTAS DE PARTIDA.....	45
1.15	HIPÓTESES	45
2	OBJETIVOS	46
2.1	GERAL.....	46
2.2	ESPECÍFICOS.....	46
3	METODOLOGIA	47
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	47
3.2	LOCAL DA PESQUISA.....	47
3.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	47
3.4	COLETA DE DADOS.....	47
3.4.1	Avaliação clínica	47
3.4.2	Avaliação do sono	48
3.4.3	Polissonografia	50
3.5	ANÁLISE DO DADOS.....	51
3.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	51
4	RESULTADOS	53

4.1	DESCRIÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES.....	5
4.2	ACHADOS CLÍNICOS E DO SONO.....	60
5	DISCUSSÃO.....	68
6	CONCLUSÕES	74
	REFERÊNCIAS.....	75
	APÊNDICES.....	83
	APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE DADOS.....	84
	APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	87
	APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO APÓS REALIZAÇÃO DA POLISSONOGRAMA.....	94
	ANEXOS.....	95
	ANEXO A - ÍNDICE DE SUSPEIÇÃO DE NPC.....	96
	ANEXO B - ESCALA PARA AVALIAÇÃO E GRADUAÇÃO DE ATAXIA (SARA).....	97
	ANEXO C – DISABILITY SCALE.....	102
	ANEXO D - ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO.....	103
	ANEXO E - ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS-BR).....	110
	ANEXO F - QUESTIONÁRIO DE TRIAGEM DE TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM.....	112
	ANEXO G - ESCALA INTERNACIONAL DE GRADUAÇÃO DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS.....	113
	ANEXO H - QUESTIONÁRIO DE MATUTINIDADE-VESPERTINIDADE.....	116
	ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	124
	ANEXO J - TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO.....	128
	ANEXO K – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	130
	ANEXO L - PRODUTOS DESENVOLVIDOS NO DECORRER DA DISSERTAÇÃO.....	132

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA DE NIEMANN PICK TIPO C

A doença de Niemann-Pick tipo C (NPC) é um transtorno desordem genético autossômico recessivo associado ao depósito lisossomal de esfingolipídios. A doença relaciona-se a uma mutação no gene NPC1, localizado no cromossomo 18q11-q12, ou no gene NPC2, localizado no cromossomo 14q24.3 (ZAROWSKI et al., 2011).

A NPC foi descrita inicialmente há mais de 100 anos por Albert Niemann como uma doença infantil com hepatoesplenomegalia e neurodegeneração (PATTERSON et al, 2001). No início da década de 90, Carstea et al. (1993) identificaram, através de marcadores polimórficos amplificados por reação de cadeia de polimerase, regiões referentes ao braço curto do cromossomo 18 que abrigam o gene relacionado a doença de Niemann-Pick tipo C, denominado de gene NPC. Porém, não conseguiram localizar com exatidão a sua real localização.

A mutação no gene NPC 1, é a mais comum, estando presente em quase 95% dos pacientes acometidos. A mutação no gene NPC2, por sua vez, é bem mais rara e acontece apenas em cerca de 4% dos casos. As mutações tanto no gene NPC1 e como no NPC2 levam, respectivamente, a alterações na decodificação de proteínas que compõem a membrana endossomal larga e proteínas lisossomais solúveis, levando a uma incapacidade de processar o colesterol. Essas mutações podem levar ao acúmulo de colesterol não esterificado, o qual se acumula em endossomos e se transforma, posteriormente, em lisossomos (WALTERFANG et al., 2013). Levam, ainda, à grave neurodegeneração e disfunção hepática (KWON et al., 2009; VANIER et al, 2010; VANCE e KARTEN; 2014).

1.2 GENÉTICA

O gene NPC 1 ocupa 55.1kb, inclui 25 exons e codifica a proteína NPC1 domínio membrana 13, que consiste em 1,278 aminoácidos e é primeiramente localizada nos endossomos. Atualmente, quase 60 polimorfismos e mais de 300 mutações causadoras de doença foram identificadas no NPC1, destes 70% são

variantes patogênicas tipo *missense* que afetam o domínio luminal rico em cisteína e levam a apresentações clínicas variáveis. Estas podem ser ainda do tipo nonsense mais frequentemente, e, em menor escala, deleções genômicas e mutações intrônicas profundas. O gene NPC 2 já foi descrito com mais de 22 mutações causadoras de doença. O vasto número de pacientes com componentes heterozigotos dificulta aos pesquisadores a determinação de uma correlação genótipo-fenótipo (CERVERA-GAVIRIA et al., 2016; VANIER et al, 2016).

1.3 EPIDEMIOLOGIA

A incidência da doença em estudos de centros nacionais retrospectivos da Austrália, Países Baixos, Inglaterra, Portugal, República Tcheca, França e Emirados Unidos da Arábia varia entre 0,25 a 2,2 por 100.000 nascidos vivos (GEBERHIWOT et al, 2018). Acredita-se que regiões em que relações consanguíneas sejam comuns (mais de 34% dos casamentos em alguma região) tendem a apresentar uma maior prevalência de doenças autossômicas recessivas, incluindo NPC, como visto em estudo realizado no Ceará (RANGEL et al, 2018). Contudo, algumas mutações aparentam localizar-se em regiões específicas, independente da consanguinidade, como nas Ilhas Gregas, no Rio Grande Valley no Colorado e Nova Escócia (HENDRIKSZ et al, 2017).

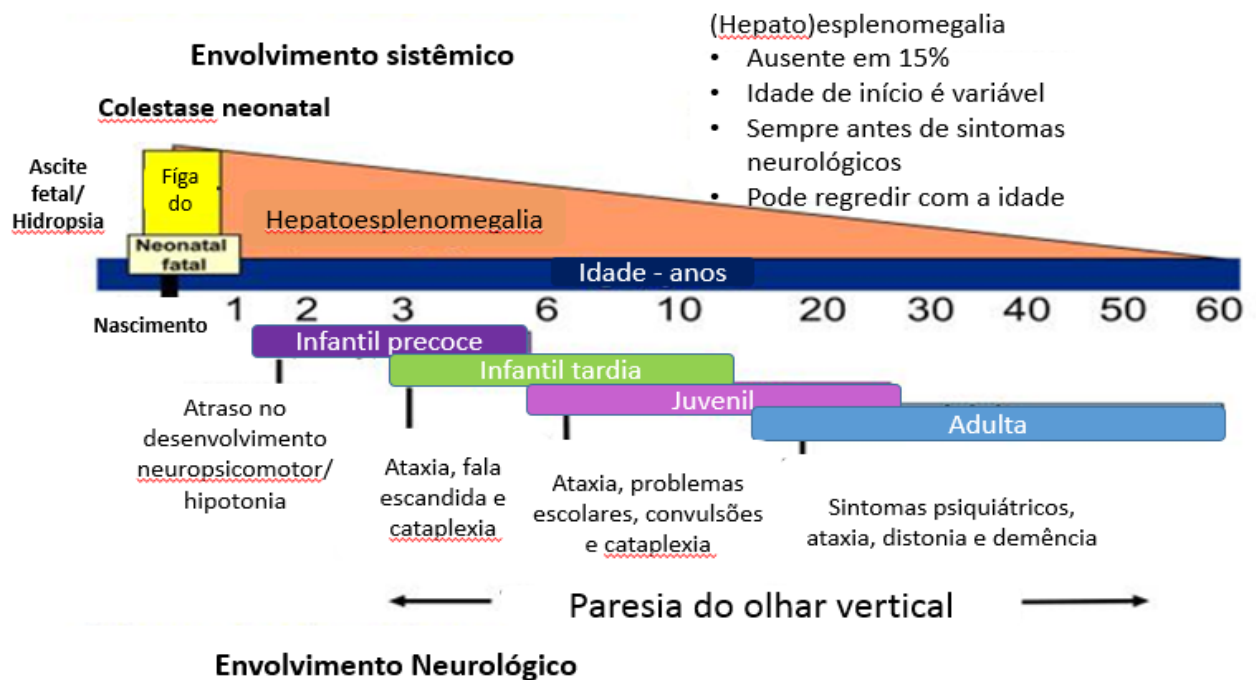
Infelizmente, apesar de ser uma doença pan-étnica, a incidência brasileira permanece desconhecida. A prevalência entre os sexos é a mesma. Acredita-se ainda que estas incidências seriam subestimadas devido à clínica variável dos pacientes e diferente idade de início (PATTERSON et al, 2012).

Estudos apontam que a forma adolescente e adulta compreende cerca dos 20% dos casos de NPC (PATTERSON et al, 2012). Contudo, uma revisão recente de pacientes de início adulto e adolescente sugere que esta forma seja bem mais prevalente que 1:100.000, a média da incidência clássica. Foi relatada uma prevalência de 1:19.000-36.000, baseados em dados de sequenciamento de exoma (WASSIF et al, 2015).

Em 2009, foram publicadas as diretrizes para abordagem da NPC. A doença foi então classificada de acordo com a idade de início dos sintomas. A classificação é constituída por 5 classes de acordo com início da sintomatologia:

pré/perinatal, com início antes dos 3 meses de idade; infantil precoce, com início entre 3 meses e 2 anos de idade; infantil tardio, com início entre 2 e 6 anos de idade; juvenil, com início entre 6 e 15 anos de idade; adolescente e adulto, com início após os 15 anos de idade (THE NP-C GUIDELINES WORKING GROUP, 2009) (Figura 1).

Figura 1 – Formas da doença de acordo com a idade de início da doença Niemann Pick tipo C.



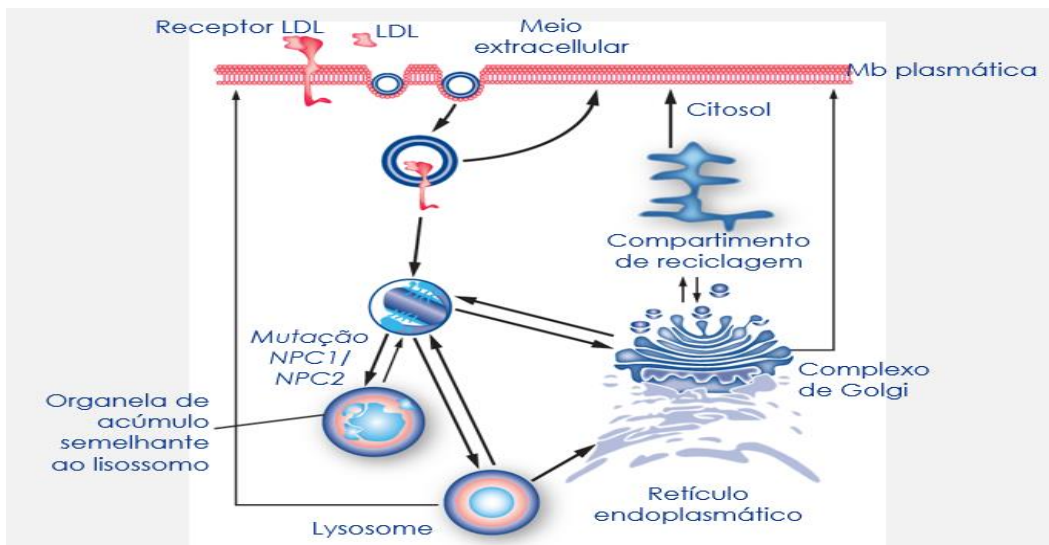
Fonte: VANIER et al, 2010

1.4 BIOQUÍMICA E FISIOPATOLOGIA

A NPC caracteriza-se por acúmulo lisossômico intenso de colesterol não esterificado em muitos tecidos, bem como armazenamento lisossomal de esfingolipídios em alguns tecidos tais como fígado e cérebro. O mecanismo proposto para o acúmulo dos lipídeos relaciona-se a alterações no tráfego de lipídeos. (ELLEDER et al, 1989; VANIER et al, 1999) (Figuras 2 e 3). Os genes NPC1/2, por sua vez, codificam uma pequena proteína lisossomal solúvel envolvida na ligação ao colesterol. Ambos os genes têm padrões bioquímicos idênticos, sugerindo que as

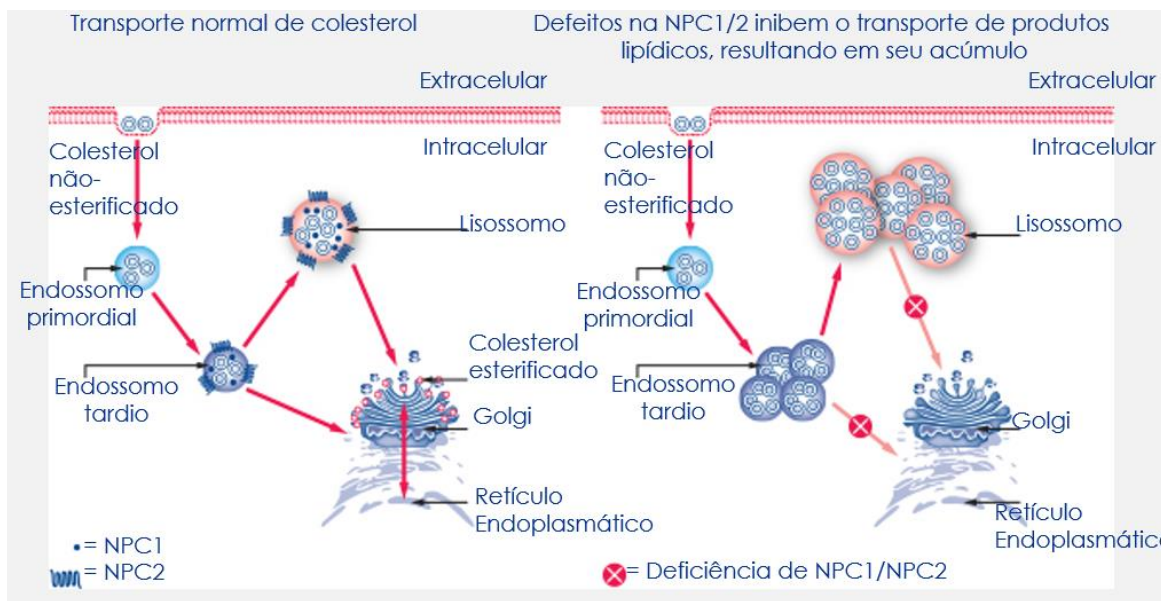
duas proteínas funcionam juntas no transporte celular de colesterol e glicolípídeos. Elas trabalham em conjunto para facilitar o transporte intracelular de lipídios do lisossoma para outros locais celulares. Suas funções e relações precisas permanecem obscuras e ainda são objeto de intensa investigação.

Figura 2 - Ilustração mostrando possíveis tráfegos lipídicos que podem estar afetados na doença



Fonte: BENUSSI et al, 2018

Figura 3 - Defeitos no tráfego de lipídios da doença Niemann pick tipo C



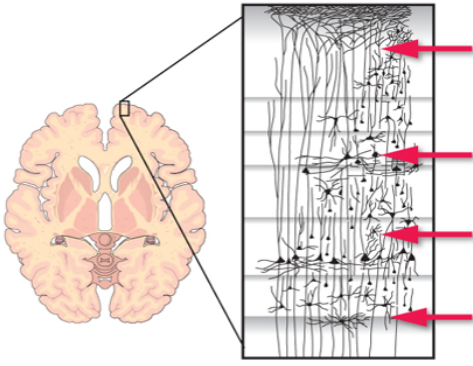
Fonte: WALTERFANG e VELAKOULIS, 2010

Entre 1982 e 1995, foi realizada uma investigação laboratorial de 10.000 pacientes de várias regiões do Brasil e de outros países da América Latina com sinais e sintomas de erros inatos do metabolismo através da dosagem dos níveis séricos de vários metabólitos, dentre os quais podemos citar aminoácidos, açúcares, glucosaminoglicanas e oligossacarídeos. Este estudo demonstrou que, dentre 9.901 pessoas analisadas, 647 indivíduos, aproximadamente 6,5% dos pacientes, apresentavam doenças de depósito lisossomais (DDL). Dentre os 647 casos, 3 pacientes com NPC foram diagnosticados, o que corresponde a cerca de 0,5% daqueles com DDL (COELHO et al., 1997).

As DDL constituem um grande grupo de doenças metabólicas hereditárias que envolvem tipicamente o sistema nervoso central (FULLER et al., 2006; PLATT et al., 2012). Defeitos em hidrolases ácidas, proteínas da membrana lisossomal ou proteínas lisossômicas solúveis não enzimáticas são a base da maioria das DDL, muitas vezes resultando no acúmulo de macromoléculas parcialmente metabolizadas dentro das organelas do sistema endossomal-lisossomal (FUTERMAN e VAN MEER, 2004; SAFTIG e KLUMPERMAN, 2009).

Na NPC, a característica patofisiológica central é a existência de células espumosas armazenadas em órgãos viscerais e o acúmulo de materiais lipídicos como GM2 e GM3 nos neurônios e células da glia do sistema nervoso. Neurônios corticais, especialmente grandes neurônios piramidais nas camadas corticais profundas, grandes neurônios nos gânglios da base e tálamo, mostram citoplasma distendido (ANZIL et al., 1973; ELLEDER et al., 1985; VANIER et al, 2010) (Figura 4).

Figura 4 - Acúmulo de gangliosídeos GM2 e GM3 na doença Niemann Pick tipo C.



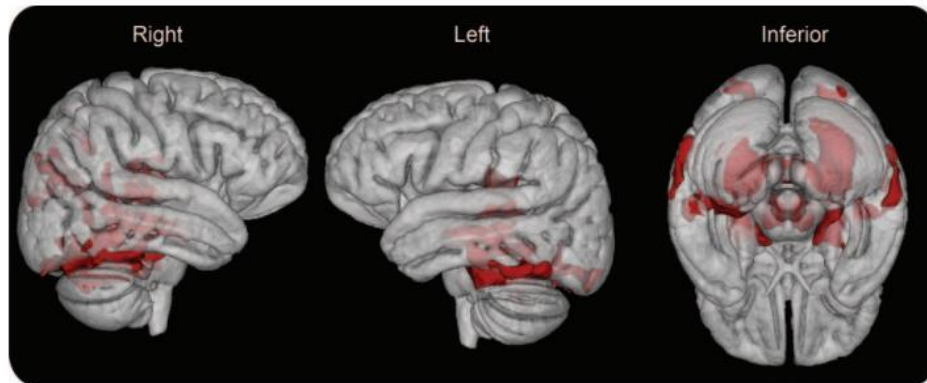
	GM3		GM2	
	Normal	NP-C	Normal	NP-C
Camada piramidal	-	++++	+	++
Camada granular pequena e média interna	-	+++		
Camada de grandes células piramidais e camada polimórfica profunda			+	++++
Substância branca	-	-	+	++

Fonte: VANIER et al, 2010

Em relação a neuroimagem, estudos baseados em ressonância e em morfometria baseada em voxel mostraram alteração de volume importante em hipocampus bilaterais, tálamo, cerebelo, ínsula além de outras pequenas áreas do córtex íferoposterior (WALTERFANG et al, 2010) (Figura 5). Da mesma forma, um estudo de neuroimagem com quantificação da atrofia cerebral via ressonância foram descritas alterações em diversas áreas incluindo hipocampo, núcleo caudado, putâmen, tálamo, cerebelo, colículo superior e neocórtex (TOTENHAGEN et al, 2017).

Outro estudo baseado em ressonância, utilizando um grupo controle, também relatou alteração importante em hipocampus bilaterais, tálamo, cerebelo superior, ínsula além de outras pequenas áreas do córtex íferoposterior (WALTERFANG et al, 2010). Na tabela 1, vê-se um apanhado de estudos em relação a alterações de neuroimagem e neuropatologia no NPC (Tabela 1).

Figura 5 - Projeções tridimensionais das alterações do volume da substância cinzenta em pacientes com Niemann pick tipo C



Results of FSL-VBM voxel-wise analysis represented in 3 dimensions on the MNI152 2-mm template. Left and right views show changes in inferior temporal gyrus and insular/planum temporale region, and inferior view shows changes in superior cerebellar and medial temporal regions.

Fonte: WALTERFANG et al, 2010

Tabela 1 – Estudos prévios de neuropatologia ou neuroimagem de áreas cerebrais acometidas em pacientes com Niemann Pick tipo C.

Áreas acometidas	Estudo	Forma de relato
Tálamo, cerebelo, hipocampo e estriado	Bowman et al, 2015	MRI 9NPC adultos/17 controles
Hipocampos bilaterais, tálamo, cerebelo superior, ínsula além de outras pequenas áreas do córtex íferoposterior	Walterfang et al, 2010	TBSS e VBM 6NPC adultos/18 controles
Hipocampos, caudado, putâmen, tálamo, cerebelo, colículo superior e neocórtex	Totenhagen et al, 2017	MRI 7T 11 ratos NPC/9controles (fase inicial e final da doença)
Atrofia córtex cingulado e cerebelo. Evidência de atrofia em córtex cerebral, hipocampo, amígdala, várias áreas profundas do telencéfalo, núcleos do tronco cerebral e medula espinhal	Dardis et al, 2016	Evidência Neuropatológica 4NPC humanos/4 controles e ratos NPC
Atrofia de lobos frontal, temporal, cerebelar, tronco cerebral e medula espinhal.	Chiba et al, 2014	Evidência Neuropatológica de 1NPC adulto

NPC – niemann pick tipo c; MRI – ressonância de crânio; VBM – morfometria baseada no voxel de imagens T1;

DTI – Estatística baseada em tratos no difusor de imagens

Fonte: elaborado pela autora

A análise, em Melbourne, de 10 pacientes adultos com NPC, demonstrou que tanto a massa cinzenta como a branca do cerebelo reduzem de tamanho precocemente no curso da doença e que isso não se relaciona com a gravidade e duração dos sintomas, mas se relaciona com os prejuízos nos movimentos oculares sacádicos e com o grau de ataxia. Essa redução precoce aponta tal fato como um possível marcador nos estágios iniciais da doença (WALTERFANG et al., 2013).

Sob o ponto de vista patológico, a doença apresenta distrofia neuroaxonal, que é a presença de esferoides axonais ao longo do neuroeixo, em particular, no tálamo, núcleo denteado, e núcleos do mesencéfalo, incluindo a substância nigra. O cerebelo é variavelmente afetado por este processo, as células de Purkinje e as células granulares são perdidas e substituídas por densa gliose fibrilar (HAZER et al., 1978).

1.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas da NPC podem ser distribuídos em três categorias: visceral, neurológico e psiquiátrico, normalmente havendo uma combinação entre estas. No geral, elas incluem, mas não se limitam a icterícia colestática neonatal, hepatoesplenomegalia, paralisia supranuclear do olhar vertical, cataplexia gelástica, ataxia, disfagia, distonia, declínio cognitivo e psicose (VANIER et al, 2016).

Os sintomas viscerais têm início, comumente, antes dos neurológicos, especialmente na população de pacientes pediátricos. A hepatoesplenomegalia e esplenomegalia são comuns nesses pacientes, sendo o último mais comum. Em diversos casos, são subdiagnosticados ou porque a ultrassonografia abdominal não foi realizada ou porque a visceromegalia passou despercebida pelo ultrassom, visto ser um exame é operador-dependente (PATTERSON et al., 2010).

Dentre os sintomas neurológicos, a paralisia vertical supranuclear do olhar (VSGP) é uma manifestação clínica chave em pacientes com NPC, sendo o sintoma neurológico mais comum do NPC, presente em praticamente todos os pacientes. No entanto, muitas vezes não é detectado. A VSGP é mais comumente encontrada em

pacientes tardios infantis, juvenis e adultos, e menos frequentemente nos casos de início mais jovem. Diferentes estudos relataram VSQP em 65% a 90% dos pacientes com NPC, podendo apresentar ainda maior frequência em pacientes adultos. Em pacientes com NPC, a VSQP caracteriza-se pela incapacidade do paciente de direcionar os olhos para cima ou para baixo, clinicamente manifestando-se como um piscar os olhos e empurrar da cabeça. Isso pode ser explicado em parte pelo aumento da latência na iniciação dos movimentos sacádicos verticais, com desaceleração gradual e eventual perda da velocidade sacádica (PATTERSON et al, 2007; PATTERSON et al, 2012).

O declínio da função cognitiva relacionada ao lobo frontal é frequente em muitos pacientes, levando a perdas da função executiva, podendo progredir, em estágios mais avançados, até mesmo, para um quadro de demência franca (PATTERSON et al., 2010). Em estudo com teste neuropsicológico em 21 pacientes adultos com NPC, 90% tinham alteração em um ou mais domínios da cognição. Os domínios mais afetados foram atenção e função executiva. Eficiência cognitiva global, linguagem e apraxia estavam alterados em 75% dos pacientes enquanto que memória episódica estava preservada em mais da metade dos pacientes (HEITZ et al, 2017).

A NPC é uma das poucas condições neurológicas onde a cataplexia típica pode ser relatada. A cataplexia designa uma atonia muscular súbita que pode provocar até a queda do paciente, que fica consciente, mas incapaz de falar ou de se mexer. Um dos tipos de cataplexia é aquele deflagrado por emoções, como o riso, chamado de cataplexia gelástica, forma a qual aparece na NPC (KANDT et al., 1982; BOOR et al., 1997).

