

Mortalidade associada aos movimentos periódicos de membros durante o sono em pacientes com esclerose lateral amiotrófica

Mortality associated with periodic limb movements during sleep in amyotrophic lateral sclerosis patients

Alexander Joseph Moszczynski¹, Anu Tandon¹, Fernando Morgadinho Santos Coelho^{1,2}, Lorne Zinman¹, Brian Murray¹

RESUMO

Objetivo: Descrever a prevalência e a severidade dos movimentos periódicos de membros durante o sono nos pacientes com esclerose lateral amiotrófica e explorar isso como um preditor de severidade da doença e mortalidade. **Métodos:** Estudo caso controle em que foram analisados 35 pacientes por questionários e polissonografia. Os controles foram pareados por idade, gênero, e índice de massa corporal. Uma curva de Kaplan-Meier foi usada para comparar o tempo de sobrevida em pacientes com índice de movimento periódico de membros durante o sono acima e abaixo de 5. **Resultados:** O número de pacientes com esclerose lateral amiotrófica com índice de movimentos periódicos de membros durante o sono acima de cinco foi maior do que os controles (19 (53%) *versus* 4 (11%); $p < 0,0001$) e a média do índice de movimentos periódicos de membros durante o sono também foi maior no grupo dos pacientes ($23,55 \pm 40,07$ *versus* $3,28 \pm 8,96$; $p = 0,0009$). A mortalidade precoce foi mais comum em pacientes com mais que cinco movimentos durante o sono por hora do que pacientes com menos do que cinco movimentos durante o sono por hora (7/19 (37%) *versus* 1/16 (6%); $p = 0,04$). Nesse grupo, os pacientes tiveram sobrevida média de 33 meses. **Conclusão:** Houve um maior número de movimentos periódicos de membros durante o sono em pacientes com esclerose lateral amiotrófica do que na população controle. O maior número de movimentos periódicos de membros durante o sono em pacientes com esclerose lateral amiotrófica foi correlacionado com severidade da doença e pode sugerir menor sobrevida.

Descritores: Esclerose amiotrófica lateral/complicações; Qualidade de vida; Síndrome das pernas inquietas/mortalidade; Síndrome da mioclonia noturna/mortalidade; Transtornos do sono; Mortalidade

ABSTRACT

Objective: To describe the prevalence and severity of periodic limb movements during sleep in amyotrophic lateral sclerosis patients

and to explore this fact as a predictor of severity of the condition with respect to mortality. **Methods:** In this case-control study, questionnaire and polysomnographic data were analyzed from 35 amyotrophic lateral sclerosis patients. Controls were matched by age, genre, and body mass index. A Kaplan-Meier curve was used to compare the survival time of patients with periodic limb movements of sleep index below or above 5. **Results:** The number of amyotrophic lateral sclerosis patients with an index greater than five was higher than controls (19 (53%) *versus* 4 (11%); $p < 0.0001$), and the mean index was higher (23.55 ± 40.07 *versus* 3.28 ± 8.96 ; $p = 0.0009$). Earlier mortality was more common in patients with more than five periodic limb movements per hour of sleep than patients with less than five periodic limb movements per hour of sleep (7/19 (37%) *versus* 1/16 (6%); $p = 0.04$) in this group of patients that had a mean survival of 33 months. **Conclusions:** There were more periodic limb movements of sleep in amyotrophic lateral sclerosis patients than in the control population. The higher number of these movements in amyotrophic lateral sclerosis patients correlates with disease severity and may suggest poor survival.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis/complications; Quality of life; Restless leg syndrome; Nocturnal myoclonus syndrome; Sleep disorders; Mortality

INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurológica degenerativa que afeta de dois a três indivíduos por 100 mil na população geral. Acomete os neurônios motores inferiores e superiores, e leva a óbito de 3 a 5 anos após o início da doença^(1,2). O interesse no sono de pacientes com ELA tem aumentado recentemente. A conduta precoce em alterações respiratórias durante o sono, em pacientes com ELA, pode melhorar a qualidade de vida⁽³⁾.

Trabalho realizado na University of Toronto – UofT, Toronto, Canadá.

¹ University of Toronto – UofT, Toronto, Canadá.

² Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Fernando Morgadinho Santos Coelho – Av. Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP: 05651-901 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 251-9207 – E-mail: fernandomorgadinho@hotmail.com

Data de submissão: 5/6/2012 – Data de aceite: 9/10/2012

Conflito de interesse: não há.

