

# USO DA ACTIGRAFIA NA AVALIAÇÃO DO RITMO ATIVIDADE-REPOUSO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

## *Use of actigraphy on assessment of activity-rest rhythm in patients with parkinson's disease*

Ana Marina Dutra Ferreira da Silva<sup>1</sup>, Ronne Hedili Silva Costa<sup>2</sup>, Suyana Meneses Silva<sup>3</sup>, Glauber Henrique Freitas Bessa<sup>4</sup>, Bernardo de Lima Siqueira<sup>5</sup>, Heitor Maia Rodrigues<sup>6</sup>, John Fontenele Araújo<sup>7</sup>, Clécio de Oliveira Godeiro Júnior<sup>8</sup>

### RESUMO

Distúrbios do sono são os mais comuns sintomas não-motores encontrados na doença de Parkinson (DP). OBJETIVOS: Avaliar a relação entre actigrafia e distúrbios do sono mais incidentes na DP. MÉTODOS: Pacientes com e sem DP foram avaliados quanto aos sintomas motores, qualidade do sono, cronotipo e objetivamente através do uso do actímetro. RESULTADOS: Encontrou-se uma significativa redução da qualidade do sono entre os pacientes com DP ( $p = 0.0023$ ), uma pior qualidade subjetiva do sono, maior uso de medicamentos para insônia, mais distúrbios do sono e uma maior fragmentação do ritmo atividade-reposo (IV) ( $p=0.0271$ ). CONCLUSÃO: Pacientes com DP possuem uma pior qualidade de sono e um ritmo atividade-reposo mais fragmentado. A Actigrafia pode ser útil na avaliação da qualidade do sono e do ciclo atividade-reposo em pacientes com DP, contribuindo para o rastreio e acompanhamento de eventuais distúrbios do ritmo circadiano a esta doença associados.

Palavras-Chave: Doença de Parkinson; Actigrafia; Sono; Ritmo Circadiano.

### ABSTRACT

Sleep disorders are the most common non-motor symptom found in Parkinson's Disease (PD). OBJECTIVES: To evaluate the relationship between actigraphy and more incidents sleep disorders in PD. METHODS: Patients with and without PD were assessed regarding motor symptoms, sleep quality, chronotype and objectively through the use of an actimeter. RESULTS: It was found a significant reduction of sleep quality among the patients with PD ( $p = 0.0023$ ), a worse subjective sleep quality, they used more medications to sleep, they had more sleep disorders and a significantly higher fragmentation of pace (IV) ( $p = 0.0271$ ). CONCLUSION: Patients with PD have a worse sleep quality and a rest-activity rythm fragmented. Actigraphy can be useful for assessing the quality of sleep and activity/rest cycle in patients with PD, contributing to the screening and follow-up of any circadian rhythm disorders associated to this disease.

Keywords: Parkinson Disease; Actigraphy; Sleep; Circadian Rhythm.

<sup>1</sup>Médica graduada pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. E-mail: anamarinadutra@gmail.com.

<sup>2</sup>Médico graduado pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. E-mail: ronniecosta@gmail.com.

<sup>3</sup>Médica graduada pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. E-mail: suyanams@gmail.com

<sup>4</sup>Médico graduado pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. E-mail: glauberhfb@gmail.com.

<sup>5</sup>Médico graduado pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. E-mail: bernardo.siq@gmail.com.

<sup>6</sup>Médico graduado pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. E-mail: hmaiarodrigues@gmail.com.

<sup>7</sup>Doutor, Professor Titular do Departamento de Fisiologia, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. E-mail: johnfontenelearaujo@gmail.com.

<sup>8</sup>Doutor, Professor Adjunto do Departamento de Medicina Integrada, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. E-mail: cleciojunior@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

Os sintomas não motores na Doença de Parkinson (DP) incluem uma variedade de distúrbios cognitivos, autonômicos, neuropsiquiátricos e relacionados ao sono. Os transtornos do sono são os mais comuns, presentes em 60-98% dos pacientes, e estão associados com redução da cognição e com depressão, prejudicando a qualidade de vida destes pacientes<sup>1,2</sup>.

Os distúrbios do sono já foram atribuídos exclusivamente à terapia farmacológica, no entanto, atualmente acredita-se que sejam parte das manifestações não motoras da doença<sup>3</sup>. Tem sido descrito um comprometimento progressivo da arquitetura do sono, com menor eficiência e mais curta duração, assim como sonolência excessiva diurna e despertares noturnos frequentes<sup>1,2</sup>. Esses pacientes mais comumente apresentam Transtorno Comportamental do Sono REM (TCSREM), insônia, noctúria e Síndrome das Pernas Inquietas. A dificuldade em iniciar e manter o sono parece refletir alteração do ritmo circadiano, frequentemente modificado em processos neurodegenerativos<sup>4</sup>.