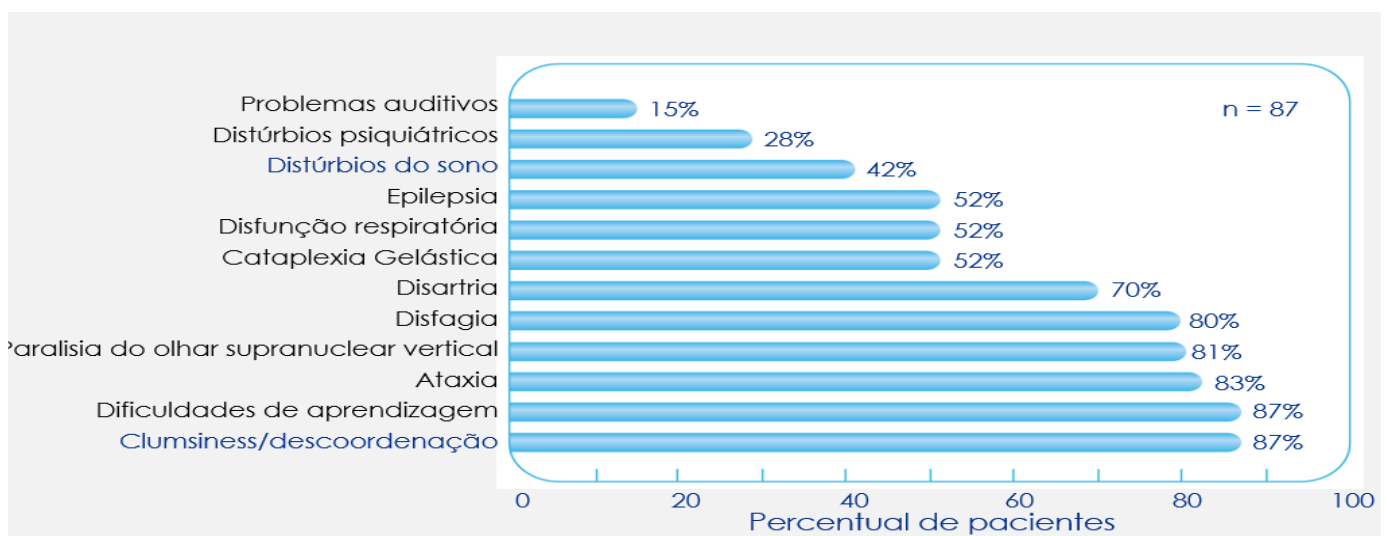
Em uma revisão sistemática dos casos de narcolepsia de início precoce, Challamel et al. (1994) apresentou esta associação em 12 de 20 casos de pacientes com narcolepsia sintomática. Vanier (1983) relatou ataques catapléxicos em mais de 10% dos casos de NPC. Histórias de quedas súbitas sem perda de consciência ou perda de postura associada a estímulos emocionais (por exemplo, rir) devem levantar a suspeita de cataplexia gelástica. Essas quedas devido à cataplexia podem ser muitas vezes mal interpretadas como sendo secundárias a ataxia cerebelar (SEDEL et al., 2007; PATTERSON et al., 2012). Embora a cataplexia seja um evento relativamente raro, é um forte preditor de NPC quando ocorre em combinação com outras manifestações, tais como paralisia supranuclear vertical do olhar. A cataplexia

gelástica não se associa com perda ou alteração da consciência (PATTERSON et al., 2012).

Os sintomas psiquiátricos podem ser inespecíficos e incluir transtornos do humor, transtornos psicóticos, estados de agitação ou hiperatividade, distúrbios do sono, dentre outros. Esses sintomas indicam um comprometimento orgânico, como a NPC, particularmente quando associados a outros sintomas mais específicos da patologia em questão, como uma perda cognitiva ou um estado de catatonia. Sintomas psiquiátricos de NPC geralmente estão presentes nas formas de início na adolescência ou na idade adulta (THE NP-C GUIDELINES WORKING GROUP, 2009). Os sintomas psiquiátricos e neurológicos que despertam maior suspeita para NPC são: demência, declínio cognitivo pré-senil, paresia vertical do olhar conjugado e cataplexia gelástica (WIJBURG et al., 2012).

Um estudo revisou 110 casos já descritos de NPC e relatou a prevalência dos principais sintomas. A visceromegalia, a regressão psicomotora e a ataxia foram os sintomas mais prevalentes, presentes, respectivamente, em 91%, 89% e 78% dos casos. Os menos prevalentes foram disfunção oro-motora, sinais extrapiramidais e hipotonia com prevalências de 33%, 25%, e 8% respectivamente (VAN DE VLASAKKER et al., 1994) (Figura 6).

Figura 6 - Manifestações clínicas do Niemann pick tipo C em relação a todas as idades



A heterogeneidade clínica dos pacientes com NPC faz com que os mesmos possam ser primeiramente avaliados por médicos de outras especialidades. Assim, foi desenvolvida a ferramenta de rastreio do índice de suspeição de NPC para ajudar na identificação da doença. Tal ferramenta divide-se em duas: para pacientes menores e para os maiores de quatro anos de idade. O programa gera um escore de predição baseado na presença de manifestações específicas e história familiar (HENDRIKSZ et al, 2015) (ANEXO I) (Figura 7). Além deste, há um novo recurso de auxílio diagnóstico, o instrumento Radial, ferramenta para diagnóstico diferencial entre pacientes com ataxia recessiva, dentre eles pacientes com NPC (RENAUD et al, 2017).

Figura 7 - Novo índice de suspeição para pacientes acima de 4 anos

	Visceral	Neurológico	Psiquiátrico	*Histórico Familiar
Muito forte		<ul style="list-style-type: none"> **Cataplexia gelástica **Paralisia supranuclear do olhar vertical 		<ul style="list-style-type: none"> • Pais ou irmãos com NP-C
Forte	<ul style="list-style-type: none"> •*Esplenogalia inexplorada isolada (histórica e/ou atual) com ou sem hepatomegalia •*Ictericia neonatal inexplorada e prolongada ou colestase 		<ul style="list-style-type: none"> •*Declínio cognitivo pré-senil ou demência 	<ul style="list-style-type: none"> • Primos com NP-C
Moderado		<ul style="list-style-type: none"> •Distrofia •Disartria e/ou disfagia •Ataxia, falta de coordenação motora ou quedas frequentes 	<ul style="list-style-type: none"> •*Sintomas psicóticos (alucinações, manias e/ou transtornos do pensamento) 	
Fraco		<ul style="list-style-type: none"> •Espasticidade adquirida e progressiva 	<ul style="list-style-type: none"> •Outros transtornos psiquiátricos •Sintomas psiquiátricos resistentes ao tratamento 	
Auxiliar	<ul style="list-style-type: none"> •Irmãos com ascite fetal •Hidropsia fetal 	<ul style="list-style-type: none"> •Hipotonia •Mioclonia •Convulsões (parciais ou generalizadas) •Atraso nos marcos de desenvolvimento 	<ul style="list-style-type: none"> •Comportamento agressivo ou disruptivo na adolescência ou infância 	

*Sinal ou sintoma discriminatório principal de NP-C

1.6 DIAGNÓSTICO

Uma vez suspeitado clinicamente, o diagnóstico da doença é confirmado pela combinação de estudos bioquímicos e genéticos moleculares. Nos últimos anos, vários metabólitos plasmáticos (colestanol-3 β , 5 α , 6 β -triol, isoformas da liso-esfingomielina e de metabólitos de ácidos biliares) apareceram como biomarcadores diagnósticos sensíveis e específicos para NPC. O algoritmo revisado pelo consenso clínico para o diagnóstico da NPC orienta a utilização desses biomarcadores. Quando positivos, deve-se prosseguir com o sequenciamento genéticos dos genes NPC1 e NPC2. (GEBERHIWOT et al, 2018) (Figura 8).

Mais recentemente, os marcadores bioquímicos tornaram-se os principais recursos diagnósticos para teste de rastreio inicial da doença: aumento da atividade da chitotriosidade plasmática, aumento de oxisteróis como colestano-3 β ,5 α ,6 β -triol, lisosfingomielina-509 (lyso-SM-509) e biomarcadores de ácido biliar urinário. O aumento da atividade da chitotriosidade plasmática é mais utilizado na doença de Gaucher, evidenciando menor sensibilidade e especificidade para NPC (PORTER et al, 2010).

O aumento de oxisteróis como colestano-3 β ,5 α ,6 β -triol (C-triol) e 7-cetocolesterol (7-KC) é visto através de cromatografia de massa acoplada a espectrometria gasosa (GC/MS) e na cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS) com alta sensibilidade (o primeiro sendo mais sensível e específico). A lisosfingomielina-509 (lyso-SM-509) pode ser dosado através de GC/MS para esfingolipidoses (NPs, Gaucher, neurolipidoses) e os biomarcadores de ácido biliar urinário ainda estão em pesquisa para a doença (PORTER et al, 2010; VANIER et al, 2016; JIANG et al, 2016).

Outro recurso diagnóstico possível de ser utilizado é o teste de Filipin, desenvolvido há cerca de 30 anos. Até recentemente, era o padrão-ouro para a doença, mas atualmente não é mais utilizado como ferramenta diagnóstica primária (GEBERHIWOT et al, 2018). O Filipin é um antibiótico polieno fluorescente, que especificamente se combina com o colesterol apenas, sem se combinar com os esteróis esterificados. Não pode ser usado em células vivas pois perturba a bicamada celular, sendo colocado em células fixas e seções de tecidos. Seu protocolo consiste em fibroblastos da pele semeados esparsamente, cultivados em câmeras, sendo

alimentados por vários dias com suplemento médio de 10% de lipoproteína deficiente sérica para maximizar os receptores LDL. Então, são incubados por 24h em meio rico de LDL 100µg/ml e posteriormente as células são fixadas com formalina a 10%, antes de colocar o Filipin e fazer o exame da fluorescência microscópica. Pessoas saudáveis positivam menos de 10% das células, enquanto que 85% dos pacientes com NPC positivam praticamente todas. Esses 15% são considerados como apresentação variável, positivando apenas 50 a 80% das células (VANIER e LATOUR, 2015).

Estudos clínicos indicam que esse perfil variante é mais comum na forma de início adulto do que nas formas juvenil e infantil tardia. Na forma infantil precoce ocorre normalmente o padrão clássico (VANIER et al, 1991). Pode ocorrer também casos de falso-positivos do Filipin como na deficiência de esfingomielinase ácida (ASMDs; Niemann-Pick tipo A e tipo B), deficiência de lipase ácida (doença de Wolman e doença de acúmulo de éster colesterol), síndrome de MEGDEL, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, doença de Tangier (SECHI et al, 2014).

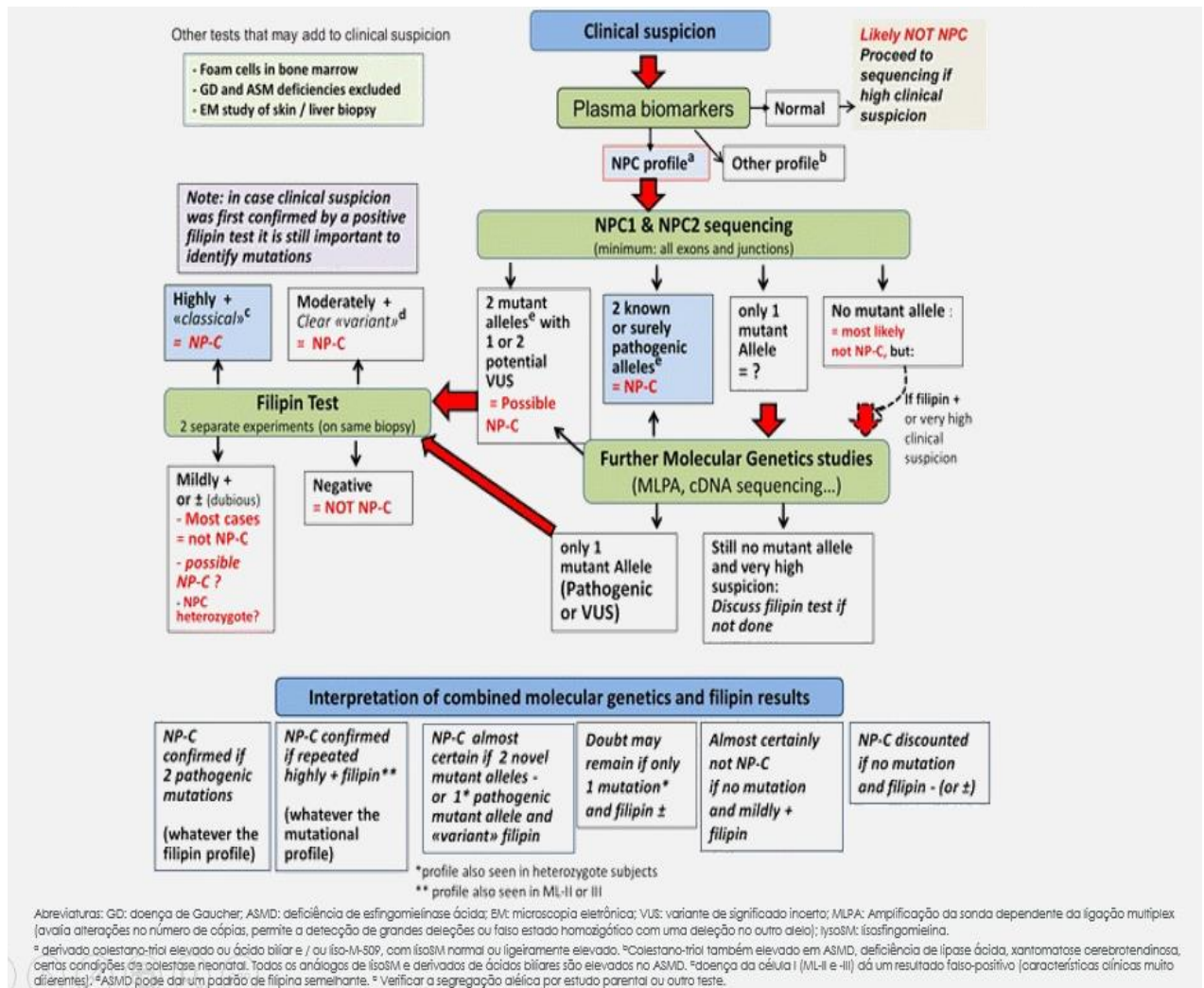
Em seguida, de acordo com algoritmo da figura 8, quando encontramos biomarcadores positivos, os testes genéticos são recomendados. Os métodos de sequenciamento de rotina, como o sequenciamento de Sanger ou DNA complementar são os mais utilizados. Em pacientes com forte suspeita clínica ou biomarcadores positivos, um resultado heterozigoto de um teste primário (sequenciamento de Sanger) deve ser sempre questionado e confirmado por outros estudos moleculares que sejam capazes de detectar mutações intrônicas e deleções ou duplicações completas ou parciais (GEBERHIWOT et al, 2018).

Duplicações ou deleções heterozigotas completas ou parciais de NPC1 ou NPC2 necessitam técnicas quantitativas para ver os números de cópias. Hibridização genômica comparativa (CGH) pode ser usada para ver grandes alterações de DNA e, para ver menores, pode-se realizar PCR de tempo real quantitativo ou amplificação de ligação dependente múltipla (MLPA), para especificar a quantidade de cópias dos genes NPC1 e 2 (GEBERHIWOT et al, 2018).

Para avaliação de mutações intrônicas, usa-se o sequenciamento do gene inteiro. Devido à natureza polimórfica das regiões intrônicas, DNA complementar deve ser seguido de sequenciamento de regiões intrônicas específicas com o DNA genômico. Se após esses exames, houver apenas um alelo mutante, realizar Filipin

para ajudar no diagnóstico (PATTERSON et al, 2012; MACIAS-VIDAL et al, 2011; PATTERSON et al, 2017).

Figura 8 - Algoritmo revisado das Diretrizes de consenso clínico para doença de Niemann-Pick tipo C (2018)



Fonte: GEBERHIWOT et al, 2018

1.7 TRATAMENTO

A NPC é uma doença incurável, pois acarreta danos neuronais irreversíveis. No entanto, já existem terapias medicamentosas e não-medicamentosas sintomáticas para a doença, que, se aplicadas adequadamente, podem ajudar a aliviar a sintomatologia dos pacientes e melhorar a qualidade de vida dos mesmos (PATTERSON et al., 2012).

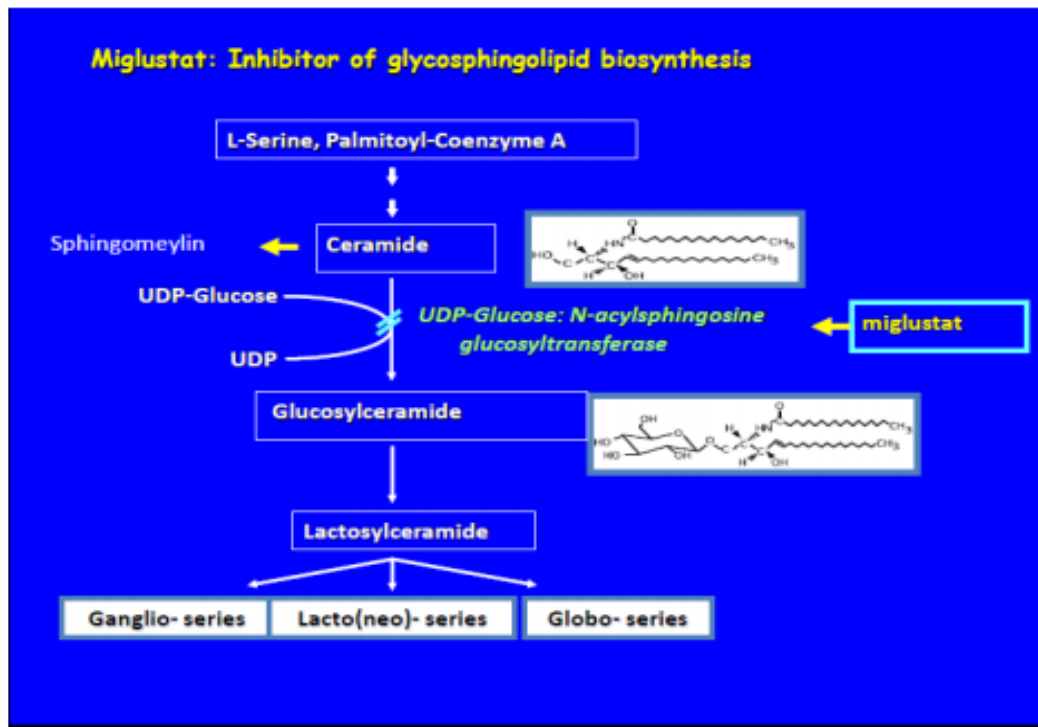
O tratamento envolve o suporte de equipe multidisciplinar com neurologista, psiquiatra, fisioterapeuta, fonoterapeuta e terapeuta ocupacional. É aconselhável sessões de fisioterapia e fonoterapia contínuas a partir do momento que haja alguma deterioração da marcha e algum grau de disfagia ou disartria (PATTERSON et al, 2012).

O Miglustat (Zavesca®) é a primeira droga aprovada para tratamento da NPC, sendo seu uso aprovado apenas em países na Europa e no Japão, mas não nos Estados Unidos. O Miglustat é um pequeno açúcar imino N-alquilado que é inibidor reversível da enzima sintase glucosilceramida, a enzima que catalisa o primeiro passo da biossíntese da maioria dos glicolipídeos no NPC, e da síntese de todos glicosfingolipídeos baseados na glucosilceramida, incluindo a lactosilceramida e os gangliosídeos (Figura 9) (STEIN et al, 2012).

Estudo em modelos felinos demonstrou que esse medicamento foi eficaz em retardar os sintomas clínicos, aumentar a longevidade e reduzir a morte das células de Purkinje. Foi visto ainda diminuição do acúmulo de gangliosídeos no cerebelo, aumento na concentração da glucosilceramida cerebral, diminuição da concentração da esfingosina e alteração do fenótipo da micróglia, os quais devem contribuir para o mecanismo de melhora neurológica (STEIN et al, 2012).

Ensaio clínicos em humanos e estudos observacionais sugerem que, se o Miglustat for iniciado precocemente, consegue retardar ou estabilizar a progressão dos sintomas neurológicos da doença e até em neuroimagem destes pacientes, com melhora da mortalidade e melhor resposta em pacientes com início juvenil da doença e relatos de melhora neurológica, mais importante no critério disfagia dos pacientes acometidos. Os efeitos adversos mais importantes e comuns do miglustat são neuropatia periférica, tremor e diarreia (GINOCCHIO et al., 2013; BOWMAN et al.; CUISSET et al, 2016).

Figura 9 - Mecanismo de ação do Miglustat



Fonte: <https://www.ntsad.org>

O manejo clínico dos pacientes com NPC depende das manifestações clínicas. Pacientes com diagnóstico na infância, por exemplo, devem receber reabilitação mais precoce. Aqueles com ataxia devem realizar tratamento fisioterápico. O quadro de distonia pode ser melhorado por injeções de toxina botulínica e os episódios convulsivos podem ser reduzidos pelo uso de antiepilépticos (KHEDER et al., 2013).

1.8 EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

Uma combinação de paralisia supranuclear do olhar vertical e cataplexia gelástica fornece a previsão mais precisa da existência de NPC. Cataplexia é encontrada em 5 a 30% dos pacientes com NPC, mais frequentemente em sua forma infantil precoce ou tardia (VANIÉR e MILLAT, 2003; SEVIN *et al.*, PATTERSON *et al.*, 2007). Challamel et al. (1994) recomendou descartar primeiramente NPC em todas as crianças com ataques de cataplexia frequentes. De acordo com Nevsimalova (2011), na adolescência tardia e idade adulta, quando a deterioração intelectual avança e reações emocionais tornam-se planas, a cataplexia geralmente desaparece.

A forma infantil tardia (2-6 anos) começa frequentemente por esplenomegalia isolada ou hepatoesplenomegalia, mais tarde acompanhada por problemas de marcha devido à ataxia e atraso na fala. Paralisia supranuclear do olhar vertical normalmente está presente, e cataplexia, bem como convulsões, desenvolvem-se com relativa frequência. Com a progressão da doença, disfagia, disartria, distonia e demência se desenvolvem. A morte, na maioria das vezes, ocorre entre 7 e 12 anos, salvo se o tratamento com miglustat é utilizado (VANIER et al, 2010; SALSANO et al., 2012).

Epilepsia de qualquer tipo (focal ou generalizada, mioclônica, tônico-clônica) e cataplexia são mais vistos nos pacientes de início infantil tardio. Enquanto as convulsões variam bastante entre os pacientes de acordo com intensidade e frequência, atividade epiléptica representa um tema de manejo clínico importante, pois pode ter maior impacto na qualidade de vida do paciente e, em alguns casos, até prognóstico (VANIER et al, 2010; PATTERSON et al, 2012).

Os problemas comportamentais, dificuldade de aprendizado e desenvolvimento de fala arrastada são normalmente observados nos pacientes com início juvenil. Alterações cognitivas com ou sem manifestações psiquiátricas normalmente aparecem apenas após um longo período de progressão da doença, sendo mais vistos em pacientes com início adolescente/adulto (CUISSSET et al, 2016).

A idade de início das manifestações neurológicas tem uma grande influência sobre a progressão da doença e o prognóstico. Em geral, pacientes com início dos sintomas neurológicos nos primeiros anos de vida se deterioram mais rapidamente e estes pacientes tendem a morrer mais cedo (PATTERSON, 2007; VANIER et al, 2010; VANIER et al 2013).

As manifestações neurológicas, na maioria das vezes, progridem para quadros graves, contribuindo para o óbito do paciente. Por outro lado, as manifestações sistêmicas, com menor frequência, são o principal motivo da morte do paciente (PATTERSON et al., 2012).

A expectativa de vida dos pacientes com NPC é variável e está relacionada também com a época em que se manifestam os primeiros sintomas. A maioria dos pacientes morrem por volta dos 25 anos de idade, mas esse valor sobe para aproximadamente 38 anos nos pacientes em que o início da doença se dá na idade adulta (KHEDER et al., 2013).

1.9 FISILOGIA DO SONO

O sono humano normal compreende dois estados: sono de movimentos rápidos do olho (Rapid Eye Movement -REM) e não REM (Non-Rapid Eye Movement-NREM), que se alternam ciclicamente após cada ciclo do sono. As características de cada estado são bem definidas: sono NREM inclui um eletroencefalograma cortical síncrono variável com fusos do sono, complexos K e ondas lentas, associado a um baixo tônus muscular e mínima atividade fisiológica. O sono REM apresenta um eletroencefalograma dessincronizado e músculos atônicos. Durante o sono REM, sonhos tipicamente se manifestam (CARSKADON e DEMENT, 2011).

Um padrão de sono noturno em adultos, em um ciclo regular, inclui várias características confiáveis: o sono se inicia na fase NREM e progride através de estágios deste (N1, N2 e N3), antes que o primeiro episódio de sono REM ocorra, aproximadamente 80 a 100 minutos depois do início. Então, o sono NREM e o REM apresentam um ciclo de aproximadamente 90 minutos. O estágio N3 se concentra nos primeiros ciclos ou no início da noite enquanto o sono REM se alonga através da noite (CARSKADON e DEMENT, 2011) (Figura 10).