A relação entre o acometimento funcional da ELA e a síndrome das pernas inquietas (SPI) foi estabelecida há pouco tempo^(4,5). A associação entre a SPI e os movimentos periódicos de membros (MPM) durante o sono em doenças neurológicas degenerativas é significativa. Pacientes com doença de Parkinson (DP) têm maior prevalência de SPI e MPM⁽⁶⁾. Um número maior de MPM durante o sono foi descrito recentemente em uma subamostra de um estudo mais abrangente com pacientes com ELA^(7,8).

Os MPM foram estudados em doenças sistêmicas, inclusive em insuficiência renal⁽⁹⁾, em que são associados à dificuldade para iniciar e manter o sono, à qualidade de vida afetada, a piores condições de saúde, ao maior risco de doenças cardiovasculares e à previsão de mortalidade precoce⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi descrever a prevalência e gravidade dos MPM em pacientes com ELA e explorar este fato como preditor da gravidade da doença em relação à mortalidade.

MÉTODOS

Os critérios de inclusão foram pacientes com ELA (envolvimento dos neurônios superiores e inferiores) encaminhados para investigar a possibilidade de necessitarem de suporte ventilatório noturno, entre 2009 e 2010, no *Sunnybrook Hospital*, Toronto, Canadá; que não tinham utilizado ventilação com pressão positiva em dois níveis (BiPAP) quando se apresentaram no laboratório; e que assinaram o termo de consentimento informado. Os critérios de exclusão foram outro diagnóstico diferencial e a recusa a participar do estudo. De 53 pacientes com ELA que realizaram polissonografia, 37 deram consentimento para participar da pesquisa. Um paciente não atingiu estado de sono no laboratório. Outro paciente foi excluído após confirmação de outro diagnóstico. Assim, os dados foram analisados em um total de 35 pacientes. Foram coletadas informações sobre subtipo de ELA (bulbar *versus* de início nos membros) e uso de riluzole.

O grupo controle tinha o mesmo número de pacientes da clínica de sono, que foram encaminhados principalmente por suspeita de apneia do sono, sem queixas ou sintomas neurológicos. Foram pareados por idade, gênero e índice de massa corporal. As informações dadas pelos próprios pacientes sobre anemia, diabetes e polineuropatia também foram pareadas entre os grupos. Nenhum dos controles ou pacientes relatou uso de medicações dopaminérgicas, gabapentina e prega-

balina. No grupo de ELA, os sujeitos foram divididos para avaliar as diferenças entre pacientes com ELA com MPM (índice de MPM > 5) e sem MPM (índice de MPM < 5).

Foram utilizados dados clínicos do prontuário e um questionário sobre hábitos de sono. A sonolência diurna foi avaliada pela Escala de Sonolência de Epworth⁽¹⁵⁾. A avaliação da SPI foi baseada em um questionário completado por pacientes ou cuidadores^(16,17). A gravidade da esclerose foi determinada pela Escala Revisada de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica (ALSFRS-R, do inglês *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised*)⁽¹⁸⁾. Os escores relatados correspondem à escala completa mais próxima do estudo de sono para cada paciente.

Os pacientes foram submetidos à espirometria (Vmax Spectra V20c, SensorMedics Inc, Yorba Linda CA, USA). A capacidade vital forçada (CVF), medida com o paciente em pé, foi verificada próxima ao estudo do sono⁽¹⁹⁾.

Os pacientes realizaram polissonografia noturna convencional, pontuada conforme as diretrizes de 2007 da *American Academy of Sleep Medicine* (AASM)⁽²⁰⁾. A arquitetura do sono, incluindo sua eficiência, e as porcentagens de sono N1/N2/N3/REM foram comparadas entre controles e pacientes com ELA. Um transdutor de pressão nasal foi usado para avaliar a resistência das vias aéreas. Comparou-se a frequência de apneia obstrutiva e central, por hora, durante o sono. Foi feita também comparação com índice de apneia-hipopneia (IAH), definido como o número de apneias ou hipopneias, e índice de dessaturação de oxigênio > 4% por hora de sono. Para controlar os dados fora da curva, analisou-se também o número de pacientes com IAH > 5. O índice de distúrbio respiratório (IDR), definido como a frequência de todos eventos respiratórios, incluindo apneia, hipopneia e despertares relacionados a evento respiratório, por hora de sono, foi usado para avaliar todas as interrupções de sono relacionadas à respiração. A saturação de oxigênio foi medida por oximetria de pulso. Os menores níveis de saturação de oxigênio foram comparados entre os grupos. O índice de MPM foi estabelecido com precisão, conforme as diretrizes da AASM⁽²¹⁾.