Alterações fisiológicas de acordo com a idade também são previsíveis: recém-nascidos entram no sono REM (chamado sono ativo) antes do sono NREM (chamado sono quieto) e têm um ciclo menor de aproximadamente 50 minutos. Estágios do sono já diferenciados aparecem durante a maturação no primeiro ano. Ao nascer, o sono ativo (REM) compõe 50% do total e diminui nos primeiros dois anos para 20 a 25%. Ondas lentas do NREM não estão presentes no início, mas aparecem nos dois primeiros anos. Sono de ondas lentas (N3) diminui ao longo da adolescência em diante. Sono REM constitui aproximadamente 20 a 25% do total em toda a infância, adolescência, vida adulta e velhice, exceto na demência (CARSKADON e DEMENT, 2011).

Figura 10 – Hipnograma de polissonografia de noite inteira com os estágios do sono



Fonte: www.psisono.com.br

1.10 SONO E COGNIÇÃO

A privação do sono resulta em redução da plasticidade cerebral e declínio cognitivo. No final do século 19, já havia sido hipotetizado que um aumento na força das conexões sinápticas entre neurônios pode ser um mecanismo de estoque de memória. Contudo, foi quase meio século depois que foi proposto que o crescimento de novas conexões sinápticas entre neurônios específicos e mudanças metabólicas nestes poderiam alterar a capacidade de guardar as informações cerebrais, sendo, logo mais, desenvolvida a ideia da base neural para a memória e construído um modelo experimental e celular para a aprendizagem e memória do hipocampo, atualmente conhecida como potencialização de longa duração. A privação de sono pode reduzir a densidade na região CA1 do hipocampo o que sugere que a falta de sono interfere na potencialização de longa duração e na consolidação da memória (RAVEN et al, 2018).

De fato, já foi mostrado que cinco horas de privação de sono altera algumas formas de potencialização de longa duração hipocampal que dependem da transcrição e translação, com diminuição do AMP cíclico hipocampal durante o sono REM nesses casos. Assim, atualmente há evidência ampla que a redução de AMP cíclico tem um papel no déficit de memória e no desempenho comportamental, principalmente em tarefas que necessitam do hipocampo. Essas alterações

hipocampais são observadas também em outras doenças do sono como apneia obstrutiva do sono, insônia crônica, narcolepsia e mesmo em doenças neuropsiquiátricas, com diversos estudos mostrando atrofia local associada (RAVEN et al, 2018).

1.11 RELAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA DAS DOENÇAS DO SONO

O sono é uma função universal de todas as espécies, podendo apresentar alterações em até um terço da população. Um sono de má qualidade ou insuficiente foi associado à disfunção endocrinológica, metabólica, comprometimento das funções corticais e transtornos neurológicos. Os distúrbios do sono podem se manifestar como queixas de sono insuficiente, sono excessivo ou movimentos anormais durante o sono. As doenças do sono mais comuns são insônia crônica, distúrbios do ciclo circadiano, apneia obstrutiva do sono (AOS), narcolepsia, transtorno comportamental do sono REM (TCSREM), parassonias do sono não REM e síndromes das pernas inquietas (SPI). A maioria dessas doenças do sono são abordadas nesse trabalho, seja de forma geral ou em relação a doença de MPC (PAVLOVA e LATREILLE, 2018).

A insônia crônica é uma das principais doenças do sono em adultos, apresentando uma prevalência de 10-40% em populações diversas. Na insônia crônica, ocorre uma desregulação entre a vigília que é o estado de alerta, e o sono. A vigília e o sono dispõem de sistemas regulatórios individuais, mas que estão dispostos de forma interconectada (MAY e BUYSSE, 2008).

O ritmo circadiano influencia o controle desse ciclo de sono-vigília. A exposição à luz relacionada com a alternância dia-noite é fundamental para o funcionamento do relógio circadiano localizado no núcleo supraquiasmático (NSQ) no hipotálamo. Esse relógio circadiano mestre é o maior regulador da organização cíclica e temporal do ciclo sono-vigília, sendo influenciado pela luz do ambiente durante o dia por meio da via feixe retino-hipotalâmico e durante a noite pela melatonina que é secretada pela glândula pineal (GOODWIN e JAMISON, 2011).

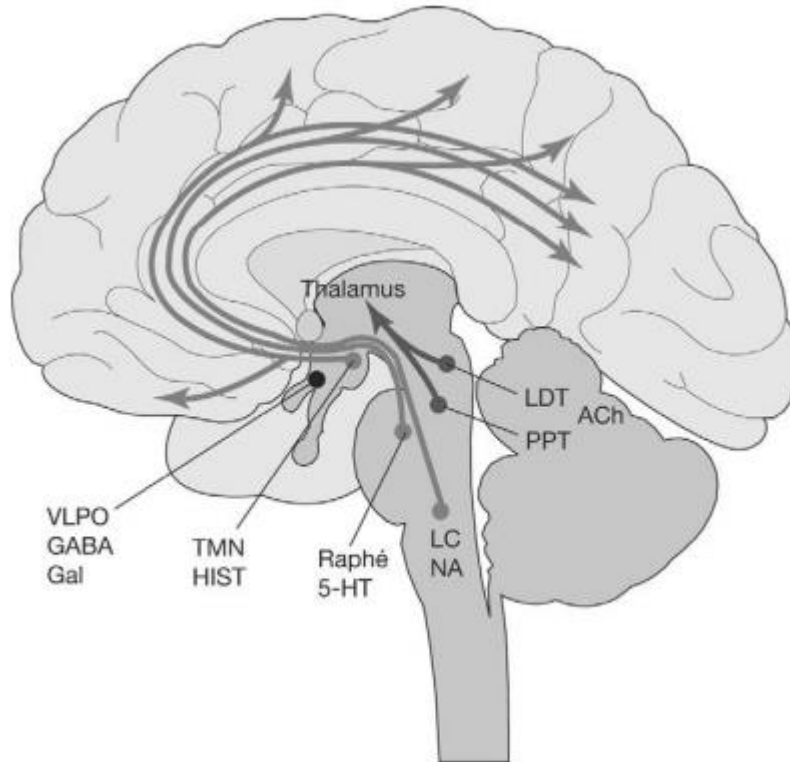
Essa secreção de melatonina atinge valores máximos durante a noite e sua ação no NSQ possui relação com o início e manutenção do sono (KUBOTA et al, 2014). Ainda, o principal núcleo da promoção do sono é considerado atualmente o núcleo pré-óptico ventrolateral do hipotálamo, um grupo de neurônios gabaérgicos

que coordenam o estado de expressão do sono através do cérebro (KUBOTA et al, 2014).

O estado de vigília aparenta depender de vários sistemas ascendentes múltiplos incluindo neurônios hipocretinérgicos no hipotálamo laterodorsal, neurônios histaminérgicos no núcleo tuberomamilar, neurônios colinérgicos no tegmento pedúnculo pontino, neurônios noradrenérgicos no locus coeruleus e neurônios serotoninérgicos nos núcleos da rafe (Figura 11) (MIGNOT, 2008).

As doenças neurológicas frequentemente associadas a insônia podem ser divididas em 3 grupos. Primeiramente, as degenerativas como as demências de Alzheimer, doenças com distúrbios do movimento como doença de Parkinson, de corpos de Lewy e paralisia supranuclear progressiva. Em segundo e terceiro lugar, as doenças com lesão específica nos mecanismos de geração do sono como a insônia familiar fatal, coreia de Morvan e delirium tremens e as doenças psiquiátricas e algicas que são muito comumente associadas à insônia (PROVINI et al, 2005).

Figura 11 – Modelos neuronais múltiplos para mecanismos intrínsecos do ciclo sono-vigília



Fonte: RICHARDSON, 2007

Circuitos promotores do sono são mostrados em círculos pretos representando neurônios contendo galanina e GABA. LDT ACh= Núcleo tegmentar laterodorsal colinérgico; PPT ACh= Núcleo tegmentar pedunculopontino colinérgico; LC NA = Locus coeruleus noradrenérgico; Raphé 5-HT = Núcleo da rafe 5-hidroxitriptaminérgico (serotoninérgico); TMN HIST = Núcleo tuberomamilar histaminérgico; VLPO GABA/Gal = Núcleo pré-óptico ventrolateral GABAérgico ou galaninérgico.

Em relação a apneia obstrutiva do sono, a ventilação pulmonar fisiológica é controlada por dois sistemas: um automático, localizado no tronco cerebral e outro voluntário, no córtex cerebral. Durante o sono, o único sistema de controle respiratório que está atuando é o automático. Dessa forma, a respiração depende de fatores metabólicos e da ativação de quimiorreceptores centrais e periféricos. O sono reduz a sensibilidade dos quimiorreceptores, desativa neurônios bulbares e diminui a atividade motora geral, ou seja, ocorre um relaxamento dos músculos incluindo os das vias aéreas superiores. As alterações que ocorrem na ventilação durante o sono dependem das fases do sono (MARTINS et al, 2007).

No estágio 3, a ventilação é extremamente regular, sem alteração do volume corrente e da frequência respiratória. No sono REM, a ventilação torna-se irregular, com volume corrente e frequência respiratória variáveis, há perda do tônus da musculatura das vias aéreas superiores em relação ao sono NREM e em certos momentos o limiar para despertar pode estar elevado. Dessa forma, o sono REM é o momento de maior risco para os pacientes com apneia do sono, com eventos graves e de longa duração (MARTINS et al, 2007).

Na apneia obstrutiva do sono, além dos fatores anatômicos e os previamente discutidos aqui, vários neurotransmissores e neuromoduladores mostram efeitos diretos na atividade motoneuronal faríngea, como o glutamato, a glicina e o ácido γ -aminobutírico dentre os neurotransmissores. Dentre os neuromoduladores, há os que atuam na pré-sinapse e/ou na pós-sinapse como a acetilcolina, adenosina, óxido nítrico, noradrenalina, orexina, serotonina, substância P, hormônio liberador da tireotrofina e vasopressina (DEMPSEY et al, 2010).

Evidência neuroanatômica em modelo de ratos mostra um circuito relacionado à AOS que inclui os corpos carotídeos e suas projeções aferentes, projeções de quimiorreceptores do núcleo do trato solitário para o bulbo lateral ventral e para neurônios quimiorreceptores sensíveis do núcleo retrotrapezóide. Estudos neurorradiológicos demonstraram redução na substância cinzenta em várias regiões como o hipocampo e o córtex cingulado, corroborando para a associação de alterações cognitivas previamente descritas nesses pacientes (DEMPSEY et al, 2010).

A fisiopatologia da SPI continua incerta, mas vê-se que ela ocorre em associação com várias condições clínicas, incluindo doenças inflamatórias. A SPI possivelmente envolve órgãos e sistemas diversos. Anormalidades metabólicas como o envolvimento com a deficiência de ferro e dos níveis de dopamina tem sido descritas. Apesar desse aumento de dopamina, os agonistas dopaminérgicos são uma das principais terapias nessa doença (ALLEN, 2015).

Provavelmente, a estimulação dopaminérgica aumentada irá produzir uma inibição pós-sináptica dos receptores D2 e da função celular interna. Uma melhora dos sintomas pode ser obtida com até certa dose dessas medicações. Os estudos de imagem cerebral e do metabolismo do ferro indicam alterações na substância negra e no estriado, particularmente no putâmen (ALLEN, 2015).

Vários estudos em gatos e ratos mostraram alterações no núcleo sublateralodorsal do rato, que equivale ao subcoeruleus ou peri locus coeruleus nos gatos, relacionadas ao transtorno comportamental do sono REM (BOEVE et al, 2017). Nesse modelo, a parte ventrolateral da substância cinzenta periaquedutal e o tegmento pontinho lateral representam a região REM “off”, pois desligam o sono REM. Lesões nesses núcleos aumentam a quantidade de sono REM e são reguladas por conexões aferentes como uma inibição gabaérgica do núcleo pré-óptico ventrolateral e projeções colinérgicas do núcleo pedúnculo pontino e do núcleo tegmentar laterodorsal, como exposto na figura 11 (BOEVE et al, 2017).

1.12 ALTERAÇÕES DO SONO NA DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C

Os distúrbios do sono e do ritmo circadiano são frequentemente observados em doenças neurológicas. Na verdade, tem sido mostrado que o comprometimento do sono, comumente, é um sintoma pródromo potencialmente importante em muitas doenças neurodegenerativas (WULFF et al., 2010; GOODMAN et al., 2011; MUSIEK *et al.*, 2015). Por exemplo, o distúrbio de comportamento do sono REM está presente anos antes do diagnóstico da Doença de Parkinson em até 50% dos pacientes (POSTUMA *et al.*, 2009; ROMENETS *et al.*, 2012).

Observações semelhantes têm sido documentadas na DDL (doenças de depósito lisossomal), observando-se interrupção do sono incluindo sono irregular/padrões de vigília nesses pacientes. Causas ambientais ou clínicas outras tais como: alterações do ritmo sono-vigília, trabalho de turnos, mudanças extremas da temperatura ambiente, uso de medicamentos e doenças do sono situ também alteram o sono (CARSKADON e DEMENT, 2011).

Em particular, a presença da cataplexia na NPC é bastante característica e um sintoma específico da doença. No entanto, está presente em apenas 15-20% dos pacientes (CHALLMEL et al., 1994). A cataplexia caracteriza-se por episódios súbitos e breves de perda do tônus muscular bilateral, sem que ocorra perda da consciência. Os episódios podem ser provocados por fortes emoções como riso (ANIC-LABAT et al., 1999). Ocorre uma perda súbita do tônus muscular bilateral, mais pronunciada nos músculos antigravitacionais. Músculos da respiração e dos movimentos dos olhos são preservados. A perda do tônus muscular pode ser parcial ou pode progredir e se

espalhar para outros músculos em segundos. Apenas um terço dos pacientes experimentam grave perda de tônus muscular causando queda ao chão (GUILLEMINAULT, GELB, 1995).

A perda de tônus muscular na cataplexia é o resultado da inibição de neurônios motores ao nível da coluna vertebral, explicando porque os reflexos estão deprimidos ou abolidos (OVEREEM et al., 2001). A cataplexia é considerada como apresentação da atonia fisiológica de sono REM, sem qualquer outra expressão deste, e pode ser desencadeada por emoções. Hipersensibilidade do sistema colinérgico muscarínico em combinação com um tônus monoaminérgico reduzido tem sido postulado como o mecanismo subjacente (GUILLEMINAULT e GELB, 1995).

A cataplexia é muitas vezes interpretada incorretamente como um fenômeno epiléptico, uma síncope não epiléptica, ou hiperplexia. Nesses casos, a eletroencefalografia não revela atividade epileptiforme ictal, e não há sinais de síncope, ou seja, perda de consciência e amnésia como na síncope vasovagal ou ortostática. A cataplexia pode ser facilmente diferenciada da hiperplexia, que se caracteriza por abalos súbitos e aumento transitório do tônus muscular (SMIT et al., 2006).

Uma das primeiras descrições de cataplexia no NPC veio de Kandt et al. (1982). No entanto, durante as últimas 3 décadas, apenas relatos de casos e/ou pequenas séries de casos de NPC com cataplexia foram publicados. A cataplexia raramente pode ser vista como um dos primeiros sintomas para diagnóstico de NPC (SMIT et al., 2006).

A narcolepsia caracteriza-se por sonolência e outras anormalidades, tais como cataplexia, alucinações hipnopômicas (ao despertar) ou hipnagógicas (ao adormecer) e paralisia do sono. No geral os sintomas se iniciam na adolescência (HONDA et al., 1983; OVEREEM et al., 2001; OKUN et al., 2002). A qualidade de vida é tão ruim quanto na epilepsia ou depressão (BROUGHTON, 1994). A maioria dos casos de narcolepsia são esporádicos, mas manifestações familiares existem. Estudos com gêmeos e familiares demonstram a existência de fatores genéticos (HONDA et al., 1983; MIGNOT, 1998).

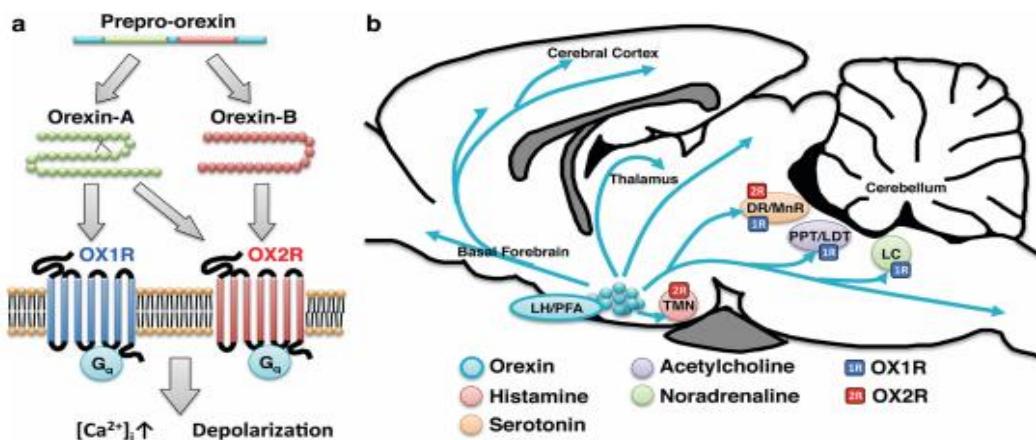
Em casos de NPC com cataplexia, gatilhos para episódios de atonia muscular são típicos, e o sintoma responde a terapia antidepressiva, tal como a cataplexia da narcolepsia do tipo 1. Estudos recentes demonstraram níveis de

hipocretina -1 (Hcrt -1) reduzidos no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com NPC com cataplexia (NISHINO et al., 2000; DALAL et al, 2001; KANBAYASHI et al., 2002).

Em contraste, os casos de Narcolepsia do tipo 2 tem níveis normais de Hcrt -1 no líquido (KANBAYASHI et al., 2002). Peptídeos de hipocretina só são sintetizados nos neurônios do hipotálamo perifornical, lateral e posterior (DE LECEA et al., 1998), mas a projeção anatômica desses neurônios é generalizada para a maioria das estruturas cerebrais, incluindo as que são importantes para a regulação da vigília e atividade locomotora (PEYRON et al., VAN DEN POL et al., 1998). Tem sido relatada, na narcolepsia humana, uma perda aparente de neurônios contendo Hcrt em estudos post-mortem (THANNICAL et al, PEYRON et al., 2000).

A cataplexia está relacionada a uma transmissão de hipocretina (também conhecida como orexina) deficiente (OVEREEMN et al., 2001; OVEREEM et al., 2002; MIGNOT et al., 2002). Hipocretina é um neuropeptídeo produzido por um pequeno número de neurônios na área do hipotálamo lateral. Acredita-se ser crucial na regulação do sono REM e vigília. Os axônios contendo hipocretina projetam-se amplamente para as regiões cortical, subcortical e da coluna vertebral, incluindo áreas monoaminérgicas e colinérgicas (ZEITZE et al., 2004) (Figura 12). Portanto, a deficiência de hipocretina pode levar a uma perturbação do equilíbrio da transmissão monoaminérgica e colinérgica, o que explica a ocorrência de cataplexia.

Figura 12 - O sistema da orexina/hipocretina



Fonte: GOSWAMI et al., 2016

A) Orexina e receptores da orexina. Orexina –A e Orexina –B são derivados da prepro-orexina, um peptídeo precursor comum. As ações da orexina são mediadas por dois receptores ligados a proteína G: OX1R e OX2R, sendo o primeiro seletivo para orexina-A apenas. B) Desenho esquemático mostrando as principais projeções da orexina, através das quais este produz o estado de alerta. Os neurônios orexinérgicos que se originam no Hipotálamo lateral (HL) e área Perifornical (APF) que regulam o ciclo sono-vigília, ao enviar projeções excitatórias para todo o sistema nervoso central exceto cerebelo, como locus ceruleus (LC), núcleo tuberolaminal (TMN) e pedúnculo pontino e núcleo tegmental laterodorsal (PPT;LDT).

Na terceira edição da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (ICSD3) (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2013), a narcolepsia é dividida em dois grupos, narcolepsia tipo 1 e 2. O que era previamente com e sem cataplexia foi renomeado por tipos 1 e 2, respectivamente, com base na deficiência de hipocretina. Como a aquisição do teste da hipocretina ainda é escassa, a presença de cataplexia persiste como forma importante de identificar o tipo 1.

Para ambos os tipos, o critério de MSLT inclui 2 (SOREMs no MSLT ou 1 SOREMP na PSG associado a pelo menos 1 SOREM no MSLT e latência média <8 minutos no MSLT. O diagnóstico do tipo 1 faz-se tanto pela deficiência da hipocretina no líquido (<110 pg/ml ou menos do terço do valor normativo utilizado como padrão) como pela ocorrência da cataplexia (definida como mais de um breve episódio < 2min, normalmente bilateral simétrico, com perda súbita do tônus muscular com manutenção da consciência) (CARSKADON *et al.*, 1986; MOSCOVITCH *et al.*, 1993; ALDRICH *et al.*, 1997).

Em um estudo, Jitka *et al.* (2003) constataram que os níveis de Hcrt-1 no LCR foram moderadamente reduzidos em 2 casos de NPC, sugerindo que a desregulação dos lipídios pode também afetar as células contendo hipocretina no

hipotálamo lateral. O fato de que todos esses pacientes estudados apresentarem anormalidades do sono, independentemente dos níveis de hipocretina no LCR, sugeriu-se que a patologia em outras estruturas do cérebro provavelmente contribuiu para o fenótipo do sono em NPC. O transtorno do sono noturno no NPC contribuiu para a sonolência diurna em todos os casos. Assim, concluiu-se que as anormalidades do sono em pacientes NPC pode resultar de um defeito de armazenamento lisossomal em várias estruturas do cérebro, enquanto a cataplexia pode estar relacionada com uma perda mais específica, ainda que parcial, da hipocretina no hipotálamo (JITKA et al, 2003).

Vankova et al. (2003) encontrou sonolência diurna excessiva em todos os cinco pacientes avaliados com NPC juvenil. Eles mediram os níveis de hcrt-1 no líquido de quatro pacientes e encontraram níveis reduzidos em dois, um dos quais tinha cataplexia no início do sono REM, e níveis de hcrt-1 na faixa inferior do normal no outro. Eles sugeriram que os produtos de depósito lisossômico nos pacientes com Niemann-Pick prejudicam a funcionalidade das células que contém hipocretina e são responsáveis pelas anormalidades do sono e cataplexia. Tempo de sono total, eficiência do sono, tempo de sono REM e sono delta estavam diminuídos, além de todos apresentarem mioclonia fragmentar excessiva.

1.13 JUSTIFICATIVA

As publicações sobre alterações do sono em NPC em todo o mundo são escassas, em especial no Brasil, o que aumenta a relevância do presente estudo. Até o nosso conhecimento, os estudos de NPC com patologia do sono (exceto alguns em relação à cataplexia) são extremamente raros e devem ser estimulados. A evolução clínica grave do NPC é provavelmente a razão pela qual os problemas do sono, exceto pela cataplexia, são negligenciados e subdiagnosticados. Mesmo a cataplexia em crianças é muitas vezes diagnosticada como quedas devido à ataxia (MENGEL et al., 2013).

Os mecanismos relacionados às alterações do sono na NPC ainda são pouco compreendidos, fazendo-se indispensável mais estudos sobre essa temática. Além disso, mais pesquisas são necessárias para entender a relação entre a fisiopatologia da doença em questão e os distúrbios do sono a fim de otimizar, por

exemplo, as abordagens terapêuticas. Não se pode esquecer da importância do sono na cognição, com relação bem demonstrada em estudos prévios da deterioração desta nos distúrbios do sono, principalmente em pacientes com doenças com acometimento cognitivo evidente como a NPC.

1.14 PERGUNTAS DE PARTIDA

1. Existem outras alterações relacionadas ao sono nos pacientes com NPC além de cataplexia?

1.15 HIPÓTESES

1. As características encontradas de alteração do sono em pacientes com NPC devem ser mais prevalentes do que o previamente visto.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar as alterações do sono nos indivíduos adultos acompanhados no ambulatório de neurogeral e neurogenética com doença de NPC no Hospital Geral de Fortaleza – Ceará.

2.2 ESPECÍFICOS

Nos pacientes com NPC:

- a) Avaliar o perfil clínico e sociodemográfico;
- b) Caracterizar os dados sociodemográficos e clínicos da doença e os achados de alterações do sono e polissonografia relacionados com a macro e microestrutura do sono;
- c) Descrever a qualidade do sono e os principais sintomas relacionados ao sono dos pacientes da amostra e avaliar a presença de sonolência diurna, perfil do cronotipo.
- d) Verificar a frequência dos transtornos do sono de acordo com a ICSD-3.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional transversal, com abordagem quantitativa.

3.2 LOCAL DA PESQUISA

O estudo foi realizado no Ambulatório de Neurologia Geral do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) na cidade de Fortaleza-CE, serviço de referência no estado do Ceará para atendimento de pacientes com doenças neurológicas. O referido ambulatório realiza acompanhamento de pacientes com doenças neurogenéticas.

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população da pesquisa foi composta por 8 pacientes com diagnóstico molecular confirmado de NPC e com seguimento clínico no ambulatório do referido Hospital, sendo uma das pacientes acompanhada de forma domiciliar durante o período de janeiro de 2017 a junho de 2018.

Os critérios de inclusão do estudo foram: indivíduos atendidos pelo serviço de neurologia do referido Hospital e com teste molecular comprovando a NPC. Pacientes que não estavam realizando seguimento clínico no hospital ou não pudessem ser acompanhados via domiciliar foram excluídos do estudo.

3.4 COLETA DE DADOS

3.4.1 Avaliação clínica

Todos os pacientes passaram por avaliação neurológica, sendo avaliadas as seguintes características demográficas e clínicas: idade, sexo, história familiar, idade de início dos sintomas, padrão da ataxia, avaliação dos reflexos tendíneos, sinais piramidais, espasticidade, distonia, tremor, alteração da fala, disfagia,

alterações oculomotora, comprometimento pulmonar, incontinência e disfunção sexual (APÊNDICE I e II). A gravidade da ataxia e da NPC foram avaliadas utilizando a Escala de avaliação e graduação de ataxia (SARA) e a NPC Disability scale (NPCDS) respectivamente (SCHMITZ-HÜBSCH et al, 2006; BRAGA-NETO et al, 2010; ITURRIAGA et al, 2006). Funções cognitivas foram avaliadas com o mini exame do estado mental (MEEM) (FOLSTEIN et al, 1975) (ANEXOS II, III).

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir do peso e altura dos pacientes, a escala de Mallampati foi vista à inspeção e a medida de circunferência cervical foi aferida na altura média do pescoço com uso de fita métrica. Foi utilizada ainda a classificação de NPC de acordo com a idade de início: pré-/perinatal, início antes dos 3 meses; infantil precoce, 3 meses a 2 anos; infantil tardia, 2 a 6 anos; juvenil, 6 a 15 anos; adulta, acima de 15 anos (WRAITH et al, 2009).

3.4.2 Avaliação do sono

A avaliação clínica do sono foi realizada por dois neurologistas sendo um especializado em medicina do sono, para detectar e diagnosticar doenças do sono de acordo com a Classificação internacional de doenças do sono – 3ª edição (ICSD-3).

Foram aplicadas as seguintes escalas:

Escala de Pittsburgh de qualidade de sono (PSQI): Avalia a qualidade de sono dos pacientes e contém 19 questões auto avaliativas e 5 questões avaliadas pelo companheiro (a) ou “convivente” (se um destes for disponível). Apenas as questões auto avaliativas são incluídas na pontuação, que varia de 0 a 21 pontos, distribuídos em sete componentes: C1 qualidade subjetiva do sono, C2 latência do sono, C3 duração do sono, C4 eficiência habitual do sono, C5 alterações do sono, C6 uso de medicamentos para dormir C7 disfunção diurna do sono. Um escore total maior que cinco indica grandes disfunções em pelo menos dois componentes, ou disfunção moderada em pelo menos três componentes (ANEXO IV) (BERTOLAZI et al, 2011).

Escala de sonolência diurna de Epworth (ESS): Trata-se de escala de triagem para sonolência diurna com oito situações do cotidiano e o risco de sonolência na execução destas, pontuando de 0 a 24 pontos, com um escore maior que nove indicando sonolência diurna (ANEXO V) (BERTOLAZI et al, 2009).

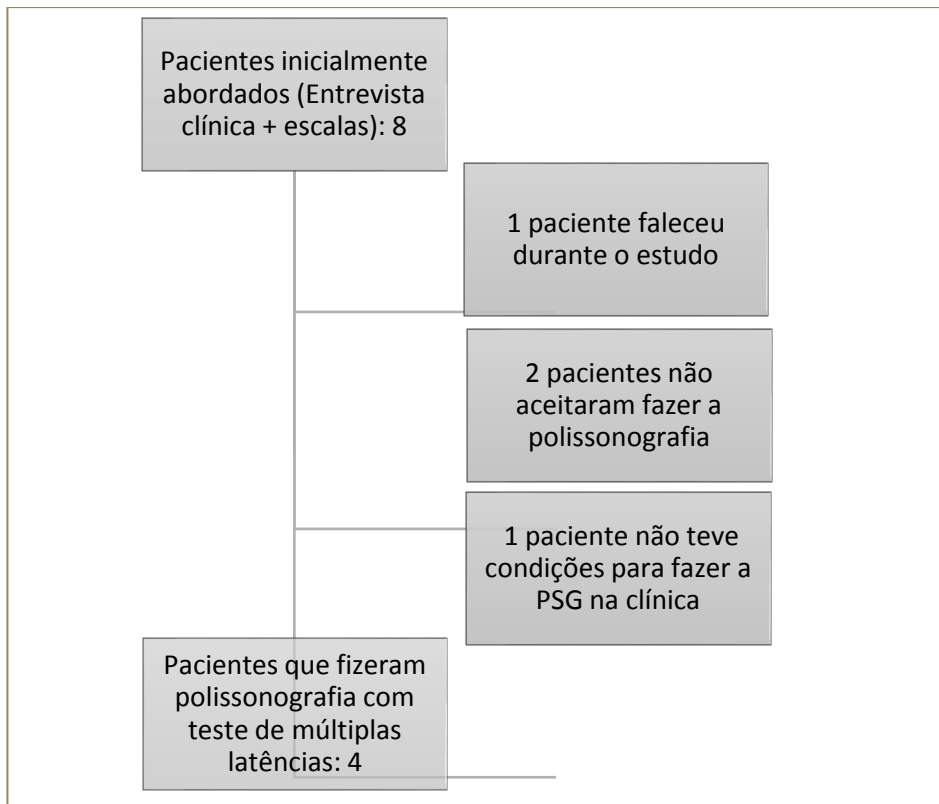
Questionário de triagem de transtorno comportamental do sono REM versão brasileira (RBDSQ-BR): Esse questionário possui 13 questões de afirmação ou negação sobre alterações durante o sono, com pontuação a partir de cinco considerada alterada. Há ainda a ressalva de um dos itens ser a existência de quadro de doença crônica, o qual todos os pacientes já possuíam (ANEXO VI) (Stiasny-Kolster et al, 2007).

Escala internacional de graduação de síndrome de pernas inquietas (IRLSRS): Avalia a severidade da síndrome de pernas inquietas com 10 itens sobre sintomas associados a pernas inquietas, com pontuação de 0 a 10 leve, 11 a 20 moderada, 21 a 30 grave e 31 a 40 muito grave (ANEXO VII) (MASUKO et al, 2008).

Questionário de matutuidade-vespertinidade (MEQ) de Horne e Östberg: Questionário com 19 questões cuja pontuação pode variar entre 16-86. Pontuações de 41 e abaixo indicam “tipos vespertinos”, de 59 e acima indicam “tipos matutinos” e entre 42-58 indicam “tipos intermediários” (SILVA et al, 2002) (ANEXO VIII).

Todos os pacientes responderam aos questionários acompanhados de seus companheiros de quarto e todos foram convidados a realizar a polissonografia (PSG) e o teste de múltiplas latências (MSLT), mas apenas a metade realizou os exames (Figura 13).

Figura 13 - Fluxo de investigação do sono nos pacientes com NPC.



Fonte: elaborado pela autora

O exame foi realizado na clínica Intersono, localizada na rua Francisco Holanda, número 730, cidade de Fortaleza, com a supervisão do técnico de polissonografia durante o período noturno. Foram anotadas eventuais intercorrências em questionário próprio além de aplicação de questionários pós-exame, com objetivo de obter informações relativas à noite do exame, sobre eventuais comportamentos apresentados durante aquela noite (APÊNDICE III).

3.4.3 Polissonografia

A PSG foi realizada com polígrafo digital (sistema de sono computadorizado; Neurosoft). Os dados foram coletados usando um eletroencefalograma (EEG) (de acordo com o sistema internacional 10-20) (Fp1-M1, Fp2-M2, F3-M1, F4-M2, C3-M1, C4-M2, P3-M1, P4-M2, F7-M1, F8-M2, T3-M1, T4-M2, T5-M1, T6-M2, O1-M1, O2-M2, Fz-Cz, Cz-Pz), eletro-oculograma bilateral (E1-M2, E2-M1), eletrocardiograma (modificado em V2), e eletromiografia de superfície

nos músculos mento e submental. Eletrodos de superfície foram alocados tanto no tibial anterior como nos músculos extensores dos dedos.

Foi realizado com câmera infravermelho vídeo digital, sincronizado com a data da PSG (Intelbras). Respiração foi monitorizada de acordo: passagem de ar foi medida por um sistema transdutor de pressão nasal e bucal com sensor de fluxo termopar; esforços torácicos e abdominais foram medidos através de cintos de pletismografia; saturação de oxigênio foi medida por oxímetro de pulso; o som do ronco foi gravado com microfone apropriado; posição corporal foi determinada usando um sensor. Todos os parâmetros utilizados estavam de acordo com o manual da Associação Americana de Medicina do Sono (AASM) para a análise do sono e eventos associados: regras, terminologia e especificação técnica (IBER et al, 2007).

O teste de múltiplas latências do sono foi realizado no dia seguinte a polissonografia noturna. Cochilos eram gravados de 08:00, 10:00, 12:00, 14:00, e 16:00 horas. O EEG (F3-A2, F4-A1, C4-A1, C3-A2, O1-A2, O2-A1), EOG horizontal e vertical, e EMG submentoniana foram empregados nos testes dos cochilos (LITTNER et al, 2005).

O diagnóstico das doenças do sono foi realizado de acordo com a ICSD-3, usando informações clínicas, de PSG e de MSLT (SATEIA et al, 2014).

3.5 ANÁLISE DO DADOS

Os dados foram apresentados inicialmente através de descrição clínica de cada paciente. Em seguida, os dados foram apresentados em frequência para variáveis categóricas e média/desvio padrão para variáveis quantitativas.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

Para os pacientes ou responsáveis com diagnóstico clínico de NPC, foi aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO IX) e firmado o Termo de Fiel Depositário para autorização do uso do prontuário (ANEXO X).

A pesquisa foi delineada de acordo com o que rege a resolução nº466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012). A mesma foi submetida à aprovação do Comitê de Ética do HGF, com número de registro 1855077 (ANEXO XI).

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES

Paciente 1

Paciente, sexo feminino, 26 anos, chegou ao serviço um ano antes, após ter o diagnóstico recente de NPC. Desde os seis anos iniciou declínio cognitivo progressivo, com dificuldade de aprendizagem na escola. Aos 10 anos, ela começou a ter desequilíbrio ao andar, tornando-se dependente de cadeira de rodas aos 16 anos. Nos últimos quatro anos, sua mãe percebeu sua voz escandida. A paciente ainda apresentava história de alteração comportamental desde os 13 anos, com atitudes agressivas e infantis além de delírios fantasiosos sobre namoro. Nos últimos anos, passou a apresentar convulsões e foi visto acometimento pulmonar com infecções pulmonares recorrentes. Realizou gastrostomia no último ano, evoluindo para falecimento em dezembro de 2016. Ela possuía pais consanguíneos, primos de primeiro grau, e foi testada para NPC em outra instituição com teste molecular confirmatório: mutação homozigota em *p.V694M* no gene NPC1.

Ao exame físico reportado em prontuário, ela já interagía pobremente, com apenas ruídos como forma de comunicação, apesar de boa interação não verbal. Havia completa paresia do olho superior e o IMC era 16,62. Ao exame motor, paciente movimentava pobremente os membros, com postura flexora dos braços, além de postura distônica de antero e laterocolis e de membros inferiores. Reflexos eram vivos com importante espasticidade. Sua NPCDS era 21.

Suas medicações eram miglustat 600mg/dia por apenas um ano, baclofeno 30mg/dia e trazodona 100mg/dia para o sono. Ela não chegou a usar drogas antiepilépticas pelo diagnóstico das crises tônico-clônicas e mioclonias vir apenas durante internação.

Sobre seu sono, sua mãe relata que aquela tinha insônia desde os 16 anos de idade. Nos primeiros anos, o problema era para iniciar o sono, evoluindo depois com insônia de manutenção e terminal também. Nos últimos dois anos de vida, a paciente não dormia mais que duas horas por dia, estando sempre acompanhada pelo irmão. Paciente passava o dia na rede ou cadeira de rodas e deitava às 21h até às 6h, mas não dormia durante o período, a não ser por pequenos cochilos. Sua mãe

disse que ela apresentava ainda sintomas sugestivos de apneia do sono como roncos, apneia testemunhada e respiração bucal há mais de três anos. Além dessas alterações, a paciente costumava iniciar o sono com movimentos ritmados do tronco e cabeça por vários anos. A pontuação no Epworth era zero. Havia uma história de inquietação dos membros com características predominantes de acatisia, pois não tinham horário para ocorrer e não pareciam aliviar com o movimento nem tinham predomínio em membros inferiores.

Paciente 2

Paciente, 15 anos, sexo feminino, irmã do paciente 1, veio com a mãe, com relato de desequilíbrio aos oito anos. Nos últimos quatro anos, sua mãe percebeu sua voz alterar além de dificuldades de aprendizagem. Ela também teve história de icterícia neonatal, esplenomegalia em ultrassom e arritmia em holter. Esta fez o teste molecular após diagnóstico da irmã, que mostrou mutação homozigota para *p.V694M* no NPC1 como sua irmã. Tomografia de crânio mostrava atrofia cerebelar discreta.

Ao exame, a paciente apresentava MEEM de 23 (atualmente, cursando o ensino médio), era ansiosa e infantil. Apresentava paresia do olhar vertical, com nistagmo a mirada horizontal, Mallampati I, IMC 17,26 e CC de 27 cm. No exame motor, a paciente tinha ataxia axial pior que apendicular, parkinsonismo discreto com tremor cervical e hipopalestesia em membros inferiores, além de postura distônica dos dedos em membros superiores e distonia cinesiológica paroxística na perna esquerda. Reflexos vivos com sinais de Hoffman e *tromner* presentes bilateralmente e cutâneo plantar flexor. O SARA foi de 13,5 e o NPCDS de 8,0.

Fazia uso dos seguintes medicamentos: miglustat 600mg/dia no último ano, sotalol 100mg/dia e escitalopram 10mg/dia nos últimos 20 dias para transtorno de ansiedade. Ela relatou melhora após o miglustat no deambular e falar, com certa estabilização da doença.

Em relação ao sono, paciente dormia acompanhada diariamente pela mãe. Deitava às 22h com adormecer eventualmente demorado de mais de 30 minutos e acordava às 8h. Ela tinha sonhos vívidos com ocasionais alucinações hipnagógicas e falava durante o sono, nos últimos cinco meses. Sua pontuação no Epworth era 03 e no PSQI 02.

Paciente 3

Paciente, 33 anos, sexo feminino, iniciou dificuldade de aprendizagem aos 10 anos, evoluindo com desequilíbrio após dois anos. Aos 17 anos, ela iniciou um quadro de psicose com delírios persecutórios, condição de difícil controle até os dias atuais. Nos últimos anos, sua mãe percebeu fala escandida e disfagia para líquidos. Além dessas alterações, ela ainda apresentava esplenomegalia ao ultrassom, e acometimento pulmonar visto em TCAR (tomografia de alta resolução). A paciente foi mãe aos 20 anos, sem complicações. Paciente obteve diagnóstico apenas aos 22 anos de idade com teste molecular de NPC1 que mostrou duas mutações patogênicas: a missense *c.530G>A (p.Cys177Tyr)* no exon 5 e a variante intrônica *c.3477_+3dupTG* no intron 22.

Ao exame, paciente pontuava apenas 12 pontos no MEEM, tendo completado ensino médio, era infantil e ansiosa na consulta com ainda sintomas psicóticos quando perguntada sobre. Apresentava paresia vertical do olhar com lentificação horizontal, Mallampati I, IMC 17,54. No exame motor, ela tinha ataxia cerebelar com predomínio axial, além de postura distônica dos quatro membros, pior em superiores. Reflexos vivos com cutâneo plantar flexor bilateral. O SARA foi 25,5 e o NPCDS de 14.

Fazia uso dose seguintes medicamentos: miglustat 600mg/dia desde 2007, além de quetiapina 800mg/dia, citalopram 20mg/dia e periciazina 60mg/dia. Sua mãe relata melhora após o miglustat na disfagia, na marcha e na fala com alguma estabilização do quadro, apesar de certo declínio cognitivo ainda.

Quanto ao sono, a paciente dormia acompanhada em dias alternados pela mãe e por cuidador, iniciou quadro de insônia aos 18 anos, com medicações posteriores que a ajudaram no sono. Deitava às 20h, com início do sono às 20h40 até 6h, com três despertares noturnos, mas com retorno fácil ao sono. Relato de cochilo por 30 minutos até 3x/semana. Esta ainda apresentava roncos 2x/semana, tosse noturna diariamente, com ocasional boca seca na manhã. Relatava ainda mioclonias para iniciar o sono 2x/semana. Sua pontuação no epworth era 09 e no PSQI 07.

Paciente 4

Paciente de 40 anos, sexo masculino, iniciou aos 33 anos dificuldade para movimentar os olhos verticalmente para cima e tremores em mãos. Após alguns

meses, evoluiu com desequilíbrio e piora da cognição logo mais. Sua voz ficou escandida e iniciou um quadro de disfagia. O paciente tinha história de atraso do desenvolvimento psicomotor leve e diagnóstico de dislexia aos sete anos, mesmo assim completou o ensino superior. Apresentou ainda 2 episódios isolados de crises convulsivas espaçados por anos, sendo optado por não iniciar terapia anti-convulsivante. Apresentava esplenomegalia ao ultrassom e disfunção sexual. Sua mãe era brasileira e seu pai suíço, não havia consanguinidade na família nem outros casos. Em ressonância de crânio, viu-se atrofia cerebral e cerebelar. O paciente teve diagnóstico aos 34 anos, após um ano de acompanhamento na clínica Mayo, apesar de Filipin negativo, realizou teste molecular confirmatório para NPC1, com duas mutações: uma no exon 20 do NPC1 *c.2974G>T* e outra no exon 21 do NPC1 *c.3104C>T*.

Ao exame, paciente pontuava apenas 19 pontos no MEEM, com ensino superior completo. Tinha comportamento infantil na entrevista. Havia paresia do olhar vertical, Mallampati I, IMC 26,16. Ao exame motor, tinha ataxia axial pior que apendicular, com tremor de ação e postural. Reflexos eram vivos com cutâneo plantar flexor. SARA foi de 16,5 e NPCDS de 10.

Fazia uso dos seguintes medicamentos: miglustat 600mg/dia desde 2013, propranolol 80mg/dia para tremor e Bactrim 800mg/dia para lesão dermatológica em couro cabeludo. Sua mãe relatou melhora da marcha, coordenação, disfagia com alguma estabilização da doença após início do miglustat.

Em relação ao sono, sua mãe referiu sonolência diurna quatro vezes por semana, além de sono fragmentado com cochilos 3x/semana após almoço, sentado, por 30 minutos cada. Falou ainda que já havia presenciado algumas vezes ele falando e se mexendo por estar sonhando na madrugada, apesar de só dividir o quarto com ele em viagens. Relatou ainda que o quarto do filho por vezes estava desorganizado pela manhã. Houve relato de mioclonias para iniciar o sono ocasionalmente também. Paciente deitava às 21h com início do sono rápido e acordava às 6h30, com média de dois despertares para ir ao banheiro durante a noite, mas retorno fácil ao sono. Sua pontuação no Epworth foi de 09 e no PSQI 02.

Paciente 5

Paciente de 26 anos, iniciou quadro de psicose com delírios persecutórios aos 16 anos, com alucinações visuais, coprolalia e isolamento social recebendo diagnóstico de esquizofrenia na época. Após seis meses, ela iniciou quadro de desequilíbrio com declínio cognitivo. Sua mãe notou ainda sua voz mais escandida e disfagia nos últimos anos. Paciente ainda tinha história prévia de calazar aos seis anos de idade. Em 2016, teve hospitalização devido a hidroadenite. Seus pais eram primos distantes. Não havia casos na família. O diagnóstico da doença veio aos 22 anos, após seis meses em nosso ambulatório, com mutação homozigota para *p.11061T* no gene NPC1. Apresentava ressonância de crânio com atrofia cerebelar.

Ao exame físico, paciente tinha 14 pontos no MEEM, com ensino médio completo. Era infantil na entrevista, com afeto pseudobulbar e delírios persecutórios. Apresentava paresia do olhar vertical, Mallampati IV, IMC 18,43. Ao exame motor, a ataxia cerebelar também era predominantemente axial, além de postura distônica dos membros superiores e distonia de tronco, reflexos vivos com cutâneo plantar indiferente. O SARA foi 25,5 e o NPCDS 14,0.

Fazia uso dos seguintes medicamentos: miglustat 600mg/dia desde 2014, olanzapina 20mg/dia e primidona 200mg/dia para tremor. Sua mãe relatou melhora após início do miglustat na disfagia, marcha e fala.

Quanto ao sono, a paciente relatava sensação desconfortável em pernas durante a noite com alívio ao mexê-las, apresentava ainda movimentos periódicos dos membros diariamente nos últimos 20 anos. No último ano, paciente havia iniciado quadro de insônia, principalmente de manutenção e terminal, mas sua higiene do sono era pobre, com horas deitada durante o dia e ocasionalmente sonolência diurna, principalmente durante a menstruação. A paciente dormia acompanhada da mãe na mesma cama, deitando horas antes e com início do sono às 19h até 4h30, com cerca de três despertares por noite e alguma dificuldade de retornar ao sono. Levantava às 6h. A paciente ainda apresentava história de roncos diários, com tosse noturna, boca seca pela manhã e respiração bucal diária. Sua pontuação no Epworth era 08 e no PSQI 08.

Paciente 6

Paciente, 33 anos, iniciou desequilíbrio aos 12 anos. Posteriormente, evoluiu com alteração na fala e disfagia para líquidos além de declínio cognitivo. Em 2015, iniciou quadro de alteração comportamental com desinibição, agressividade, compulsão em varrer a casa e ideias fixas, além de ocasional incontinência urinária e fecal. A paciente tinha história de tireoidectomia por câncer de tireóide em 2009. Apresentava ainda esplenomegalia ao exame físico. Seus pais eram primos de primeiro grau com uma irmã também acometida pela doença. Tomografia de crânio mostrava atrofia cerebelar. Paciente recebeu diagnóstico no Hospital Sarah Kubitschek em 2014 com mutação homozigota *p.P1007A* para NPC1, sendo encaminhada ao nosso ambulatório.

Ao exame físico, seu MEEM era 17 pontos, com ensino médio completo, e comportamento infantil com afeto pseudobulbar. Havia paresia do olhar vertical, Mallampati III, IMC 24, blefaroespasma e distonia oromandibular e de platisma. Apresentava ainda ataxia com predomínio axial também, assistência para deambulação e postura distônica do membro superior esquerdo. Reflexos eram vivos com cutâneo plantar indiferente. SARA de 24 e NPCDS de 12.

Fazia uso dos seguintes medicamentos: miglustat 600mg/dia desde 2014, quetiapina 150mg/dia, escitalopram 15mg/dia, levotiroxina 150mg/dia. Sua mãe relatou ainda melhora após início de miglustat na disfagia, na marcha e fala.

Em relação ao sono, a paciente relatava insônia desde 2015, principalmente de manutenção, mas para iniciar também 2x por semana. Ela dormia acompanhada da irmã, deitando às 23h e iniciando o sono por volta de 24h até 6h, com três despertares noturnos e dificuldade para retornar o sono. Sua mãe relatou que duas vezes por semana paciente tirava cochilos de 30 minutos. Relatou ainda roncos cerca de uma vez por semana e boca seca pela manhã. Sua pontuação no Epworth foi de 03 e no PSQI 09.

Paciente 7

Paciente, 26 anos, iniciou quadro de sonambulismo aos 20 anos e, um ano depois, iniciou desequilíbrio e declínio cognitivo. Posteriormente, percebeu alteração da voz e disfagia. Em 2014, iniciou quadro psicótico, além de desinibição em relação ao sexo oposto. Seus pais eram consanguíneos. Paciente apresentava ainda

esplenomegalia em ultrassom. Recebeu o diagnóstico no SARAH Kubitschek em 2014 com mutação homozigota *p.P1007A* para NPC1, logo após sua irmã (caso seis), com mesma mutação da irmã.

Ao exame físico, seu MEEM era 21 pontos, com ensino médio completo. Na entrevista, era pueril como os demais pacientes e tinha paresia vertical do olhar, com Mallampati I e IMC 23. Na parte motora, apresentava ataxia cerebelar de predomínio axial também com reflexos vivos e cutâneo plantar flexor, SARA de 13,5 e NPCDS de 9,0.

Fazia uso dos seguintes medicamentos: miglustat 600mg/dia há dois meses além de quetiapina 50mg/dia e sertralina 50mg/dia nos últimos meses.

Em relação ao sono, primeiramente a mãe relatou sonambulismo, evoluindo com progressiva hipersonia, fragmentação do sono com 18 horas de sono por dia no último ano. Ela dormia acompanhada da irmã, e referia ainda sintomas desagradáveis em membros inferiores com urgência por movimentar e melhora ao fazê-lo por volta de quatro vezes por semana. Além disso, sua mãe relatou que nos últimos quatro anos os episódios de sonambulismo ficaram mais distantes, ocorrendo de meses em meses, mas que no mês dos ocorridos havia 3 a 4 episódios. Sua pontuação no Epworth era 10 e no PSQI 09.