O Comitê de Ética em Pesquisa da instituição aprovou o protocolo e os pacientes e controles assinaram o termo de consentimento informado.

Análise estatística

A distribuição normal de variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste de χ^2 , ou o teste de Fischer, foi usado para comparar as variáveis qualitativas; o teste *t* de Student unicaudal, ou o teste U

de Mann-Whitney para amostras independentes, para comparar as variáveis quantitativas. Considerou-se significância estatística o valor de $p < 0,05$, com correção de Bonferroni para comparações múltiplas. A curva de Kaplan-Meier foi usada para comparar o tempo de sobrevida entre pacientes com índice de MPM maior ou menor que 5. Considerou-se o tempo até o desfecho como o intervalo entre o início dos sintomas e o óbito por todas as causas, a partir de 7 janeiro de 2011.

RESULTADOS

As comparações entre pacientes com ELA e controles são mostradas na tabela 1. O índice de MPM foi maior nos pacientes com ELA do que nos controles ($23,55 \pm 40,07$ versus $3,28 \pm 8,96$; $p = 0,0009$); e muitos pacientes com ELA tinham um índice de $MPM > 5$ (19

(54%) versus 4 (11%); $p < 0,0001$). Não houve nenhuma diferença no índice de MPM associados à excitabilidade entre pacientes com ELA e controles. Não houve diferença no IAH, número de pacientes com $IAH > 5$, ou IDR entre grupos. Como esperado, os pacientes com ELA tinham um valor mais baixo de saturação de oxigênio ($83,51 \pm 7,48$ versus $86,80 \pm 4,99$; $p = 0,02$). Não houve diferenças significativas em termos de arquitetura do sono, escores da Escala de Sonolência de Epworth, e sintomas de SPI informados pelos pacientes, ao comparar os grupos de ELA e controle.

O período de sobrevida observado para os pacientes com ELA variou de 13 a 119 meses (média de $32,69 \pm 21,28$ meses). No grupo ELA, havia 19 pacientes com índice de $MPM > 5$ e 16 com índice de $MPM < 5$. Como apresentado na figura 1, a mortalidade foi maior nos pacientes com $MPM > 5$ por hora do que naqueles com $MPM < 5$ por hora (7/19 (37%) versus 1/16 (6%); $p = 0,04$).

Tabela 1. Características clínicas e de sono de controles e pacientes com ELA

Características	Controles (n=35)	ELA (n=35)	Valor de p
Idade	61,83±12,66	64,03±12,70	0,23
Sexo (Masculino)	19 (54%)	19 (54%)	0,5
Índice de massa corpórea (IMC)	25,62±3,37	24,25±4,66	0,08
Anemia	2/35 (6%)	2/35 (6%)	0,5
Diabete	1/35 (3%)	3/35 (9%)	0,14
Polineuropatia	0/35 (0%)	1/35 (3%)	0,5
Escala de Sonolência de Epworth	6,67±4,42	8,00±4,66	0,12
Movimentos periódicos de membros (Questionário preenchido pelo indivíduo)	12/35 (34%)	4/35 (11%)	0,01
Sensação de inquietação	13/34 (38%)	13/31 (42%)	0,09
Eficiência do sono	69,59±18,12	62,62±18,10	0,06
Porcentagem N1	17,50±8,66	16,67±14,98	0,39
Porcentagem N2	56,67±11,77	54,00±12,85	0,18
Porcentagem N3	10,83±11,62	14,97±12,93	0,08
Porcentagem REM	15,02±6,92	14,40±8,07	0,37
Índice de apneia-hipopneia	8,08±12,82	9,96±14,34	0,38
Índice de distúrbio respiratório	13,15±15,47	4,69±17,56	0,39
Indivíduos com IAH >5	11/35 (31%)	15/35 (43%)	0,16
Menor SaO ₂	86,80±4,99	83,51±7,48	0,02
Índice de movimentos periódicos dos membros associados à excitabilidade	1,84±3,54	4,11±9,44	0,14
Índice de movimentos periódicos dos membros (índice de MPM)*	3,28±8,96	23,55±40,07	<0,001
Número de indivíduos com h índice de $MPM > 5$ *	4/35 (11%)	19/35 (54%)	<0,001

Valores descritos como média ± desvio padrão ou como número inteiro, seguido pela porcentagem entre parênteses.