Paciente 8

Paciente de 15 anos, iniciou no primeiro mês de vida icterícia neonatal com posterior acometimento de hepatoesplenomegalia e sangramento intestinal com melhora após hospitalização. Aos seis meses de idade, iniciou acometimento pulmonar e dispneia, sendo hospitalizada novamente com oxigênio domiciliar na alta hospitalar. A paciente nunca andou e apenas falou poucas palavras, mas conseguia sentar até os cinco anos de idade. Iniciou quadro de cataplexia com um ano com melhora nos últimos anos. Aos dois anos, iniciou quadro de convulsões com bom controle com fenobarbital. Aos cinco anos, paciente foi gastrectomizada e iniciou o miglustat de forma bastante irregular, devido à dificuldade de suporte na época. Aos sete anos, foi traqueostomizada e vive com CPAP domiciliar desde então. A paciente não possuía história familiar ou pais consanguíneos, mas tinha uma irmã natimorta por causa desconhecida. O diagnóstico veio aos dois anos de idade, com teste molecular positivo para NPC2.

Ao exame físico, a paciente praticamente não interage, além de abrir os olhos ao chamado e tentar mexê-los. Havia paresia vertical do olhar com lentificação horizontal associada, Mallampati IV, e baixa estatura, sem nunca ter medido a altura. A última vez em que havia sido pesada estava com 33kg há mais de ano. Na parte motora, havia uma tetraparesia espástica com postura distônica dos quatro membros e cutâneo plantar flexor, o SARA era 40 e o NPCDS de 23.

Fazia uso dos seguintes medicamentos: fenobarbital 80mg/dia e complexo vitamínico. Paciente parou miglustat em outubro de 2017, devido à gravidade do quadro. Sua mãe referiu discreta melhora após miglustat, mas referiu não ter usado a medicação regularmente por mais que um ano seguido.

Quanto ao sono, a paciente sempre teve higiene do sono pobre devido à gravidade da doença, passando 24 horas por dia deitada no quarto. Há alguns anos, paciente passou a apresentar insônia de manutenção mas com sonolência diurna até há dois anos. Há cinco anos, evoluiu para insônia terminal e, há um ano, passou a apresentar insônia inicial também. Atualmente, ela passava a maior parte dos dias e da noite acordada, com uma média de 2-5 horas de sono por dia. Quando adormecida, apresentava dificuldade para despertar ao chamado, demorando minutos para estar completamente desperta. A cataplexia atualmente não é mais referida, mas na infância eram várias vezes ao dia, com atonia do tronco ao estar enquanto estava sentada. Os questionários de Epworth e PSQI não puderam ser realizados, devido à gravidade do quadro.

4.2 ACHADOS CLÍNICOS E DO SONO

De acordo com as formas de NPC, 3 pacientes apresentavam a forma juvenil, três a forma adulta, um a forma perinatal e uma a forma infantil tardia, houve relato de consanguinidade na metade da amostra. A avaliação clínica revelou IMC e Mallampati normais na maioria dos pacientes (N = 85,7; 71,4 %). Todos os pacientes apresentavam ataxia cerebelar, paresia do olhar vertical e declínio cognitivo. A SARA variou de 13,5 a 40 e o *disability scale* de 8 a 23. O exame neurológico mostrou ainda distonia e tremor postural como sinais comuns do NPC. A psicose foi um achado bastante prevalente no estudo (Tabela 2 e 3).

Tabela 2 - Achados clínicos e globais de oito pacientes com Niemann-Pick tipo C

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8
Sexo	F	F	F	M	F	F	F	F
Idade (anos)	26	15	33	40	26	33	26	15
Início de NPC (anos)	6	8	10	32	16	12	20	0,84
Classificação do NPC*	2	3	3	4	4	3	4	1
1º sintoma	Cognição	Ataxia	Cognição	Paresia do olhar	Psicose	Ataxia	Sonambulismo	Hepático
Mutação	p.V694M	p.V694M	c.530G>T; c.3477_+3du pTG	c.2974G>T; c.3104C>T	p.I1061T	p.P1007A	p.P1007A	**
Atrofia cerebelar	--	S	--	S	S	S	--	--
SARA	NA	13,5	25,5	16,5	20,5	24	13,5	40
Disability scale	21	8	14	10	12	12	9	23
Início Miglustat (anos)	25	7	23	8	9	21	6	15
Tempo de uso Miglustat (anos)	0,7	1	10	5	8	2	<1	10***
Efeitos adversos Miglustat	N	N	N	Diarreia	Perda ponderal	N	N	N
Achados clínicos:								
Psicose	N	S	S	N	S	S	S	N
NPMD	N	N	N	S	N	N	N	S
Urinário/sexual	S	N	N	S	N	S	N	S
Pneumopatia	S	N	S	N	N	N	N	S
Hepatoesplenomegalia	N	N	S	S	S	S	S	S
Distonia	S	S	S	N	S	S	N	S
Tremor Postural	N	N	N	S	S	N	N	N
Icterícia Neonatal	N	S	N	N	N	N	N	S
Convulsões	S	N	N	N	N	N	N	S
Paresia Vertical do olhar	S	S	S	S	S	S	S	S
MEEM	NA	23	12	19	14	17	21	NA
Escala de exame clínico								
IMC	<17	17,3	17,6	26	18,4	23,2	23,1	NA
Mallampati	NA	0	1	1	4	0	1	4
Circunferência Cervical (cm)	NA	27	--	--	--	33	--	--

NPC – Niemann Pick tipo C; SARA – Escala para avaliação e graduação das ataxias ; M – Masculino; F – Feminino; NA – não aplicável; S – sim; N- Não; NPMD - atraso do desenvolvimento neuropsicomotor; MEEM – Mini exame do estado mental; IMC – índice de massa corporal. * Classificação do NPC: 1 – peri/pré-natal; 2 – infantil precoce; 3 - infantil tardio; 4 - juvenil (clássica); 5 adulto. **única com mutação em NPC2.

***Tratamento irregular.

Fonte: elaborado pela autora

Tabela 3 – Dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes com Niemann Pick tipo C acompanhados no Hospital Geral de Fortaleza durante o período de janeiro de 2017 a junho de 2018

	Média (DP)	N (%)
Idade (anos)	26,75 (8,71)	--
Idade do início dos sintomas (anos)	13,10 (9,64)	--
Duração da doença (anos)	13,64 (6,86)	--
SARA	21,92 (9,28)	--
Disability scale	13,62 (5,52)	--
Tempo de Miglustat regular	3,56 (3,67)	--
MEEM	17,67 (4,18)	--
IMC	20,37 (3,64)	--
Paresia Vertical do olhar	--	8 (100)
Declínio cognitivo	--	8 (100)
Hepatoesplenomegalia	--	6 (75)
Cataplexia	--	1 (12,5)
Sintomas psiquiátricos	--	5 (62,5)
Pneumopatia	--	3 (37,5)
Distonia	--	6 (75)
Tremor postural	--	2 (25)
Convulsão	--	2 (25)
Icterícia neonatal	--	2 (25)
Urinário/sexual	--	4 (50)
Formas juvenil/adulto	--	6 (75)
Mallampati 0/1	--	6 (75)

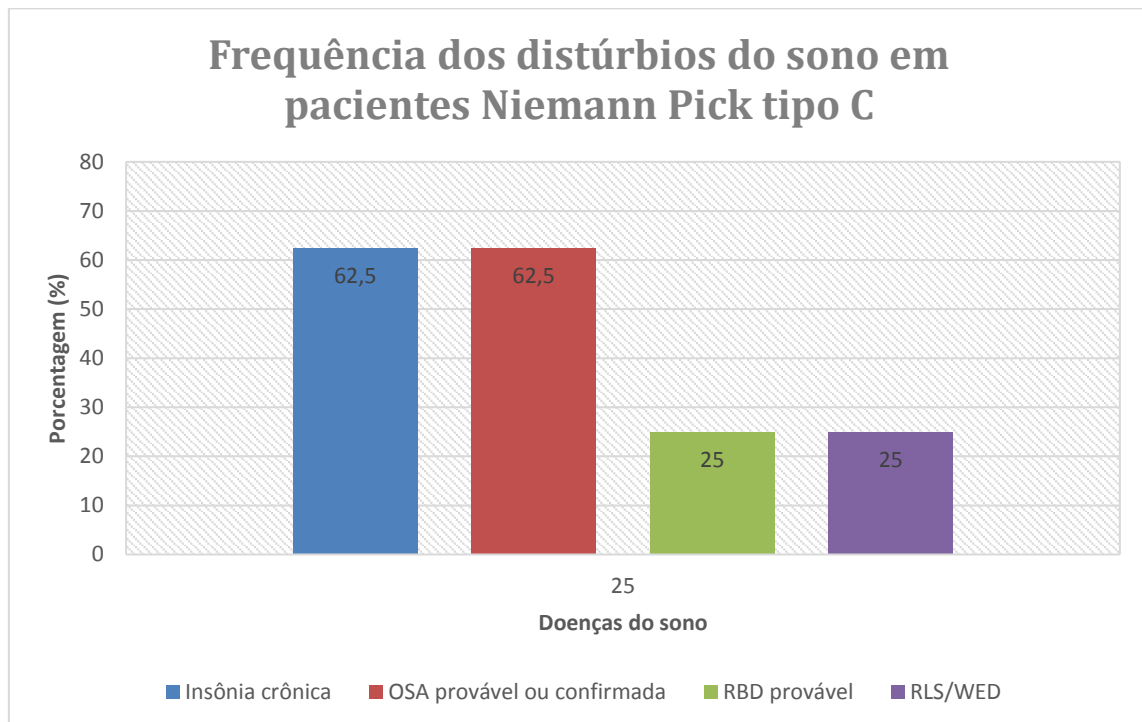
Os dados estão em média (Desvio padrão) e número (porcentagem); DP – desvio padrão; N – número; NPC – Niemann Pick tipo C; SARA – Escala para avaliação e graduação das ataxias ; M – Masculino; F – Feminino; NA – não aplicável; S – sim; N- Não; MEEM – Mini exame do estado mental; IMC – índice de massa corporal. * Classificação do NPC: 1 – peri/pré-natal; 2 – infantil precoce; 3 - infantil tardio; 4 - juvenil (clássica); 5 adulto. *Tratamento irregular.

Fonte: elaborado pela autora

Sobre a avaliação do sono, todos os pacientes tinham anormalidades. Insônia crônica foi diagnosticada em 5 pacientes (62,5%), apneia do sono provável ou confirmada em 5 pacientes (62,5%), sintomas de transtorno comportamental do sono

REM em 2 pacientes (25%) e síndrome de pernas inquietas em 2 pacientes (25%) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Frequência dos principais transtornos do sono nos pacientes com Niemann-Pick tipo C, de acordo com a Terceira classificação internacional de doenças do sono, no Hospital Geral de Fortaleza (n = 8)



(RBD, transtorno comportamental do sono REM; OSA, Apneia obstrutiva do sono; RLS/ WED, síndrome de pernas inquietas/Willis-Ekbom).

Fonte: elaborado pela autora

Todos os pacientes com insônia crônica apresentavam insônia tipo intermediária, mas inicial e terminal também foram descritas. Todos esses pacientes com insônia estavam em uso de drogas psicotrópicas e nenhuma medicação foi alterada ou descontinuada para realização de PSG/MSLT, por motivos éticos.

Todos os pacientes apresentavam padrão circadiano matutino moderado ou padrão intermediário, medidos pelo MEQ. Quatro pacientes tinham PSQI indicando pobre qualidade do sono, dois não puderam realizar o questionário devido à gravidade da doença e à morte. Sonolência diurna excessiva foi descrita em um paciente. Quatro pacientes apresentavam clínica de AOS, mas apenas um desses fez a PSG. Houve

dois outros pacientes com diagnóstico de AOS pela PSG que não possuíam queixas clínicas (tabela 4). Um paciente apresentava escore alterado de IRSRS indicando sintomas graves e outro tinha sintomas menores. Dois pacientes apresentavam escores alterados de RBDSQ-BR e um tinha quatro pontos na escala, mas este na verdade tinha quadro de sonambulismo, diagnóstico diferencial conhecido e confundidor na escala. Apenas uma paciente com queixa de provável TCSREM realizou a PSG, mas dormiu apenas três horas de sono total com três minutos de sono REM.

Tabela 4 - Características do sono em oito dos pacientes com Niemann Pick tipo C acompanhados no Hospital Geral de Fortaleza durante o período de janeiro de 2017 a junho de 2018.

(continua)

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8
Parceiro de quarto na entrevista	S	S	S	N	S	S	S	S*
Latência subjetiva (minutos)	>120	30-60	0	0	0	60	120	>120
Eficiência subjetiva	8%	85%	90%	100%	54%	71%	67%	25%
Drogas psicotrópicas (dose)	Trazodona 100mg/d	N	Quetiapina 800mg/d + periciazina	N	Olanzapina 10mg/d	Quetiapina 100mg/d	Quetiapina 50mg/d	Fenobarbital 100mg/d
Número de despertares	>3	0	3	2	>3	2	2	>3
Razão para acordar	--	--	Tosse	Urinário	--	Urinário	Urinário	--
Latência para retornar sono (minutos)	>30	<30	>30	<30	30	>30	<30	--
Sono restaurador	--	S	S	S	S	S	N	--
Insônia crônica	S	N	S	N	S	S	N	S
Cataplexia	N	N	N	N	N	N	N	S
Epworth	NA	3	9	8	9	3	10	NA
Ronco	>3x/semana	N	2x/semana	N	>3x/semana	2x/semana	N	NA**
Apneia testemunhada	S	N	N	N	S	N	N	N
Respirador bucal	S	N	N	N	S	N	S	S
OSA provável	S	N	N	N	S	N	N	NA
Sensação noturna desagradável/urgência RLS	S***	N	N	N	S	N	S	N
IRLSRS	NA	NA	NA	NA	21	NA	4	NA
Atuação durante sono	N	N	N	Final 1*/3	Começo 1/3	N	Médio 1/3	N
RBDSQ-BR	NA	3	2	5	5	1	4	NA
PSQI	NA	2	7	11	2	10	9	NA
MEQ	58	62	55	NA	59	51	53	63

NA – não aplicável; S – sim; N – não; *3 vezes por semana com parceiro de quarto; ** CPAP desde 8 anos de idade; *** acatisia; OSA – apneia obstrutiva do sono; RLS – síndrome de pernas inquietas; Epworth - Escala de Sonolência Diurna de Epworth; Epworth está alterado >9; IRLSRS – escala Internacional das pernas inquietas, 0-10: leve, 11-20: moderado, 21-30: grave e acima de 30: muito grave; RBDSQ-BR – versão brasileira

do questionário de triagem de transtorno comportamental do sono REM, alterado >5 ; PSQI – índice de qualidade do sono de Pittsburgh; MEQ – questionário da matutuidade-vespertinidade, <42: vespertino, 42-58: intermediário e >58: matutino.

Fonte: elaborado pela autora

Todos os pacientes que fizeram polissonografia apresentavam tempo total de sono reduzido e/ou desorganizado, com eficiência do sono, tempo total de sono e quantidade de sono REM menores que o esperado para indivíduos do mesmo sexo e idade. Em relação à desorganização do sono no EEG, houve a presença de padrão alfa-delta em 3 pacientes e desorganização de atividade de base em 2 pacientes além de presença de atividade sigma no sono REM de 1 paciente. Um paciente teve índice de despertar maior que o normal. Dois pacientes tiveram a latência do sono reduzida. Ainda, três pacientes tiveram aumento do sono N3 e dois diminuição do sono REM. O paciente sete teve presença de REM sem atonia, em uso de sertralina, a qual não foi descontinuada antes da PSG (Tabela 5). IDR revelou um AOS moderado e dois leves. PLMI foi maior que cinco em uma paciente. MSLT foi anormal em uma paciente, com baixa latência média e a presença de 5 SOREMs. Outra paciente tinha relato de cataplexia, mas ela não fez a PSG com MSLT.

Tabela 5 - Achados da polissonografia e do teste de múltiplas latências em quatro pacientes com Niemann Pick tipo C acompanhados no Hospital Geral de Fortaleza durante o período de janeiro de 2017 a junho de 2018

	Pacientes com NPC				Valores de referência *
	Paciente 2	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	
PSG parâmetros					
Tempo total de sono (h)	4,8	3,9	6,4	5,5	7,5-8
Eficiência do sono (%)	34,5	17,7	43,6	65,2	80-85
WASO (minutos)	67	203	44	54,5	15-110
Latências do sono (min)					
Início do sono	39,7	13,4	15,8	53,7	< 30
REM	211	81	30	22,5	90-120
SWS	93,2	26,9	86,8	118,2	--
Estágios do sono (%)					
NREM1	8,2	19,4	13,8	5,1	5
NREM2	52,9	46,9	47,0	43,4	50
NREM3	35,1	31,1	21,3	26,7	20
REM	2,5	1,3	15,3	16,8	25
EFM	-	-	-	+	-
Índice de despertares	23,71	11,47	13,57	9,68	6-22
total					
IDR total	11,96	18,93	2,49	7,14	<5
PLMI total	0	0	2,34	6,33	<15
Atonia no sono REM	S	S	S	N	S
MSLT parâmetros					
Latência média (min)	19,9	12	15,9	2,5	10-15
SOREMs	0	0	0	5	0

S – sim; N – não; WASO – tempo acordado após início do sono; PSG – polissonografia; REM – movimentos rápidos do olho; SWS – sono de ondas lentas; PLM – movimentos periódicos dos membros; MSLT – teste de múltiplas latências; IDR – Índice de distúrbios respiratórios; EFM – mioclonia fragmentar excessiva; * população saudável com mesma idade e sexo

Fonte: elaborado pela autora

5 DISCUSSÃO

Uma vasta gama de sintomas neurológicos é descrita em pacientes com NPC (VANIÉR et al, 2016). Ataxia cerebelar, paresia do olhar vertical e declínio cognitivo foram vistos em todos os pacientes do estudo atual. Estes achados são consistentes com estudos prévios que já mostraram que os principais sintomas neurológicos e psiquiátricos são demência, declínio cognitivo pré-senil, paresia do olhar vertical e cataplexia gelástica (WIJBURG et al, 2012; VANIÉR et al, 2016).

Além desses achados mais comuns, encontrou-se ainda psicose e distonia como alterações com prevalência significativamente maior que as previamente descritas de 75% e 62,5% respectivamente. Em estudo francês retrospectivo com 173 pacientes com NPC desde 1990, viu-se prevalência de 27% de psicose e relato de distonia generalizada em 8% dos casos, mas sem relato em relação a distonia segmentar ou focal. Provavelmente a maior ocorrência de psicose deve-se ao fato dos pacientes da amostra terem predominantemente formas mais tardias da doença (NADJAR et al, 2018). Em estudo com oito pacientes com início adolescente/adulto, viu-se prevalência de distonia semelhante, com dois destes com distonia generalizada e um paciente com distonia como sintoma inicial, tendo o mesmo reportado psicose apenas em dois pacientes de sua amostra (KOENS et al, 2016).

No presente estudo, foram descritas as alterações de sono em uma série de casos de pacientes com o diagnóstico clínico e genético de NPC. Além da cataplexia, outras desordens do sono foram encontradas nesta população de NPC. Insônia crônica, AOS, provável TCSREM e síndrome de pernas inquietas foram descritos. Esses resultados sugerem que o envolvimento expressivo do sistema nervoso central nos pacientes com NPC em áreas tipo tálamo, cerebelo, tronco cerebral e diencéfalo descrito previamente em outros estudos poderia também interferir nas áreas que regulam o ciclo sono-vigília (BENUSSI et al, 2018). Além disso, outro estudo baseado em ressonância com grupo controle também descreveu alteração importante em hipocampus bilaterais, tálamo, cerebelo superior, ínsula além de outras pequenas áreas do córtex íferoposterior (WALTERFANG et al, 2010).

O papel do cerebelo na regulação do sono tem sido descrito de forma mais consistente recentemente. Pacientes com desordens primárias do sono, como insônia crônica, apneia obstrutiva do sono acompanhada por sonolência diurna apresentavam

atrofia cerebelar (DELROSSO e HOQUE, 2014). Além disso, outros estudos descrevem que pacientes com transtorno comportamental do sono REM apresentam uma diminuição do volume dos lobos anteriores do córtex cerebelar e núcleos cerebelares (BOUCETTA et al, 2016).

Por outro lado, pacientes com disfunções cerebelares podem apresentar diversas desordens do sono (DELROSSO e HOQUE, 2014). Um exemplo, são as ataxias espinocerebelares, caracterizadas pela degeneração do cerebelo e suas conexões aferentes e eferentes, podem apresentar sonolência diurna como também parassonias do sono REM e não REM (PEDROSO et al, 2011).

Estudos experimentais como em gatos com lesões do vermis cerebelar e hemisférios foram descritos aumento da duração média de NREM e duração total do REM, enquanto diminuição do número médio de períodos durante o ciclo sono-vigília. Lesões dos pedúnculos superiores dos gatos, o único caminho de saída do cerebelo, resultaram também em uma redução da duração média e tempo total de sono REM e não REM, respectivamente (CUNCHILLOS et al, 1982). Tais estudos sugerem que as doenças do sono e a patologia cerebelar são diretamente envolvidas entre si, e presumivelmente devido a projeções recíprocas fortes entre o cerebelo e o córtex cerebral, elas coexistem de forma relativamente frequente (CANTO et al, 2017).

O paciente 7 iniciou a doença com sintomas de sonambulismo e sonolência diurna. Até onde se sabe, não há relatos de sonambulismo como primeiro achado clínico ou durante a doença. Este achado pode representar uma coincidência, já que sonambulismo é comum em idade jovem, com características atípicas devido ter se iniciado já na vida adulta e não apresentar história familiar para tal, mas poderia ser causado pelo envolvimento de estruturas subcorticais na doença de NPC e/ou por fragmentação do sono observado neste caso específico (TOTENHAGEN et al, 2017).

Insônia crônica foi descrita em 5 pacientes mesmo com cronotipo intermediário ou matutino e todos com a doença NPC há mais de 10 anos. Em concordância com o atual estudo, Nevsimalova et al. também descreveu um paciente com insônia em um estágio tardio da doença (NEVSIMALOVA et al, 2015). Acreditamos que, talvez, no NPC, ocorra um envolvimento gradual e progressivo de estruturas relacionadas com o ciclo sono-vigília no tronco cerebral e diencefalo. Além disso, a medida que a doença progride, a morte neuronal aumenta, comprometendo principalmente certas regiões, particularmente as células de Purkinje do cerebelo.

De fato, o envolvimento do cerebelo sozinho pode ter um papel no controle do sono. Os neurônios deste estão conectados com a rede de sono-vigília. Como resultado, pacientes com ataxia podem apresentar uma variedade de alterações do sono (CANTO et al, 2017). Ainda, a disfunção motora causada pela doença, pacientes restritos ao leito e a emergência de sintomas psiquiátricos, como psicose, podem ser outros fatores causais para a queixa de insônia.

AOS foi o distúrbio do sono mais prevalente na nossa amostra de pacientes juntamente com insônia crônica. Não há estudos de AOS em pacientes com NPC. Estes pacientes têm dificuldades na coordenação dos músculos respiratórios durante o sono e um tônus muscular respiratório possivelmente menor. Além disso, os pacientes estavam usando medicações que poderiam interferir no tônus muscular. Também é importante mencionar que obesidade não foi encontrada neste grupo de pacientes NPC.

De forma interessante, os três pacientes com AOS confirmada por PSG tinham psicose. Apesar da relação entre AOS e psicose ser incerta, um estudo prévio com 1825 pacientes psicóticos, com idade média de 38,4 anos, mostrou 41,9% de pacientes com sintomas de AOS (roncos, e pausa respiratória durante o sono) no último ano utilizando o questionário do centro médico da universidade de Maryland, apesar de quase 80% não terem parceiro de quarto fixo (LIU et al, 2016). Este achado pode representar uma coincidência, mas, já que a prevalência de AOS no Brasil é 32,8%, poderia ser explicado também por essa relação entre psicose e AOS já descrita (TUFIK et al, 2010).

No presente estudo houve também 3 pacientes com sintomas clínicas de Síndrome de pernas inquietas, mas um deles tinha acatisia, um diagnóstico diferencial comum. Até o nosso conhecimento, não há estudos sobre a associação entre NPC e SPI. Nevsimalova et al. fizeram um estudo retrospectivo de 22 NPC pacientes acompanhados nos últimos vinte anos no serviço. Os autores relataram sono inquieto em 27,25% dos pacientes, mas esses sintomas não foram bem descritos, nem diagnósticos diferenciais de SPI foram excluídos (NEVSIMALOVA et al, 2015).

A associação de SPI com uma variedade de doenças mostra a etiologia multifatorial desta síndrome. O conhecimento atual aponta para a deficiência de ferro e a inflamação crônica como as principais causas da disfunção dopaminérgica. Contudo, a fisiopatologia é mais complexa do que previamente se pensava, com

envolvimento de circuitos talamocorticais, os quais provavelmente são afetados nos pacientes NPC (ASKENASY et al, 2015).

Foi encontrado ainda um paciente com quadro de sonolência excessiva diurna. O mesmo paciente teve PSG com MSLT com achados compatíveis com narcolepsia, mas o tempo total de sono durante a PSG não foi o necessário para fechar o diagnóstico e, infelizmente, não foi possível realizar a dosagem da hipocretina no líquido. Não foram interrompidas as medicações para realização dos exames (NIGHTINGALE et al, 2005; LEE et al, 2016). A produção da hipocretina no hipotálamo lateral aparenta ser afetada nesses pacientes, sendo uma possível explicação para esse achado (VANKOVA et al, 2003; NEVSIMALOVA et al, 2015), além de ser de conhecimento geral que o hipocampo está normalmente acometido nos pacientes com NPC (WALTERFANG et al, 2010; TOTENHAGEN et al, 2017).

Apesar de achado característico e específico na NPC, houve apenas 1 paciente com cataplexia, com a forma infantil precoce da doença. De fato, esses sintomas são comumente descritos nas formas mais precoces do NPC (SMIT et al, 2006; NEVSIMALOVA et al, 2015). Há relatos de associação do NPC com o aumento da atividade colinérgica e diminuição da atividade monoaminérgica na ponte superior, os quais são essenciais para a transição de sono não-REM para o sono REM (OVEREEM et al, 2001). Um estudo experimental de ratos com NPC descreveu a discrepância entre a baixa imunorreatividade da tirosina-hidroxilase no locus ceruleus com a preservação de neurônios imunomarcados para acetilcolina transferase no tegmento do pedúnculo pontino dos ratos NPC1, podendo ser relacionado com a ocorrência de cataplexia nestes pacientes (LUAN et al, 2018).

Smit et al. (2006) observaram um menino de 9 anos de idade com sintomas piramidais e cerebelares progressivos e declínio cognitivo a partir dos 4 anos de idade. Durante a admissão no hospital, os pais relataram colapsos frequentes enquanto o menino estava rindo. Estes foram observados também durante o exame neurológico e classificados como cataplexia. Exames neurológicos também revelaram paralisia vertical do olhar, ataxia do tronco grave, tremor de intenção e sintomas leves de espasticidade. A investigação com ultrassonografia abdominal mostrou hepatoesplenomegalia leve. Testes de fluorescência filipina foram positivos, e nos estudos moleculares foram verificadas mutações no gene NPC1. O nível de hcr1-1 no

líquor estava dentro da faixa normal, e os episódios de cataplexia foram geridos com sucesso com fluoxetina.

Kanbayashi et al. (2003) publicou o caso de um menino de 3 anos de idade com NPC e relato de cataplexia desde os 2 anos de idade, sem sonolência diurna excessiva. A latência do sono em dois testes durante o dia foi de 16 minutos, sem períodos de sono REM de início precoce (SOREM). O nível de hcrt-1 no líquido estava levemente diminuído, enquanto nenhuma deficiência foi detectada em um outro menino de 3 anos de idade com NPC sem cataplexia. Outro caso NPC com cataplexia e deficiência de hcrt-1 no líquido foi descrita por Oyama et al. (2006). A cataplexia tornou-se aparente com 9 anos de idade. O nível de hcrt-1 no líquido foi moderadamente baixo.

No presente estudo, 2 pacientes com NPC foram diagnosticados com TCSREM. TCSREM é um transtorno caracterizado pela perda da atonia muscular durante o sono REM associado a pesadelos e atuação no sono. Existe uma associação de TCSREM com alfa-sinucleinopatias e com a narcolepsia. No tronco cerebral, há um núcleo neuronal responsável pela atonia muscular durante o sono REM (núcleo sublaterodorsal e formação reticular magnocelular) e o envolvimento destes núcleos na fisiopatologia do NPC pode ser outra explicação para essas comorbidades (DAUVILLIERS et al, 2013).

O estudo mostrou ainda 4 pacientes com alterações na estrutura do sono, todos que fizeram PSG. O exame demonstrou eficiência do sono, tempo total de sono e tempo total de sono REM menores que o esperado para indivíduos saudáveis de mesma idade e sexo. Em concordância com estudo vigente, Vankova et al. mostrou achados similares. Contudo, estes mostraram mioclonias fragmentares excessivas em todos os cinco pacientes avaliados por eles, alteração vista apenas em um dos nossos pacientes. Ainda, alterações do MSLT foram descritas em três dos cinco pacientes deles, enquanto apenas um dos pacientes do presente estudo mostrou essas alterações, como latência média do sono e SOREMs (VANKOVA et al, 2003).

Por último, podemos observar algumas limitações importantes do presente estudo. Apenas metade dos pacientes fizeram PSG e MSLT. Além disso, a amostra pequena e a ausência do grupo controle podem limitar as conclusões do estudo. Por último, não foi possível suspender as medicações antes dos exames devido a grande chance de piora dos sintomas comportamentais dos pacientes.

Estudos controlados futuros com um número maior de pacientes e intervenções relacionadas ao sono em pacientes com NPC são almejados. Considerando os resultados, enfatiza-se que uma avaliação clínica cuidadosa de aspectos relacionados ao sono em pacientes com NPC deve se tornar prática comum.

6 CONCLUSÕES

Todos os pacientes tinham alterações do sono. Insônia crônica e apneia obstrutiva do sono provável ou confirmada foram as alterações mais encontrados. Foram documentados ainda sintomas de transtorno comportamental do sono REM e síndrome de pernas inquietas.

As formas de NPC juvenil e adulta foram as mais encontradas, provável explicação para a baixa ocorrência de apenas um paciente com cataplexia, a qual normalmente ocorre nas formas mais precoces. Todos os pacientes tinham ataxia cerebelar, paresia do olhar vertical e declínio cognitivo.

Todos os pacientes que fizeram polissonografia apresentavam sono reduzido e/ou desorganizado, com eficiência do sono, tempo total de sono e quantidade de sono REM menores que o esperado para indivíduos do mesmo sexo e idade.

O estudo constata que na amostra os distúrbios do sono são bastante prevalentes no NPC o que pode levar a uma redução na qualidade de vida, cognição e morbimortalidade desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALDRICH, M. S.; CHERVIN, R. D.; MALOW, B. A. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. **Sleep**, v. 20, n. 8, p. 620-9, Aug 1997.
- ALLEN, R. P. Restless Leg Syndrome/Willis-Ekbom Disease Pathophysiology. **Sleep Med Clin**, v. 10, n. 3, p. 207-14, Sep, 2015.
- ANIC-LABAT, S. et al. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. **Sleep**, v. 22, n. 1, p. 77-87, Feb. 1999.
- ASKENASY, N.; ASKENASY, J. J. Restless Leg Syndrome in Neurologic and Medical Disorders. **Sleep Med Clin**, v. 10, n. 3, p. 343-50, xv, Sep 2015.
- BENUSSI, A. et al. Recent neuroimaging, neurophysiological, and neuropathological advances for the understanding of NPC. **F1000Res**, v. 7, p. 194, 2018.
- BERTOLAZI, A. N. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Med**, v. 12, n. 1, p. 70-5, jan 2011.
- _____. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 9, p. 877-83, Sep 2009.
- BOEVE, B. F. et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. **Brain**, v. 130, n. Pt 11, p. 2770-88, Nov 2007. ISSN 1460-2156.
- BOUCETTA, S. et al. Structural Brain Alterations Associated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease. **Sci Rep**, v. 6, p. 26782, 06 2016.
- BOWMAN E.A. et al. Longitudinal changes in cerebellar and subcortical volumes in adult-onset Niemann-Pick disease type C patients treated with miglustat. **J Neurol.**, v. 262, n. 9, p. 2106–14, Sep 2015.
- BRAGA-NETO, P. et al. Translation and validation into Brazilian version of the Scale of the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). **Arq Neuropsiquiatr**, v. 68, n. 2, p. 228-30, Apr 2010.
- BROUGHTON, W. A.; BROUGHTON, R. J. Psychosocial impact of narcolepsy. **Sleep**, v. 17, n. 8 Suppl, p. S45-9, Dec 1994.
- BUYSSE, D. J. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Res**, v. 28, n. 2, p. 193-213, May 1989.
- CANTO, C. B. et al. The Sleeping Cerebellum. **Trends Neurosci**, v. 40, n. 5, p. 309-323, 2017.

CARSKADON, M. A. et al. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. **Sleep**, v. 9, n. 4, p. 519-24, Dec 1986.

CARSKADON, A; DEMENT., WC. Chapter 2 – Normal Human Sleep: An Overview. In: **Principles and Practice of Sleep Medicine**. Fifth Edition [s.l.:s.n.], 2011. p. 16–26,

CARSTEA, E. D. et al. Linkage of Niemann-Pick disease type C to human chromosome 18. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 90, n. 5, p. 2002-4, Mar 1993. ISSN 0027-8424.

CERVERA-GAVIRIA, M. et al. An uncommon inheritance pattern in Niemann-Pick disease type C: identification of probable paternal germline mosaicism in a Mexican family. **BMC Neurol**, v. 16, n. 1, p. 147, Aug 2016.

CHALLAMEL, M. J. et al. Narcolepsy in children. **Sleep**, v. 17, n. 8 Suppl, p. S17-20, Dec 1994.

CHIBA, Y. et al. Niemann-Pick disease type C1 predominantly involving the frontotemporal region, with cortical and brainstem Lewy bodies: an autopsy case. **Neuropathology**, v. 34, n. 1, p. 49-57, Feb 2014.

COELHO, J. C. et al. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. **Eur J Pediatr**, v. 156, n. 8, p. 650-4, Aug 1997.

CUISSET, J. M. et al. Impact of miglustat on evolution of atypical presentation of late-infantile-onset Niemann-Pick disease type C with early cognitive impairment, behavioral dysfunction, epilepsy, ophthalmoplegia, and cerebellar involvement: a case report. **J Med Case Rep**, v. 10, n. 1, p. 241, Sep 2016.

CUNCHILLOS, J. e DE ANDRÉS, I. Participation of the cerebellum in the regulation of the sleep-wakefulness cycle. Results in cerebellectomized cats. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, n. 53, p. 549–558, 1982.

DARDIS, A. et al. Altered localization and functionality of TAR DNA Binding Protein 43 (TDP-43) in niemann- pick disease type C. **Acta Neuropathol Commun**, v. 4, n. 1, p. 52, 05 2016.

DAUVILLIERS, Y.; JENNUM, P.; PLAZZI, G. Rapid eye movement sleep behavior disorder and rapid eye movement sleep without atonia in narcolepsy. **Sleep Med**, v. 14, n. 8, p. 775-81, Aug. 2013.

DE LECEA, L. et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 95, n. 1, p. 322-7, Jan 1998.

DELROSSO, L.M. e HOQUE, R. The cerebellum and sleep. **Neurol. Clin.**, n. 32, p. 893-900, 2014.

DEMPSEY, J. A. et al. Pathophysiology of sleep apnea. **Physiol Rev**, v. 90, n. 1, p. 47-112, Jan 2010.

ELLEDER, M. et al. Niemann-Pick disease type C. Study on the nature of the cerebral storage process. **Acta Neuropathol**, v. 66, n. 4, p. 325-36, 1985.

FILHO, Reginaldo de Carvalho Silva et al. Síndrome das Pernas Inquietas: Revisão e Atualização. **Rev Neurocienc**, v. 17, n. 3, p. 263-9, 2009.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, v. 12, n. 3, p. 189-98, Nov 1975.

FULLER, P. M.; GOOLEY, J. J.; SAPER, C. B. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. **J Biol Rhythms**, v. 21, n. 6, p. 482-93, Dec 2006.

FUTERMAN, A. H.; VAN MEER, G. The cell biology of lysosomal storage disorders. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 5, n. 7, p. 554-65, Jul 2004.

GOODMAN, A. O. et al. Asymptomatic sleep abnormalities are a common early feature in patients with Huntington's disease. **Curr Neurol Neurosci Rep**, v. 11, n. 2, p. 211-7, Apr 2011.

GOODWIN FK, JAMISON KR. Sono e ritmos circadianos. In: Goodwin FK, Jamison KR. **Doença maniaco depressiva**. 2ª ed. São Paulo: Artmed; 2011. p.744-84.

GUILLEMINAULT, C.; GELB, M. Clinical aspects and features of cataplexy. **Adv Neurol**, v. 67, p. 65-77, 1995.

HARZER, K. et al. Neurovisceral lipidosis compatible with Niemann-Pick disease type C: morphological and biochemical studies of a late infantile case and enzyme and lipid assays in a prenatal case of the same family. **Acta Neuropathol**, v. 43, n. 1-2, p. 97-104, Aug 1978.

HEITZ, C.; EPELBAUM, S.; NADJAR, Y. Cognitive impairment profile in adult patients with Niemann pick type C disease. **Orphanet J Rare Dis**, v. 12, n. 1, p. 166, 10 2017.

HENDRIKSZ, C.J. et al. The Niemann-Pick Disease Type C Suspicion Index: Development of a New Tool to Aid Diagnosis. **Journal of Rare Disorders: Diagnosis & Therapy**, v. 2, n. 1, 2015.

HERTENSTEIN, E. et al. Reference Data for Polysomnography-Measured and Subjective Sleep in Healthy Adults. **J Clin Sleep Med**, v. 14, n. 4, p. 523-532, Apr 2018.

HONDA, Y. et al. A genetic study of narcolepsy and excessive daytime sleepiness in 308 families with a narcolepsy or hypersomnia proband. In: **Sleep/Wake disorders: natural history, epidemiology and long term evolution**. New York: Raven, 1983. p.187-199.

IBER, C. Are we ready to define central hypopneas? **Sleep**, v. 36, n. 3, p. 305-6, Mar 2013.

ITURRIAGA, C. et al. Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. **J Neurol Sci**, v. 249, n. 1, p. 1-6, Nov 2006.

JIANG, X. et al. Development of a bile acid-based newborn screen for Niemann-Pick disease type C. **Sci Transl Med**, v. 8, n. 337, p. 337ra63, 05 2016. ISSN 1946-6242.

KANBAYASHI, T. et al. CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentrations in narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia. **J Sleep Res**, v. 11, n. 1, p. 91-3, Mar 2002.

KOENS, L. H. et al. Ataxia, dystonia and myoclonus in adult patients with Niemann-Pick type C. **Orphanet J Rare Dis**, v. 11, n. 1, p. 121, 09 2016.

KUBOTA A.M.A. et al. Aspectos da insônia no adulto e a relação. **Rev Ter Ocup Univ.**, v. 25, n. 2, p. 119-25, maio/agosto 2014.

KWON, H. J. et al. Structure of N-terminal domain of NPC1 reveals distinct subdomains for binding and transfer of cholesterol. **Cell**, v. 137, n. 7, p. 1213-24, Jun 2009.

LEE, K. et al. The Prevalence and Characteristics of REM Sleep without Atonia (RSWA) in Patients Taking Antidepressants. **J Clin Sleep Med**, v. 12, n. 3, p. 351-5, Mar 2016.

LITTNER, M. R. et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. **Sleep**, v. 28, n. 1, p. 113-21, Jan 2005.

LIU, D. et al. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Are Prevalent in People with Psychosis and Correlate with Impaired Social Functioning and Poor Physical Health. **Front Psychiatry**, v. 7, p. 139, 2016.

LUAN, Z. et al. Brainstem neuropathology in a mouse model of Niemann-Pick disease type C. **J Neurol Sci**, v. 268, n. 1-2, p. 108-16, May 2008.

MACÍAS-VIDAL, J. et al. Molecular analysis of 30 Niemann-Pick type C patients from Spain. **Clin Genet**, v. 80, n. 1, p. 39-49, Jul 2011.

- MAI E, BUYSSE DJ. Insomnia: Prevalence, Impact, Pathogenesis, Differential Diagnosis, and Evaluation. **Sleep Med Clin**. v. 3, n. 2:167-174, 2008.
- MARTINS, Andrea Barral; TUFIK, Sérgio; MOURA, Sonia Maria Guimaraes Pereira Togeiro. Síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono. Fisiopatologia. **J. bras. Pneumol.**, São Paulo , v. 33, n. 1, p. 93-100, Feb. 2007.
- MASUKO, A. H. et al. Translation and validation into the Brazilian Portuguese of the restless legs syndrome rating scale of the International Restless Legs Syndrome Study Group. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 66, n. 4, p. 832-6, Dec 2008.
- MENGEL, E. et al. Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. **Orphanet J Rare Dis**, v. 8, p. 166, Oct 2013.
- MIGNOT, E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. **Neurology**, v. 50, n. 2 Suppl 1, p. S16-22, Feb 1998.
- MIGNOT E. Why We Sleep: The Temporal Organization of Recovery. **PLoS Biol**, v. 6, n.4, p.106, 2008.
- MOSCOVITCH, A.; PARTINEN, M.; GUILLEMINAULT, C. The positive diagnosis of narcolepsy and narcolepsy's borderland. **Neurology**, v. 43, n. 1, p. 55-60, Jan 1993.
- MUSIEK, E. S.; XIONG, D. D.; HOLTZMAN, D. M. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease. **Exp Mol Med**, v. 47, p. e148, Mar 2015.
- NADJAR, Y. et al. Adult Niemann-Pick disease type C in France: clinical phenotypes and long-term miglustat treatment effect. **Orphanet J Rare Dis**, v. 13, n. 1, p. 175, Oct 2018.
- NEVSIMALOVA, S.; MALINOVA, V. Cataplexy and sleep disorders in Niemann-Pick type C disease. **Curr Neurol Neurosci Rep**, v. 15, n. 1, p. 522, Jan 2015.
- NIGHTINGALE, S. et al. The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). **Sleep Med**, v. 6, n. 3, p. 253-8, May 2005.
- OKUN, M. L. et al. Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups. **Sleep**, v. 25, n. 1, p. 27-35, Feb 2002.
- OVEREEM, S. et al. Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. **J Clin Neurophysiol**, v. 18, n. 2, p. 78-105, Mar 2001.
- OYAMA, K. et al. Niemann-Pick disease type C: cataplexy and hypocretin in cerebrospinal fluid. **Tohoku J Exp Med**, v. 209, n. 3, p. 263-7, Jul 2006.
- PATTERSON, M. C. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. **Mol Genet Metab**, v. 106, n. 3, p. 330-44, Jul 2012. ISSN 1096-7206.

_____. Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. **J Child Neurol**, v. 25, n. 3, p. 300-5, Mar 2010.

_____. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. **Lancet Neurol**, v. 6, n. 9, p. 765-72, Sep 2007.

PATTERSON M.C. et al. Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In: **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. [S.l.]: McGraw-Hill, 2001. p. 3611-33.

PATTERSON, M. C. et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: An update. **Neurol Clin Pract**, v. 7, n. 6, p. 499-511, Dec 2017.

PEDROSO, J.L. et al. Sleep disorders in machado-joseph disease: frequency, discriminative thresholds, predictive values, and correlation with ataxia-related motor and non-motor features. **Cerebellum**, n.10, p. 291–295, 2011.

PEDROSO, J.L. et al. Sleep disorders in cerebellar ataxias. **Arq. Neuropsiquiatr.**, n. 69, p. 253–257, 2011.

PEYRON, C. et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. **Nat Med**, v. 6, n. 9, p. 991-7, Sep 2000.

_____. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. **J Neurosci**, v. 18, n. 23, p. 9996-10015, Dec 1998.

PINEDA, M. et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. **Mol Genet Metab**, v. 98, n. 3, p. 243-9, Nov 2009.

PLATT, F. M.; BOLAND, B.; VAN DER SPOEL, A. C. The cell biology of disease: lysosomal storage disorders: the cellular impact of lysosomal dysfunction. **J Cell Biol**, v. 199, n. 5, p. 723-34, Nov 2012.

PORTER, F. D. et al. Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann-Pick C1 disease. **Sci Transl Med**, v. 2, n. 56, p. 56ra81, Nov 2010.

POSTUMA, R. B. et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. **Neurology**, v. 72, n. 15, p. 1296-300, Apr 2009.

RANGEL, D. M. et al. A case series of hereditary cerebellar ataxias in a highly consanguineous population from Northeast Brazil. **Parkinsonism Relat Disord**, Oct 2018.

RENAUD, M. et al. A recessive ataxia diagnosis algorithm for the next generation sequencing era. **Ann Neurol**, v. 82, n. 6, p. 892-899, Dec 2017.

ROMENETS, S. R. et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 27, n. 8, p. 996-1003, Jul 2012.

SAFTIG, P.; KLUMPERMAN, J. Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 10, n. 9, p. 623-35, Sep 2009.

SALSANO, E. et al. Vertical supranuclear gaze palsy in Niemann-Pick type C disease. **Neurol Sci**, v. 33, n. 6, p. 1225-32, Dec 2012.

SATEIA, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. **Chest**, v. 146, n. 5, p. 1387-1394, Nov 2014.

SCHMITZ-HÜBSCH, T. et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. **Neurology**, v. 66, n. 11, p. 1717-20, Jun 2006.

SECHI, A. et al. Effects of miglustat treatment in a patient affected by an atypical form of Tangier disease. **Orphanet J Rare Dis**, v. 9, p. 143, Sep 2014.

SEDEL, F. et al. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. **J Inherit Metab Dis**, v. 30, n. 5, p. 631-41, Oct 2007.

SMIT, L. S.; LAMMERS, G. J.; CATSMAN-BERREVOETS, C. E. Cataplexy leading to the diagnosis of Niemann-Pick disease type C. **Pediatr Neurol**, v. 35, n. 1, p. 82-4, Jul 2006.

STEIN, V. M. et al. Miglustat improves purkinje cell survival and alters microglial phenotype in feline Niemann-Pick disease type C. **J Neuropathol Exp Neurol**, v. 71, n. 5, p. 434-48, May 2012.

STIASNY-KOLSTER, K. et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. **Mov Disord**, v. 22, n. 16, p. 2386-93, Dec 2007.

THANNICKAL, T. C. et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. **Neuron**, v. 27, n. 3, p. 469-74, Sep 2000.

TOTENHAGEN, J. W. et al. Quantitative magnetic resonance imaging of brain atrophy in a mouse model of Niemann-Pick type C disease. **PLoS One**, v. 12, n. 5, p. e0178179, 2017.

TUFIK, S. et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. **Sleep Med**, v. 11, n. 5, p. 441-6, May 2010.

VAN DE VLASAKKER, C. J. et al. Clinical features of Niemann-Pick disease type C. An example of the delayed onset, slowly progressive phenotype and an overview of

recent literature. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 96, n. 2, p. 119-23, May 1994. ISSN 0303-8467.

VANCE, J. E.; KARTEN, B. Niemann-Pick C disease and mobilization of lysosomal cholesterol by cyclodextrin. **J Lipid Res**, v. 55, n. 8, p. 1609-21, Aug 2014.

VANIER, M. T. Lipid changes in Niemann-Pick disease type C brain: personal experience and review of the literature. **Neurochem Res**, v. 24, n. 4, p. 481-9, Apr 1999.

_____. Niemann-Pick disease type C. **Orphanet J Rare Dis**, v. 5, p. 16, Jun 2010.

_____. Niemann-Pick diseases. **Handb Clin Neurol**, v. 113, p. 1717-21, 2013.

VANIER, M. T. et al. Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C): A critical review. **Mol Genet Metab**, v. 118, n. 4, p. 244-54, 08 2016.

VANIER, M. T.; LATOUR, P. Laboratory diagnosis of Niemann-Pick disease type C: the filipin staining test. **Methods Cell Biol**, v. 126, p. 357-75, 2015.

VANIER, M. T.; MILLAT, G. Niemann-Pick disease type C. **Clin Genet**, v. 64, n. 4, p. 269-81, Oct 2003.

VANIER, M. T. et al. Type C Niemann-Pick disease: spectrum of phenotypic variation in disruption of intracellular LDL-derived cholesterol processing. **Biochim Biophys Acta**, v. 1096, n. 4, p. 328-37, Jun 1991.

VANKOVA, J. et al. Sleep disturbances and hypocretin deficiency in Niemann-Pick disease type C. **Sleep**, v. 26, n. 4, p. 427-30, Jun 2003.

WALTERFANG, M. et al. Cerebellar volume correlates with saccadic gain and ataxia in adult Niemann-Pick type C. **Mol Genet Metab**, v. 108, n. 1, p. 85-9, Jan 2013.

WASSIF, C. A. et al. High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. **Genet Med**, v. 18, n. 1, p. 41-8, Jan 2016.

WIJBURG, F. A. et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. **Neurology**, v. 78, n. 20, p. 1560-7, May 2012.

WRAITH, J. E. et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. **Mol Genet Metab**, v. 98, n. 1-2, p. 152-65, 2009 Sep-Oct 2009.