*Estatisticamente significativo após a correção de Bonferroni.

ELA: esclerose lateral amiotrófica

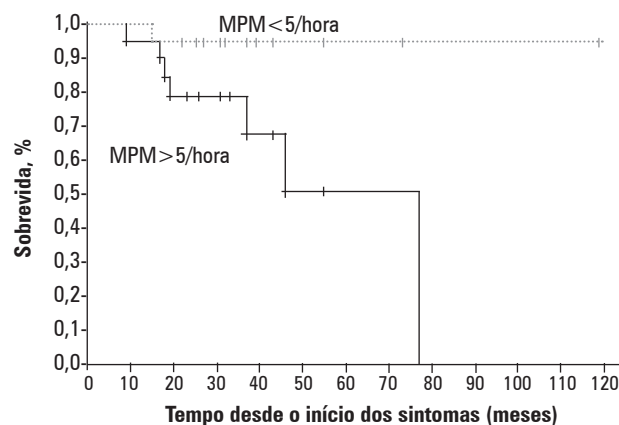


Figura 1. Curva Kaplan-Meier de sobrevida de pacientes com movimentos periódicos de membros – inferior ($MPM > 5$) e superior ($MPM < 5$)

A análise de pacientes com índice de MPM maior ou menor do que 5 está resumida na tabela 2. O escore ALSFRS-R tende a ser maior em pacientes com $MPM < 5$ por hora ($32,97 \pm 7,83$ versus $27,31 \pm 10,33$; $p = 0,05$)⁽¹⁸⁾. Os pacientes com $MPM < 5$ por hora apresentavam tendência de apresentar maiores escores na Escala de Sonolência de Epworth ($9,57 \pm 4,50$ versus $6,78 \pm 4,53$; $p = 0,05$). Por outro lado, havia uma tendência das câimbras serem mais prevalentes entre os pacientes com $MPM > 5$ (12/18 (67%) versus 5/16 (31%); $p = 0,02$).

Não houve diferenças estatisticamente significativas após a correção de Bonferroni.

Tabela 2. Características clínicas e de sono com movimentos periódicos dos membros menos e mais do que cinco por hora

Características	<5 Movimentos periódicos dos membros/hora (n=16)	>5 Movimentos periódicos dos membros/hora (n=19)	Valor de p
Idade	60,31±13,46	67,16±11,45	0,06
Sexo (Masculino)	11/16 (69%)	8/19 (42%)	0,06
Índice de Massa Corpórea (IMC)	25,16±5,78	23,49±3,45	0,15
Tempo desde início dos sintomas até diagnóstico (meses)	16,75±16,72	15,79±16,69	0,43
Início bulbar	3/16 (19%)	9/19 (47%)	0,04
Início em membros superiores	8/16 (50%)	6/19 (32%)	0,11
Início em membros inferiores	5/16 (31%)	4/19 (21%)	0,25
Capacidade Vital Forçada (% valor preditivo)	61,76±21,69	52,52±24,22	0,12
Escore ELAFRS-R	32,97±7,83	27,31±10,33	0,05
Uso de riluzole	10/16 (62%)	13/19 (68%)	0,36
Uso de BIPAP	8/16 (50%)	9/19 (47%)	0,43
Escala de Sonolência de Epworth	9,57±4,50	6,78±4,53	0,05
Câmboras nas pernas	5/16 (31%)	12/18 (67%)	0,02
Eficiência de Sono	61,11±21,93	63,89±14,64	0,33
Porcentagem N1	19,51±19,43	14,28±9,81	0,15
Porcentagem N2	50,73±14,72	56,76±10,67	0,08
Porcentagem N3	12,63±10,35	16,93±14,76	0,17
Porcentagem REM	17,17±8,31	12,07±7,27	0,03
Índice de apneia-hipopneia	16,97±18,20	4,06±5,65	0,0030
Índice de distúrbio respiratório	22,94±22,26	7,74±7,60	0,0043
Indivíduos com IAH >5	9/16	6/19	0,07

DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que o índice de MPM>5 foi mais prevalente em pacientes com ELA do que na população controle. Considerando o achado recente de a SPI ser mais comum em pacientes com ELA, esperava-se que os associados MPM também aumentassem, o que foi confirmado nesta população⁽⁴⁾.