WULFF, K. et al. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. **Nat Rev Neurosci**, v. 11, n. 8, p. 589-99, Aug 2010. ISSN 1471-0048.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Formulário de dados

Nº PRONTUÁRIO: _____

Cidade proveniente: _____

Sexo: _____

Idade: _____

Peso: _____ Altura: _____

Escolaridade _____

Presença de doença semelhante em: () PARENTE 1º GRAU

() PARENTE 2º GRAU

() PARENTE 3º GRAU

() SEM PRESENÇA

Realização de US ABDOMINAL: SIM () NÃO ()

Se Sim, Alguma Alteração? _____

História de esplenomegalia? SIM () NÃO ()

Idade de diagnóstico da esplenomegalia: _____

Desapareceu? SIM () NÃO ()

História de hepatoesplenomegalia: SIM () NÃO ()

Idade de diagnóstico da hepatoesplenomegalia: _____

Desapareceu? SIM () NÃO ()

Idade de início do primeiro sintoma: _____

Duração dos sintomas:

Primeiro sintoma: _____

Outros sintomas e idade de início:

Histórico Convulsão: SIM () NÃO ()

Idade de início da convulsão: _____

Desapareceu? SIM () NÃO ()

Icterícia neonatal: SIM () NÃO ()

Outras patologias: _____

Descrever os sintomas referidos:

Déficit Cognitivo: SIM () NÃO ()

Idade de início do déficit cognitivo: _____

MEEM no início: _____

MEEM atual: _____

Paciente deambula? SIM () NÃO ()

Como paciente se locomove?

Ataxia: SIM () NÃO ()

Idade de início da ataxia: _____

Disfagia: SIM () NÃO ()

Paralisia do olhar conjugado vertical: SIM () NÃO ()

Paralisia do olhar conjugado horizontal: SIM () NÃO ()

Sintomas psiquiátricos: SIM () NÃO ()

Idade de início dos sintomas psiquiátricos: _____

Descrever os sintomas psiquiátricos:

Faz Tratamento: SIM () NÃO ()

Tempo de tratamento: _____

Drogas utilizadas:

Houve melhora com o tratamento: SIM () NÃO()

O que melhorou?

Fuma: SIM () NÃO()

Bebida alcoólica: SIM () NÃO()

Uso de Drogas: SIM () NÃO()

APÊNDICE B - Questionário de avaliação clínica

AValiação DIAGNÓSTICA

RG:		Data:	
Médico:			
Prontuário:			
Endereço:			
Data de Nascimento:			Idade:
Cidade:			Estado:
Estado Civil:			Escolaridade:
Telefones /Casa:			Cel:
/ Familiar:			
Acompanhante (nome/ parentesco):			
Escolaridade (acompanhante):			
Técnica:			

Data do início da doença : _____

Queixa principal do sono:

Duração:

Horário regular para dormir: () sim () não

Horário de ir para a cama: _____

Horário em que inicia o sono: _____

Horário que acorda: _____

Horário que levanta da cama: _____

Quantas vezes acorda durante a noite:

Motivo dos despertares: -

(Apresenta dores / formigamentos / agulhadas / câimbras durante a noite / posturas dolorosas)

Quanto tempo demora para voltar a dormir: _____

Se muito tempo por quê? _____

Acorda descansado: () não () sim

Cochila durante o dia: () não () sim

_____ dias na semana, por _____ minutos

	Nunca	Menos que 1 x sem	1 a 2 x/sem	3 a 4 x/sem	5 a 7 x/sem
Dorme acompanhado					

Se sim. () Divide a mesma cama. () Divide o mesmo quarto/ cômodo

Divide o cômodo com o acompanhante da entrevista () Não () Sim

Companheiro de quarto (Nome/ parentesco): _____

Ambiente de dormir (som, temperatura, luz, cama): () adequado () inadequado. Por quê? _____

Descreva a quantidade de cafeína ingerida durante o dia: _____

	Nunca	Menos que 1 x sem	1 a 2 x/sem	3 a 4 x/sem	5 a 7 x/sem
Assiste televisão na cama					
Fica deitado na cama quando está sem sono					
Lê na cama					
Atividade física à noite					
Refeições pesadas à noite					
Cafeína após as 18 hs					

Eventos do dia		Horário	Quantidade
Dormiu durante o dia?	() Sim; () Não		
Fez uso de bebida alcoólica hoje?	() Sim; () Não		
Tomou chá ou café hoje?	() Sim; () Não		
Tomou refrigerante hoje?	() Sim; () Não		
Atividade física hoje?	() Sim; () Não		
Acontecimento diferente do habitual hoje?	() Sim; () Não		

Sintomas sugestivos de insônia

	Nunca	Menos que 1 x sem	1 a 2 x/sem	3 a 4 x/sem	5 a 7 x/sem
Insônia inicial					
Insônia de manutenção					
Insônia terminal					
Uso de hipnóticos/sedativos					
Ansiedade específica para o momento de dormir					

Tempo de início dos sintomas: _____ Tempo de piora dos sintomas: _____

Fator (es) precipitante(s) : _____

Fator (es) perpetuante(s): _____

Diagnóstico (insônia): _____

OBS: _____

Sintomas sugestivos de apneia do sono:

	Nunca	Menos que 1 x sem	1 a 2 x/sem	3 a 4 x/sem	5 a 7 x/sem
Roncos					
Sensação de sufocamento durante o sono					
Apneias testemunhadas					
Cefaleia matinal					
Boca seca pela manhã					
Congestão nasal pela manhã					
Respiração bucal					
Dispneia noturna					
Tosse noturna					
Palpitação durante o sono					
Dor torácica durante o sono					
Sudorese durante o sono					

Tempo de início dos sintomas: ____ Tempo de piora dos sintomas: _____

Mudança nos sintomas após a doença () Melhorou () Piorou () Não mudou () Não sabe

Sintomas sugestivos de Pernas Inquietas/ Movimentos Periódicos:

	Nunca	Menos que 1 x sem	1 a 2 x/sem	3 a 4 x/sem	5 a 7 x/sem
Sensação desagradável nos membros					
Urgência para movimentar as pernas					
Alívio com a movimentação					
Piora à noite					
Piora com a imobilização					
Movimentos periódicos testemunhados					

Duração dos sintomas em 1(um) dia corriqueiro: _____

Pior horário do dia dos sintomas: _____

Necessidade de se mexer ou andar (escala de 0 a 10) _____

Tempo de início dos sintomas: ____ Tempo de piora dos sintomas: _____

Mudança nos sintomas após a doença () Melhorou () Piorou () Não mudou () Não sabe

Sintomas sugestivos de Narcolepsia/ Hipersonolência

	Nunca	Menos que 1 x sem	1 a 2 x/sem	3 a 4 x/sem	5 a 7 x/sem
Ataque de sono					
Perda do tônus desencadeada por emoções fortes					
Paralisia do sono					
Alucinações hipnagógicas					
Sono noturno fragmentado					
Sonolência diurna excessiva de forma recorrente					
Tempo total de sono prolongado (acima de 12 hs)					
Hipersexualidade					
Hiperfagia					

Hipersonolência associada com período menstrual: () sim () não

Relação dos ataques de sono e uso de medicamentos

Outras observações

Sintomas sugestivos de Parassonias:

	Nunca	Menos que 1 x sem	1 a 2 x/sem	3 a 4 x/sem	5 a 7 x/sem
Deambula durante o sono.					
Chorava descontroladamente dormindo.					
Parece confuso ao acordar.					
Ereções penianas dolorosas durante o sono					
Range os dentes					
Movimentos rítmicos da cabeça e do tronco ao iniciar o sono					
Come ou bebe descontroladamente durante o sono					
Mioclonias ao iniciar o sono					
Sono Agitado					
Atua durante o sono					
Sonhos e/ou pesadelos relacionados a atuação					
Machucou-se ou machucou alguém durante o sono					

Outros: _____

Antecedentes Pessoais:

HAS () Diabetes mellitus () Cardiopatia () _____

DRGE () Epilepsia () Rinite () Asma/Bronquite () Tireoidopatia ()

AVC () Dislipidemia () Tabagismo () Etilismo () Drogas ilícitas ()

Dor crônica () Cirurgias () Parassonias () _____

Outras: _____

História familiar (distúrbios do sono): _____

<i>Medicação</i>	<i>Dose atual/ Posologia / Horários</i>	<i>Tempo de uso</i>	<i>Questão 1*</i>	<i>Questão 2**</i>

* A medicação foi iniciada antes ou depois do transtorno do sono?

Antes – 1; Depois – 2; Não sabe - 3

** A medicação melhorou ou piorou os sintomas do sono?

Melhorou – 1; Piorou – 2; Não modificou – 3; Não consegue realizar esta avaliação- 4;

Exame Físico Geral:

Peso _____ Altura _____ IMC _____

Mallampati _____ Amígdalas _____ CC _____

Flap posterior _____

Exame Neurológico:

APÊNDICE C - Questionário após realização da polissonografia

1) O Sr. conseguiu dormir bem durante esta noite? () Sim () Não Por que? _____

2) Está se sentindo descansado? () Sim () Não

3) Quanto tempo o Sr. acha que dormiu? _____

4) Quanto tempo o Sr. demorou para dormir? _____

5) O Sr. dormiu :

() Melhor que o habitual () Pior que o habitual () Igual ao habitual

6) O Sr. apresentou dor durante o exame? () Sim () Não

Filmar:

7) O Sr. apresentou algum problema durante a noite?

8) O Sr. teve algum sonho durante esta noite?

9) Descrever com detalhes.

10) Confirmar com acompanhante se os movimentos apresentados durante esta noite são parecidos com os que ocorrem em casa.

INTERCORRÊNCIAS DURANTE PSG

Despetares/ Chamados
1) Horário : Motivo:
2) Horário : Motivo:
3) Horário : Motivo:
4) Horário : Motivo:
5) Horário : Motivo:
6) Horário : Motivo:

ANEXOS

ANEXO A - Índice de suspeição de NPC

Calculating the NP-C risk prediction score

Patient:		Date of report:		
	Visceral	Neurological	Psychiatric	Score
Very strong 40 points per item		Vertical supranuclear gaze palsy <input type="checkbox"/> Gelastic cataplexy <input type="checkbox"/>		
Strong 20 points per item	Prolonged unexplained neonatal jaundice or cholestasis <input type="checkbox"/> Isolated unexplained splenomegaly (thrombocytopenia + cholestasis) with or without hepatomegaly <input type="checkbox"/>		Presenile cognitive decline or dementia <input type="checkbox"/>	
Moderate 10 points per item		Ataxia, choreoathetosis or frequent falls <input type="checkbox"/> Dysarthria and/or dysphagia <input type="checkbox"/> Dyslexia <input type="checkbox"/>	Psychotic symptoms <input type="checkbox"/>	
Weak 5 points per item		Acquired and progressive spasticity <input type="checkbox"/>	Treatment resistant psychiatric symptoms <input type="checkbox"/> Other psychiatric disorders <input type="checkbox"/>	
Accessory 1 point per item	Hydrops fetalis <input type="checkbox"/> Stillbirths with fetal ascites <input type="checkbox"/>	Hypotonia <input type="checkbox"/> Delayed developmental milestones <input type="checkbox"/> Seizure (partial or generalized) <input type="checkbox"/> Myoclonus <input type="checkbox"/>	Disruptive or aggressive behaviour in adolescence and childhood <input type="checkbox"/>	
TOTAL PER CATEGORY	<input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/>	= <input type="checkbox"/>
Combinations	Visceral + Neurological 40 points <input type="checkbox"/>	+ 40 points <input type="checkbox"/>	+ 20 points <input type="checkbox"/>	= <input type="checkbox"/>
Family history				+ <input type="checkbox"/>
1st degree: 40 points	Parent or sibling with NP-C <input type="checkbox"/>	+ 2nd degree: 10 points	Cousin with NP-C <input type="checkbox"/>	= <input type="checkbox"/>
TOTAL RISK PREDICTION SCORE FOR NP-C				= <input type="checkbox"/>

How to read the total NP-C risk prediction score:

<40	Low probability of having NP-C	Discount other possible causes first
40–69	Moderate suspicion of having NP-C	Follow-up observation is required, carefully re-examine all signs in due time. Contact your nearest NP-C referral centre for further discussion
≥70	High suspicion of having NP-C	Refer to an NP-C centre for immediate testing for NP-C

ANEXO B - Escala para avaliação e graduação de ataxia (SARA)

1) Marcha

O paciente é solicitado (1) a andar em uma distância segura paralela a uma parede e dar uma meia-volta (meia volta para direção oposta da marcha) e (2) andar pé-ante-pé sem apoio.

0 Normal, sem dificuldade para andar, virar-se ou andar na posição pé-ante-pé (até um erro aceito)

1 Discretas dificuldades, somente visíveis quando anda 10 passos consecutivos na posição pé-ante-pé

2 Claramente anormal, marcha na posição pé-ante-pé impossível com 10 ou mais passos

3 Consideravelmente cambaleante, dificuldades na meia-volta, mas ainda sem apoio

4 Marcadamente cambaleante, necessitando de apoio intermitente da parede

5 Gravemente cambaleante, apoio permanente com uma bengala ou apoio leve de um braço

6 Marcha > 10 m somente possível com apoio forte (2 bengalas especiais ou um andador ou um acompanhante)

7 Marcha < 10 m somente possível com apoio forte (2 bengalas especiais ou um andador ou um acompanhante)

8 Incapaz de andar mesmo com apoio

Pontuação:

2) Postura

O paciente é solicitado a permanecer (1) na posição natural, (2) com os pés juntos e em paralelo (dedões juntos) e (3) em pé-ante-pé (ambos os pés em uma linha, sem espaço entre os tornozelos e os dedos). Deve-se retirar os sapatos e olhos permanecerem abertos.

Para cada condição, três tentativas são permitidas. A melhor resposta é considerada.

0 Normal, consegue permanecer em pé na posição pé-ante-pé por > 10 s

1 Capaz de permanecer em pé com os pés juntos sem desvios, mas não na posição de pé-ante-pé por >10 s

2 Capaz de permanecer em pé com os pés juntos por >10 s, mas somente com desvios

3 Capaz de permanecer em pé por > 10 s sem apoio na posição natural, mas não com os pés juntos

4 Capaz de permanecer em pé por > 10 s na posição natural somente com apoio intermitente

5 Capaz de permanecer em pé por >10 s na posição natural somente com apoio constante de um braço

6 Incapaz de permanecer em pé por > 10 s mesmo com apoio constante de um braço

Pontuação:

3) Sentar

O paciente é solicitado a sentar na cama de exame sem apoio dos pés, olhos abertos e braços esticados na frente.

0 Normal, sem dificuldades em sentar > 10 s

1 Discretas dificuldades, desvios leves

2 Desvios constantes, mas capaz de sentar > 10 s sem apoio

3 Capaz de sentar > 10 s somente com apoio intermitente

4 Incapaz de sentar > 10 s sem um apoio constante

Pontuação:

4) Distúrbios da fala

A fala é avaliada durante uma conversação normal

0 Normal

- 1 Sugestivo de alteração na fala
- 2 Alteração na fala, mas fácil de entender
- 3 Ocasionalmente palavras difíceis de entender
- 4 Muitas palavras difíceis de entender
- 5 Somente palavras isoladas compreensíveis
- 6 Fala ininteligível / anartria

Pontuação:

5) Teste de perseguição do dedo

Cada lado avaliado isoladamente

O paciente permanece confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. O examinador senta em frente do paciente e realizar 5 movimentos consecutivos inesperados e rápidos de apontar em um plano frontal, a mais ou menos 50% do alcance do paciente. Os movimentos deverão ter uma amplitude de 30 cm e uma frequência de 1 movimento a cada 2 segundos. O paciente é solicitado a seguir os movimentos com o índice, o mais preciso e rápido possível. É considerada a execução dos 3 últimos movimentos.

0 Ausência de dismetria

- 1 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo < 5 cm
- 2 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo < 15 cm
- 3 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo > 15 cm
- 4 Incapaz de realizar os 5 movimentos

Pontuação direito: Pontuação esquerdo:

Média dos dois lados (D + E / 2):

6) Teste index-nariz

Cada lado avaliado isoladamente

O paciente permanece confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. É solicitado que o paciente aponte repetidamente seu índice em seu nariz para o dedo do examinador, que está a cerca de 90% do alcance do paciente. Os movimentos são realizados a uma velocidade moderada. A execução

do movimento é graduada de acordo com a amplitude do tremor de ação.

0 Ausência de tremor

1 Tremor com uma amplitude < 2 cm

2 Tremor com uma amplitude < 5 cm

3 Tremor com uma amplitude > 5 cm

4 Incapaz de realizar os 5 movimentos

Pontuação direito: Pontuação esquerdo:

Média dos dois lados (D + E /2):

7) Movimentos alternados e rápidos das mãos

Cada lado avaliado isoladamente

O paciente deve permanecer confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. É solicitado que o paciente realize 10 ciclos com alternância pronação e supinação em suas coxas o mais rápido e preciso possível. O movimento é demonstrado ao paciente há aproximadamente 10 ciclos em 7 segundos. O tempo exato para execução do movimento deverá ser obtido.

0 Normal, sem irregularidades (realiza <10s)

1 Discretamente irregular (realiza <10s)

2 Claramente irregular, difícil de distinguir movimentos individuais ou interrupções relevantes, mas realiza <10 s

3 Muito irregular, difícil de distinguir movimentos individuais ou interrupções relevantes, realiza > 10s

4 Incapaz de completar 10 ciclos

Pontuação direito: Pontuação esquerdo:

Média dos dois lados (D + E /2):

8) Manobra calcanhar-joelho

Cada lado avaliado isoladamente

O paciente deita na cama de exame, sem conseguir visualizar suas pernas. É solicitado que levante uma perna, aponte com o calcanhar no outro joelho, deslize pela tíbia até o tornozelo e retorne a perna em repouso na cama. A tarefa é realizada 3 vezes. O movimento de deslizamento deverá ser feito em 1 s. Se o paciente deslizar sem o contato com a tíbia em todas as três tentativas, gradue como 4.

0 Normal

1 Discretamente anormal, contato com a tíbia mantido

2 Claramente anormal, saída da tíbia mais do que 3 vezes durante 3 ciclos

3 Gravemente anormal, saída da tíbia 4 ou mais vezes durante 3 ciclos

4 Incapaz de realizar a tarefa

Pontuação direito: Pontuação esquerdo:

Média dos dois lados (D + E /2):

TOTAL:

ANEXO C – Disability scale

Disability scale

1. Ambulation	Score	4. Language	Score
Clumsiness	1	Delayed acquisitions	1
Autonomous ataxic gait	2	Mild dysarthria (understandable)	2
Outdoor assisted ambulation	3	Severe dysarthria (only comprehensible to some members of the family)	3
Indoor assisted ambulation	4	Non-verbal communication	4
Wheelchair-bound	5	Absence of communication	5
2. Manipulation	Score	5. Swallowing	Score
Tremor	1	Abnormal chewing	1
Slight dysmetria/dystonia (allows autonomous manipulation)	2	Occasional dysphagia	2
Mild dysmetria/dystonia (requires help for several tasks but is able to feed himself)	3	Daily dysphagia	3
Severe dysmetria/dystonia (requires assistance in all activities)	4	Nasogastric tube or gastric button feeding	4
3. Seizures	Score	6. Ocular movements	Score
Occasional seizures	1	Slow ocular pursuit	1
Seizures with antiepileptic drugs	2	Vertical ophthalmoplegia	2
Seizures resistant to antiepileptic drugs	3	Complete ophthalmoplegia	3

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

 ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO

 “Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)”

Prontuário: _____

Idade: _____

Entrevistador: _____ Data: ___ / ___ / ___

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

1. Durante o mês passado, quando você geralmente foi se deitar?

HORA DE DORMIR USUAL _____

2. Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) geralmente você levou para pegar no sono em cada noite?

NÚMERO DE MINUTOS _____

3. Durante o mês passado, quando você geralmente se levantou de manhã?

HORA DE LEVANTAR USUAL _____

4. Durante o mês passado, quantas horas de sono você teve à noite?

(Este número pode ser diferente do número de horas que você passa na cama.)

HORAS DE SONO POR NOITE _____

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

5. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir devido a...

a) Não conseguir pegar no sono nos primeiros trinta minutos?

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

b) Acordar no meio da noite, de madrugada ou muito cedo pela manhã?

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

c) Precisa ir ao banheiro no meio da noite?

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

d) Não conseguir respirar confortavelmente?

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

e) Tossir ou roncar alto?

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

f) Sentir muito frio?

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

g) Sentir muito calor?

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

h) Ter sonhos ruins ou pesadelos?

1. Nenhuma durante o mês passado

2. Menos que uma vez por semana
 3. Uma ou duas vezes por semana
 4. Três ou mais vezes por semana
- i) Sentir dores?
1. Nenhuma durante o mês passado
 2. Menos que uma vez por semana
 3. Uma ou duas vezes por semana
 4. Três ou mais vezes por semana
- j) Outra(s) razão(ões); por favor, descreva:
-

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

- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
6. Durante o mês passado, como você classificaria a sua qualidade de sono de uma maneira geral?
- 0 Muito boa
 - 1 Boa
 - 2 Ruim
 - 3 Muito ruim
7. Durante o mês passado, quantas vezes você precisou tomar remédios (prescritos ou não pelo médico) para ajudá-lo a dormir'?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
8. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problema para ficar acordado enquanto dirigia, se alimentava ou estava em alguma atividade social?
- 0 Nenhuma durante o mês passado

- 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
9. Durante o mês passado, que grau de dificuldade você teve para se manter animado e realizar suas tarefas?
- 0 Nenhuma dificuldade
 - 1 Pouca dificuldade
 - 2 Dificuldade moderada
 - 3 Muita dificuldade
10. Você tem um(a) companheiro(a) ou mora com alguém?
1. Sem companheiro(a) / Mora sozinho
 2. Companheiro(a) ou convivente dorme em outro quarto
 3. Companheiro(a) ou convivente dorme no mesmo quarto, mas não na mesma cama
 4. Companheiro(a) dorme na mesma cama
- Se você tem um(a) companheiro(a) ou mora com alguém. Pergunte a ele(a) quantas vezes, durante o mês passado, você teve...
- a) Ronco alto
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- b) Longas pausas entre uma respiração e outra enquanto estava dormindo?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- c) Movimentos bruscos com as pernas enquanto dormia?
- 0 Nenhuma durante o mês passado
 - 1 Menos que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana

- d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono?
 0 Nenhuma durante o mês passado
 1 Menos que uma vez por semana
 2 Uma ou duas vezes por semana
 3 Três ou mais vezes por semana
- e) Outros transtornos enquanto você dorme; por favor, descreva.
-

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

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

A pontuação procede da seguinte forma:

Componente 1: Qualidade de sono subjetiva

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

Escore do Componente 1: _____

Componente 2: Latência do sono

Escore da questão #2

<u>Resposta</u>	<u>Escore</u>
<input type="checkbox"/> 15 minutos	0
16-30 minutos	1
31-60 minutos	2
>60 minutos	3

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

Soma de #2 e #5a

0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Escore do Componente 2: _____

Componente 3: Duração do sono

Equivale ao escore da questão #4

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

Escore do Componente 3: _____

Componente 4: Eficiência do sono habitual

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

(_____ / _____) x 100= _____%

Escore do componente 5:

Eficiência do sono Escore do componente 4

>85%	0
75-84%	1
65-74%	2
<65%	3

Escore do Componente 4: _____

Componente 5: Distúrbios do sono

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

Escore do componente 5:

Sorna de #5b-5j Escore do componente 5

0	0
1-9	1

10-18 2

19-27 3

Escore do Componente 5: _____

Componente 6: Uso de medicação para dormir

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

Escore do Componente 6: _____

Componente 7: Disfunções no período do dia

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

Escore do componente 7:

Soma de #8 e #9 Escore do componente 7

0 0

1-2 1

3-4 2

5-6 3

Escore do Componente 7: _____

Escore Global do PSQI

Some os escores dos 7 componentes:

Escore Global do PSQI: _____

Adaptado de: LUYSSSE, D.J.; REYNOLDS III, C.F.; MONK, T.H.; BERMAN, S.R.; KUPFER, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Research**, v. 28, n. 2, p. 193-213, 1989.

ANEXO E - Escala de sonolência de Epworth (ESS-BR)

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações?

Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder a cada questão:

0 = **Nunca** cochilaria

1 = **Pequena** probabilidade de cochilar

2 = Probabilidade **média** de cochilar

3 = **Grande** probabilidade de cochilar

Situação	Probabilidade de cochilar			
	0	1	2	3
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível	0	1	2	3
Sentado conversando com alguém	0	1	2	3

Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

ANEXO F – Questionário de triagem de transtorno comportamental do sono REM

Nome: _____

Registro - HC: _____

Data da avaliação: ____/____/____

**QUESTIONÁRIO DE TRIAGEM DE TRANSTORNO
COMPORTAMENTAL DO SONO REM**

Por favor, assinale sim ou não para as perguntas abaixo

1. Eu às vezes tenho sonhos que parecem reais.	SIM	NÃO
2. Os meus sonhos frequentemente apresentam conteúdo agressivo ou muita ação.	SIM	NÃO
3. Enquanto durmo, faço coisas que refletem aquilo que eu sonho.	SIM	NÃO
4. Eu sei que meus braços e pernas se movem enquanto eu durmo.	SIM	NÃO
5. Devido a isso eu (quase) me machuquei ou (quase) machuquei meu (minha) companheiro (companheira) de cama durante o sono.	SIM	NÃO
6. Eu realizo (ou realizei) os seguintes fenômenos durante meus sonhos:		
6.1) falar, gritar, xingar, rir alto.	SIM	NÃO
6.2) movimentar bruscamente os braços ou pernas, "lutar".	SIM	NÃO
6.3) fazer gestos, movimentos complexos que não fazem sentido durante o sono, como, por exemplo, acenar, cumprimentar, espantar mosquitos; ou então ter quedas da cama.	SIM	NÃO
6.4) derrubar coisas que estão ao redor da cama, como um abajur, um livro ou um óculos.	SIM	NÃO
7. Durante o sono, acontece de meus movimentos me acordarem.	SIM	NÃO
8. Depois de acordado, na maioria das vezes, eu me lembro bem do que eu sonhei.	SIM	NÃO
9. Meu sono é frequentemente agitado ou perturbado.	SIM	NÃO
10. Eu tenho (ou tive) uma doença neurológica (por exemplo: derrame, trauma de crânio, Parkinson, síndrome das pernas inquietas, narcolepsia, depressão, epilepsia, inflamação no cérebro)	SIM	NÃO
Qual doença? _____		

ANEXO G - Escala Internacional de Graduação da Síndrome das Pernas Inquietas

Instruções

Responder às 10 questões que se seguem, escolhendo apenas uma das 5 alternativas após cada pergunta. A não ser que você receba outra orientação, ao responder cada questão, leve em consideração os seus sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas que você apresentou principalmente nas duas últimas semanas.

1. Em geral, como você considera o desconforto da Síndrome das Pernas Inquietas nas suas pernas ou braços?

(4) Muito intenso

(3) Intenso

(2) Moderada

1. Leve

(0) Nenhum

2. Em geral, como você considera a necessidade de se mexer ou andar por causa dos seus sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

(4) Muito grande

(3) Grande

(2) Moderada

(1) Pequena

(0) Nenhuma

3. Em geral, quanto de alívio no desconforto das pernas ou braços você consegue ao andar?

(4) Nenhum alívio

(3) Pouco alívio

(2) Alívio moderado

1. Alívio total ou quase total

(0) Sem sintomas de síndrome das pernas inquietas, portanto a questão não se aplica

2. Em geral, qual a intensidade do seu distúrbio de sono por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

(4) Muito intenso

(3) Intenso

(2) Moderado

(1) Leve

(0) Nenhum

3. Qual a intensidade do seu cansaço ou sonolência por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

(4) Muito intenso (a)

(3) Intenso (a)

(2) Moderado (a)

1. Leve

(0) Nenhum (a)

2. Em geral, qual a gravidade da sua Síndrome das Pernas Inquietas como um todo?

(4) Muito grave

(3) Grave

(2) Moderada

(1) Leve

(0) Nenhuma

3. Com que frequência você tem sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

(4) De 6 a 7 dias por semana

(3) De 4 a 5 dias por semana

(2) De 2 a 3 dias por semana

1. 1 dia ou menos por semana

(0) Nunca

2. Quando você tem sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas, qual a duração dos sintomas num dia corriqueiro?

(4) Dura 8hs ou mais nas 24hs do dia

(3) Dura 3 a 8 hs nas 24hs do dia

(2) Dura 1 a 3hs nas 24hs do dia

(1) Dura 1 hora ou menos nas 24hs do dia

(0) Nenhuma duração

3. No geral, qual a intensidade do impacto dos seus sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas na sua capacidade de realizar suas atividades diárias, como por exemplo, atividades familiares, no seu lar, na sociedade, na escola ou na vida profissional?

(4) Muito grande

(3) Grande

(2) Moderada

(1) Pequena

(0) Nenhuma

10) Qual a intensidade do seu distúrbio de humor por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas, por exemplo, raiva, depressão, tristeza, ansiedade, irritação?

(4) Muito grande

(3) Grande

(2) Moderada

(1) Pequena

(0) Nenhuma

Pontuação	Gravidade
00 a 10	Leve
11 a 20	Moderada
21 a 30	Grave
31 a 40	Muito Grave

Tradução e validação para a língua portuguesa da escala internacional para graduação da síndrome das pernas inquietas do Grupo Internacional de Estudo da Síndrome das Pernas Inquietas.

ANEXO H - Questionário de matutividade-vespertividade**Versão de Auto-Avaliação (MEQ-SA)****Nome:** _____ **Data:** _____

Para cada questão, por favor selecione a resposta que melhor descreve você checando o ícone correspondente. Faça seus julgamentos baseado em como você tem se sentindo nas semanas recentes.

1. Aproximadamente que horário você acordaria se estivesse inteiramente livre

para planejar seu dia?

[5] 05:00–06:30 h

[4] 06:30–07:45 h

[3] 07:45–09:45 h

[2] 09:45–11:00 h

[1] 11:00–12:00 h

2. Aproximadamente em que horário você iria deitar caso estivesse

4. Quão fácil você acha que é para acordar pela manhã (quando você não é despertado inesperadamente)?

[1] Muito difícil

[2] Razoavelmente difícil

[3] Razoavelmente fácil

[4] Muito fácil

5. Quão alerta você se sente durante a primeira meia hora depois que você acorda pela manhã?

[1] Nem um pouco alerta

[2] Razoavelmente alerta

[3] Moderadamente alerta

[4] Muito alerta

6. Quanta fome você sente durante a primeira meia hora depois que você acorda?

[1] Nem um pouco faminto

[2] Razoavelmente faminto

[3] Moderadamente faminto

[4] Muito faminto

7. Durante a primeira meia hora depois que você acorda pela manhã, como você se sente?

[1] Muito cansado

[2] Razoavelmente cansado

[3] Moderadamente desperto

[4] Muito desperto

8. Caso você não tenha compromissos no dia seguinte, em que horário você iria deitar comparado com seu horário de dormir usual?

[4] Raramente ou nunca mais tarde

[3] Menos que uma 1 hora mais tarde

[2] 1-2 horas mais tarde

[1] Mais de 2 horas mais tarde

9. Você decidiu fazer atividade física. Um amigo sugere que faça isso por uma hora duas vezes por semana, e o melhor horário para ele é entre 7-8hs. Tendo em mente nada a não ser seu próprio “relógio” interno, como você acha que seria seu desempenho?

[4] Estaria em boa forma

[3] Estaria razoavelmente em forma

[2] Acharia difícil

[1] Acharia muito difícil

10. Em aproximadamente que horário da noite você se sente cansado, e, como resultado, necessitando de sono?

[5] 20:00–21:00 h

[4] 21:00–22:15 h

[3] 22:15–00:45 h

[2] 00:45–02:00 h

[1] 02:00–03:00 h

11. Você quer estar no seu melhor desempenho para um teste que você sabe que será mentalmente exaustivo e durará duas horas. Você está inteiramente livre para planejar seu dia. Considerando apenas

seu “relógio” interno, qual desses quatro horários de teste você escolheria?

[6] 08–10 h

[4] 11–13 h

[2] 15–17 h

[0] 19–21 h

12. Caso você tivesse que se deitar as 23:00hs, quão cansado você estaria?

[0] Nem um pouco cansado

[2] Um pouco cansado

[3] Moderadamente cansado

[5] Muito cansado

13. Por alguma razão, você se deitou na cama várias horas depois que o usual, mas não há necessidade para acordar em um horário específico na manhã seguinte. Qual dos seguintes você mais provavelmente faria?

[4] Acordarei no horário usual, mas não voltaria a dormir

[3] Acordarei no horário usual e depois iria cochilar

[2] Acordarei no horário usual, mas iria voltar a dormir

[1] Não acordaria até mais tarde que o usual

14. Em uma noite, você tem de ficar acordado entre as 04:00-06:00hs, para realizar um plantão noturno. Você não tem compromissos com horários no dia seguinte. Qual das alternativas melhor se adequaria para você?

[1] Não iria para cama até o plantão ter terminado

[2] Teria um cochilo antes e dormiria depois

[3] Teria um bom sono antes e um cochilo depois

[4] Dormiria somente antes do plantão

15. Você tem duas horas de atividade física pesada. Você está inteiramente livre para planejar seu dia. Considerando apenas seu “relógio” interno, qual dos seguintes horários você iria escolher?

[4] 08–10 h

[3] 11–13 h

[2] 15–17 h

[1] 19–21 h

16. Você decidiu fazer atividade física. Uma amiga sugere que faça isso por uma hora duas vezes por semana, e o melhor horário para ela é entre 22:00-23:00hs. Tendo em mente apenas seu próprio “relógio” interno, como você acha que seria seu desempenho?

[1] Estaria em boa forma

[2] Estaria razoavelmente em forma

[3] Acharia difícil

[4] Acharia muito difícil

17. Suponha que você pode escolher seus próprios horário de trabalho. Assuma que você trabalha um dia de cinco horas (incluindo intervalos), seu trabalho é interessante e você é pago baseado no seu desempenho. Em aproximadamente que horário você escolheria começar?

[5] 5 horas começando entre 05–08 h

[4] 5 horas começando entre 08–09 h

[3] 5 horas começando entre 09–14 h

[2] 5 horas começando entre 14–17 h

[1] 5 horas começando entre 17–04 h

18. Em aproximadamente que horário do dia você se sente no seu melhor?

[5] 05–08 h

[4] 08–10 h

[3] 10–17 h

[2] 17–22 h

[1] 22–05 h

19. Um escuta sobre “tipos matutinos” e “tipos vespertinos”, qual desses tipos você se considera sendo?

[6] Definitivamente um tipo matutino

[4] Mais um tipo matutino que um tipo vespertino

[2] Mais um tipo vespertino que um tipo matutino

[1] Definitivamente um tipo vespertino

_____ **Pontuação total para todas as 19 questões**

Nota:

Tradutor da versão em inglês para português:

Sarah Chellappa, MD.

Centre for Chronobiology

Psychiatric University Clinics

Basel – Switzerland

**INTERPRETANDO E UTILIZANDO SUA PONTUAÇÃO
DE MATUTINIDADE-VESPERTINIDADE**

Este questionário tem 19 questões, cada qual com um número de pontos.

Primeiro, some os pontos que você circulo e coloque sua pontuação total de matutividade-vespertindade aqui:

Pontuações podem variar entre 16-86. Pontuações de 41 e abaixo indicam “tipos vespertinos”.

Pontuações de 59 e acima indicam “tipos matutinos”. Pontuações entre 42-58 indicam “tipos intermediários”.

16-30	31-41	42-58	59-69	70-86
Definitivamente vespertino	Vespertino moderado	Intermediario	Matutino moderado	Definitivamente matutino

Ocasionalmente, uma pessoa tem problema com este questionário. Por exemplo, algumas das questões são difíceis de responder se você tem estado em um trabalho em turno, se você não trabalha ou se seu horário de dormir é muito tarde. Suas respostas podem ser influenciadas por uma doença ou medicações que esteja tomando. Se você não está confiante sobre suas respostas, você também não deve estar confiante sobre o conselho que se segue.

Uma forma de checar isso é perguntar se sua pontuação de matutividade-vespertinidade aproximadamente se equivale ao início do sono e os horários de despertar listados abaixo:

Pontuação	16-30	31-41	42-58	59-69	70-86
Início do sono	02:00-03:00hs.	00:45-02:00hs.	22:45 PM-00:45hs.	21:30-22:45hs.	21:00-21:30hs.
Despertar	10:00-11:30hs.	08:30-10:00hs.	06:30-08:30hs.	05:00-06:30hs.	04:00-05:00hs.

Se o seu início de sono habitual é anterior a 21:00hs ou posterior a 03:00hs, ou se seu horário de despertar é anterior a 04:00hs ou posterior a 11:30hs, você deve buscar o auxílio de um clínico em terapia de luz para proceder efetivamente com o tratamento.

Nós usamos a pontuação de matutividade-vespertividade para melhorar o efeito antidepressivo da terapia de luz. Apesar de a maioria das pessoas apresentaram boa resposta antidepressiva à terapia de luz quando tem sessões regulares pela manhã utilizando 10,000 lux de dispositivo de luz branca (veja www.cet.org para recomendações) por 30 minutos, geralmente isso poderá não oferecer a melhor resposta possível. Se seu relógio interno está deslocado em relação ao horário externo (como medido indiretamente pela sua pontuação de matutividade-vespertividade), o timing da terapia de luz necessita ser ajustado.

A tabela abaixo mostra o tempo de início recomendado para terapia de luz para uma ampla faixa de pontuações de matutividade-vespertividade. Se sua pontuação cair para além dessa faixa (ou muito abaixo ou muito acima), você deve buscar o auxílio de um clínico de terapia de luz para proceder efetivamente com o tratamento.

Pontuação de matutividade-vespertividade	Tempo de início para 30 minutos de terapia de luz
23-26	08:15hs.
27-30	08:00hs.
31-34	07:45hs.
35-38	07:30hs.
39-41	07:15hs.
42-45	07:00hs.
46-49	06:45hs.
50-53	06:30hs.
54-57	06:15hs.
58-61	06:00hs.
62-65	05:45hs.
66-68	05:30hs.
69-72	05:15hs.
73-76	05:00hs.

Se você usualmente dorme acima de 7 horas por noite, você terá de acordar relativamente mais cedo que o normal para obter o efeito – mas você deve se sentir bem para fazer isso. Algumas pessoas compensam

isso indo para cama mais cedo, enquanto outras se sentem bem dormindo menos. Se você usualmente dorme menos de 7 horas por noite, você poderá manter seu atual horário de despertar. Se você automaticamente se vê acordando mais de 30 minutos antes da sua sessão começar, você deve tentar mover a sessão para mais tarde. Evite ter sessões mais cedo que o recomendado, mas se você dormir para além do horário do seu despertador, é melhor ter a sessão mais tarde que pulá-lo.

Nossa recomendação para tipos vespertinos – digamos, 08:00hs para uma pontuação de matutividade-vespertividade de 30 – pode fazer com que seja difícil trabalhar no horário estabelecido, contudo tomar a sessão de luz antes pode não ajudar. Uma vez que você tenha notado melhora no horário recomentado, contudo, você pode começar a sessão de terapia de luz 15 minutos mais cedo por dia, permitindo que seu relógio interno sincronize com meu ciclo de sono-vigília desejado e seu horário de trabalho.

O conselho personalizado que damos a você aqui é baseado em um enorme ensaio clinico de pacientes com transtorno afetivo sazonal (TAS) no Columbia University Medical Center em Nova Iorque. Pacientes que receberam luz muito tarde apresentaram apenas metade da melhora daqueles que receberam luz aproximadamente nos horários indicados acima. Estas diretrizes são não apenas para TAS, mas também podem ser uteis no tratamento de depressão não-sazonal, para reduzir insônia no horário de dormir e reduzir a necessidade de dormir mais pela manhã.

Nosso conselho serve apenas como uma diretriz geral para novos usuários de terapia de luz. Existem muitos fatores individuais que requerem horários diferentes ou dose (intensidade, duração) de luz.

Qualquer pessoa com depressão clinica deve proceder com terapia de luz somente com supervisão e monitoramento clínico.

Referência: Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectrums*, 2005;10:647-663. (Download em www.cet.org)

Time de tradução: Sarah Chellappa M.D., Centre for Chronobiology, Psychiatric University Clinic, University of Basel, Switzerland.

Copyright © 2009, Center for Environmental Therapeutics, www.cet.org, New York, NY 10011 USA. Todos os direitos reservados. Permissão garantida para uso pessoal ou uso na prática clínica. Distribuição por entidades comerciais é proibida. Versão de janeiro de 2008.

ANEXO I - Termo de consentimento livre e esclarecido



Você está sendo convidado a participar como voluntário da pesquisa sobre Alterações **do sono nos pacientes com doença de Niemann-Pick tipo C no hospital Geral de Fortaleza.**

Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Você foi selecionado para a uma coleta de dados do seu prontuário no Hospital Geral de Fortaleza além de uma entrevista para maiores informações sobre a sua doença e preenchimento de questionários relacionados a avaliação do sono com duração estimada de 1 hora e realização do exame de estudo do sono chamado de polissonografia. A sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador, com a Universidade Estadual do Ceará ou com o Hospital Geral de Fortaleza.

Após a entrevista, você será submetido ao exame de polissonografia, em dia e horário previamente combinados, onde serão colocados na superfície da cabeça, nos braços e nas pernas alguns eletrodos, que são pequenos discos de metal ligados a fios. No tórax e no abdome, serão colocadas duas cintas respiratórias, que são faixas de tecido elástico, para o registro dos movimentos respiratórios. No nariz, será colocado um pequeno caninho para medir a entrada e saída de ar, que é o sensor de fluxo de ar nasal. No dedo, o sensor de oximetria colocado é um *clip* plástico que registra o nível de oxigênio no sangue durante o sono. Todos os sensores são colocados na superfície do corpo através de pasta própria para este tipo de exame, dispensando acessos venosos ou

qualquer intervenção invasiva (nenhum tipo de agulha é usado). A duração da preparação da pessoa para o exame, isto é, a colocação de todos os sensores, dura em média uma hora (1h). Você passará a noite dormindo na sala de exame. Após o exame, você deverá após o exame preencher um pequeno questionário sobre a sua noite no laboratório de sono. O exame será realizado na clínica do sono localizada na Rua Francisco Holanda, 730 – Dionísio Torres – Fortaleza – Ceará.

Os riscos estão relacionados ao desconforto relacionado ao tempo para coleta dos dados. Além disso, será necessário durma fora de casa por uma noite para realização do exame de polissonografia. O senhor (a) receberá reembolsado quanto aos custos relativos ao transporte até a clínica bem como alimentação. Os benefícios relacionados com a sua participação são a colaboração na análise do conhecimento adquirido pelos alunos de Medicina da UECE e também um maior entendimento do perfil desta doença no estado do Ceará.

Preservaremos a sua identidade. Somente os profissionais estudiosos do assunto terão acesso às informações divulgadas. A qualquer momento você poderá recusar a continuar participando desta pesquisa e também poderá retirar seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo.

A sua participação é de caráter **voluntário**, isto é, a qualquer momento o (a) Sr. (a) pode recusar-se a responder qualquer pergunta ou desistir de participa e retirar seu consentimento, entrando em contato com a responsável pela pesquisa pelo telefone (85) 99335355. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é formado de um grupo de profissionais de diversas áreas, cuja função é avaliar as pesquisas com seres humanos. O CEP foi criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa e também, dos pesquisadores. Qualquer dúvida ética o Sr. (Sra.) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza, fone: 3101 7078. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é feito em duas vias, no qual o Sr. (Sra.)

terá uma via e não terá nenhum custo ou quaisquer compensações financeiras.

Endereço do responsável pela pesquisa:

Nome: Pedro Braga Neto

Instituição: Universidade Estadual do Ceará

Endereço: Av Parajana 1700, Campus do Itaperi, Fortaleza-CE

Telefones para contato: (85)99985616 (85)30675388

O abaixo-assinado, _____,
anos, RG de número _____ declara que é de livre
e espontânea vontade que está participando como voluntário da pesquisa.
Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e
Esclarecido e que, após sua leitura tive oportunidade de fazer perguntas
sobre o conteúdo do mesmo, como também sobre a pesquisa e recebi
explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro
ainda estar recebendo uma cópia assinada deste Termo.

Fortaleza ____ de _____ de _____



Participante da pesquisa:

Pesquisador responsável pela coleta dos dados

Rubrica:

Fortaleza, ____/____/____

ANEXO J - Termo de Fiel Depositário



GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ
Secretaria da Saúde - SESA

**TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO**

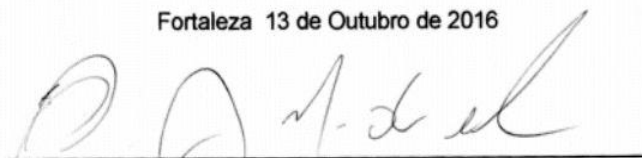
Eu, **Elvis Aaron Miranda de Almeida**, Gerente do Núcleo de Atendimento ao Cliente (NAC) fiel depositário(a) dos prontuários e da base de dados dessa Instituição, Hospital Geral de Fortaleza (HGF), declaro que **Deborah Moreira Rangel e Camila Rodrigues Nepomuceno** estão autorizadas a realizar nesta instituição o projeto de pesquisa **“Alterações do sono em pacientes com doença de Niemann-Pick tipo C acompanhados no Hospital Geral de Fortaleza”** sob a responsabilidade do Orientador **Pedro Braga Neto** cujo objetivo geral é **avaliar as alterações do sono nos indivíduos com doença de Niemann-Pick tipo C acompanhados no Hospital Geral de Fortaleza.**

Ressalto que estou ciente de que serão garantidos os direitos do sujeito, dentre outros, asseguradas pela Resolução nº 466/12 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de saúde (CNS).

1. Assegurar a confidencialidade a privacidade, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades;
2. Assegurar que o material e os dados obtidos da pesquisa sejam utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no protocolo de pesquisa;
3. Assegurar aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa;

Informo-lhe ainda, que o acesso aos prontuários somente será permitido após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza (CEP-HGF), para garantir a todos os envolvidos os referenciais básicos da bioética, isto é, autonomia, não maleficência e justiça.

Fortaleza 13 de Outubro de 2016



Elvis Aaron Miranda de Almeida
Elvis Aaron Miranda de Almeida

ANEXO K – Parecer consubstanciado do CEP

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA/SUS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C ACOMPANHADOS NO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA

Pesquisador: PEDRO BRAGA NETO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 62291916.3.0000.5040

Instituição Proponente: Hospital Geral de Fortaleza/SUS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.855.077

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional transversal, com abordagem quantitativa.

O estudo será realizado no Ambulatório de Neurologia ou no Ambulatório de Genética do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), na cidade de Fortaleza-CE.

A população da pesquisa será composta por todos os indivíduos que já foram previamente diagnosticados

com Doença de Niemann-Pick Tipo C (NPC) e com seguimento clínico nos ambulatórios do referido Hospital durante o período de janeiro de 2017 a junho de 2018 e com idade entre 15 e 60 anos. Até o momento, o serviço conta com 6 pacientes com o diagnóstico clínico e genético da doença.

Para a coleta de dados, será utilizado o método de pesquisa em prontuário além de busca ativa de informações em consultas rotineiras dos pacientes no hospital.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRINCIPAL:

-Avaliar as alterações do sono nos indivíduos com doença de NPC no Hospital Geral de Fortaleza – Ceará.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

-Identificar as principais alterações do sono em pacientes com NPC acompanhados no Hospital

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900		CEP: 60.155-290
Bairro: Papicú	Município: FORTALEZA	
UF: CE		
Telefone: (85)3101-7078	Fax: (85)3101-3163	E-mail: cep@hgf.ce.gov.br

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA/SUS



Continuação do Parecer: 1.855.077

Geral de Fortaleza.

-Descrever os parâmetros polissonográficos dos pacientes com NPC acompanhados no Hospital Geral de Fortaleza.

-Correlacionar os dados sociodemográficos e clínicos da doença com os achados de alterações do sono e polissonografia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

Esta pesquisa poderá trazer riscos associados ao tempo destinado para aplicação de questionários, formulários e entrevista com estimativa de 1 hora, podendo gerar cansaço, fadiga e desconforto. Além disso, a necessidade de realizar o exame de polissonografia causará o desconforto de ter que passar uma noite fora de casa.

BENEFÍCIOS:

Os benefícios estão associados a um maior conhecimento sobre a doença e suas formas de apresentação, particularmente sobre as alterações do sono presentes na doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto apresenta tema relevante, uma vez que as publicações sobre alterações do sono em NPC em todo o mundo são escassas, em especial no Brasil. Além disso, os mecanismos relacionados às alterações do sono ainda são pouco compreendidos, fazendo-se necessário a realização de estudos sobre essa temática.

ANEXO L - Produtos desenvolvidos no decorrer da dissertação

Rangel DM, Sobreira-Neto MA, Nepomuceno CR, Marques ER, Braga-Neto P. Sleep Disorders in NiemannPick disease type C, beyond cataplexy. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.02.007>.

Rangel DM, Nóbrega PR, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB, Braga-Neto P. A case series of hereditary cerebellar ataxias in a highly consanguineous population from Northeast Brazil. **Parkinsonism Relat Disord** 2018; Oct 26. pii: S1353-8020(18)30464-4.

I CONGRESSO BRASILEIRO DE NEUROGENÉTICA
ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA

23 e 24 de março de 2018
Hotel Tivoli Mofarrej - São Paulo, SP

Certificado

Certificamos que o trabalho,

ATAXIAS HEREDITÁRIAS NO CEARÁ E O IMPACTO DE UMA POPULAÇÃO COM ALTA TAXA DE CONSANGUINIDADE

foi apresentado como pôster no **I CONGRESSO BRASILEIRO DE NEUROGENÉTICA**, promovido pela Academia Brasileira de Neurologia e pela Associação Paulista de Medicina, realizado nos dias 23 e 24 de março de 2018. Autor principal **DEBORAH MOREIRA RANGEL** e Co-autores **PAULO RIBEIRO NÓBREGA; MARIA LUIZA SARAIVA-PEREIRA; LAURA BANNACH JARDIM; PEDRO BRAGA-NETO**

Carga Horária: 22 horas

 José Luiz Pedroso
  Fernando Kok
  Marcondes Cavalcante
  Sarah Teixeira

ORGANIZAÇÃO E COMERCIALIZAÇÃO:  Federação de

REALIZAÇÃO: 