O grupo com mais MPM realmente teve tendência a apresentar menores escores na Escala de Sonolência de Epworth e estava subjetivamente mais alerta. Uma maior incidência de MPM está relacionada à insônia e ao sono fragmentado, que se associam a maior risco de eventos cardiovasculares⁽²¹⁾.

Devem ser apontadas algumas limitações deste estudo retrospectivo. Muitos fatores de confusão na mortalidade por ELA, como menores escores de ALSFRS-R, menores valores de CVF, câmboras e início bulbar foram mais prevalentes em pacientes com MPM>5.

MPMs durante o sono devem ser avaliados no contexto do estresse oxidativo na ELA. É interessante observar que o dexpropamipexole, um agonista dopaminérgico, está sendo desenvolvido como tratamento para ELA, pois se acredita que diminua o estresse oxidativo^(22,23). Os agonistas dopaminérgicos são o tratamento de primeira escolha para a SPI e os MPM⁽²⁴⁾.

CONCLUSÃO

A associação entre MPM e maior mortalidade dos pacientes com ELA necessita de outras confirmações e pode simplesmente representar uma fase mais avançada da doença. São necessárias mais investigações para melhor caracterizar essa relação e determinar seu significado, pois as intervenções para reduzir os MPM podem beneficiar os pacientes com ELA.

REFERÊNCIAS

- Chiò A, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Bottacchi E, Mutani R; PARALS. Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology*. 2009;72(8):725-31.
- Alonso A, Logroscino G, Jick SS, Hernán MA. Incidence and lifetime risk of motor neuron disease in the United Kingdom: a population-based study. *Eur J Neurol*. 2009;16(6):745-51.
- Perrin C, D'Ambrosio C, White A, Hill NS. Sleep in restrictive and neuromuscular respiratory disorders. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(1):117-30.
- Lo Coco D, Piccoli F, La Bella V. Restless legs syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mov Disord*. 2010;25(15):2658-61.
- Limousin N, Blasco H, Corcia P, Arnulf I, Praline J. The high frequency of restless legs syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2011;12(4):303-6.
- Iranzo A, Comella CL, Santamaria J, Oertel W. Restless legs syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases of the central nervous system. *Mov Disord*. 2007;22 Suppl 18:S424-30.
- Hetta J, Jansson I. Sleep in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 1997;244(4 Suppl 1):S7-9.
- Lo Coco D, Mattaliano P, Spataro R, Mattaliano A, La Bella V. Sleep-wake disturbances in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(8):839-42.
- Parker KP, Kutner NG, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. Nocturnal sleep, daytime sleepiness, and quality of life in stable patients on hemodialysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:68.
- Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep*. 2009;32(5):589-97.
- Coelho FM, Georgsson H, Narayansingh M, Swartz RH, Murray BJ. Higher prevalence of periodic limb movements of sleep in patients with history of stroke. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(5):428-30.
- Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology*. 2008;70(1):35-42.
- Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6):1052-60.
- Gigli GL, Adorati M, Dolso P, Piani A, Valente M, Brotini S, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med*. 2004;5(3):309-15.

15. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1992;15(4):376-81.
16. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2137-41.
17. Werneck LC, Bezerra R, Silveira Neto O, Scola RH. A clinical epidemiological study of 251 cases of amyotrophic lateral sclerosis in the south of Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(2A):189-95.
18. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*. 1999;169(1-2):13-21.
19. Gutierrez C, Ghezzi RH, Abboud RT, Cosio MG, Dill JR, Martin RR, et al. Reference values of pulmonary function tests for Canadian Caucasians. *Can Respir J*. 2004;11(6):414-24.
20. Iber C, American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
21. Chesson AL Jr, Wise M, Davila D, Johnson S, Littner M, Anderson WM, et al. Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 1999;22(7):961-8.
22. Briones B, Adams N, Strauss M, Rosenberg C, Whalen C, Carskadon M, et al. Relationship between sleepiness and general health status. *Sleep*. 1996;19(7):583-8.
23. Robinson R. New ALS drug shows dose-dependent efficacy in Phase 2 Trial. *Neurology Today*. 2010;10(13):1,34.
24. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Riemann D, Kriston L, Hornyak M. Dopamine agonists for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(3):CD006009.