O ritmo circadiano compreende eventos biológicos cíclicos que se repetem em torno de um dia, podendo tais eventos serem bioquímicos, fisiológicos ou comportamentais<sup>4</sup>. Este ritmo é determinado pelo relógio biológico encontrado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo de mamíferos. O ritmo humano dura pouco mais de 24 horas e é sincronizado com o ciclo noite-dia/claro-escuro por “zeitgebers” ou sincronizadores a que somos submetidos, como luz, temperatura, alimentação e atividades sociais. O núcleo supraquiasmático recebe informação do ambiente vinda da retina através do trato retino-hipotalâmico e transmite a outras áreas do cérebro, regulando comportamento, temperatura corporal, os sistemas autonômicos e endócrinos, assim como a secreção de melatonina pela glândula pineal, importante para estabelecer o ciclo sono-vigília<sup>5</sup>.

Quando a variação no ciclo sono-vigília supera os limites normais, os transtornos do sono podem surgir em virtude de um desalinhamento entre o período de sono e as atividades relacionadas ao ambiente físico e social. Isto pode estar relacionado a fatores genéticos, cronotipo (características temporais do indivíduo relacionadas à duração ótima do sono e horário preferido para dormir), idade, estresse, tipo de trabalho e doenças orgânicas<sup>5</sup>.

O ciclo sono-vigília está intimamente relacionado ao ritmo atividade-reposo, que pode ser determinado de modo não invasivo e objetivamente através de pequenos gravadores chamados actímetros. Estes dispositivos correlacionam-se de maneira satisfatória com a polissonografia na detecção de alterações do ritmo atividade-reposo, com a vantagem de serem capazes de registrar dados 24 horas por dia, durante dias ou semanas, além de permitir a avaliação de pacientes em seu ambiente natural de sono, o que elimina os efeitos de laboratório<sup>6</sup>.

Na DP, actigrafia tem sido usado para avaliar o impacto da terapia dopaminérgica em transtorno do sono<sup>7</sup>, para estudar a efetividade da melatonina na melhora dos parâmetros relacionados ao sono<sup>8</sup>, para estudar a acurácia

em identificar TCSREM<sup>9,10</sup> e investigar o impacto de outros sintomas não motores como alucinações em variáveis actigráficas<sup>11</sup>.

A avaliação do ritmo atividade-reposo através da actigrafia em pacientes com DP e a investigação da relação de suas alterações com o início de transtornos do sono podem vir a ser uma ferramenta útil na tentativa de entender os mecanismos comuns a estas distúrbios na DP. Contudo, ainda são poucos os estudos existentes que usam actímetros em pacientes diagnosticados com DP, de modo que nosso objetivo foi avaliar a aplicabilidade da actigrafia como método para estudar o ritmo atividade-reposo em pacientes parkinsonianos e observar a relação entre seus achados e alguns transtornos do sono de maior incidência em pacientes com DP.

## METODOLOGIA

### *Local e Participantes*

O estudo foi conduzido entre maio de 2011 e novembro de 2012 no Hospital Universitário Onofre Lopes, localizado em Natal (RN), tendo o projeto de pesquisa sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição, em acordo com a Declaração de Helsinque, e todos os participantes sido informados sobre o objetivo do estudo e assinado um termo de consentimento concordando com a participação, como também com a publicação dos resultados.

Foram recrutados 42 pacientes diagnosticados com DP que são acompanhados pelo serviço de Neurologia do hospital. Critérios de exclusão foram pacientes com outras doenças neurológicas ou com doença de Parkinson avançada (Hoehn & Yahr igual a 5) e/ou incapacidade de entender instruções verbais e de serem submetidos à entrevista. Os pacientes cujo actímetro não gravou dados suficientes foram excluídos. No mesmo período, 30 indivíduos foram selecionados para um grupo de controle, sem doença neurológica, com faixa etária e gênero semelhantes ao do grupo de pacientes com DP.

Os pacientes e controles foram avaliados subjetivamente através de questionários e escalas e objetivamente através do uso de um actímetro.

### *Avaliação subjetiva:*

Avaliação subjetiva dos pacientes com DP foi realizada para investigar sintomas motores, qualidade do sono e cronotipo. Os controles foram avaliados para qualidade do sono e cronotipo.

Para a avaliação dos sintomas motores de pacientes com DP, o terceiro componente da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III)*<sup>12</sup> e a escala de *Hoehn & Yahr (H&Y)*<sup>13</sup> foram aplicados. Pacientes e controles foram avaliados quanto ao sono pela Escala de Sonolência de Epworth<sup>14</sup>, pela *Undergraduate International Scale of Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale*<sup>15</sup>, pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh<sup>16</sup>, pelo *REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire*<sup>17</sup> e através do preenchimento de um diário do sono. A *Parkinson's*

*Disease Sleep Scale* (PDSS)<sup>18</sup> foi aplicada somente em pacientes com DP. O cronotipo foi avaliado com a classificação dos indivíduos em dois grupos de acordo com o *The Morningness-Eveningness Questionnaire* (MEQ)<sup>19</sup>.

#### **Actigrafia:**

Actigrafia foi usada para avaliação objetiva do ritmo atividade-reposo. Actímetros ACT10® / Mini Mitter foram utilizados, os quais dispõem de um acelerômetro para monitorar a extensão e a velocidade de movimento, com frequência máxima de 32 Hz. Cada participante do estudo usou um destes dispositivos no pulso do membro não dominante e foi instruído a mantê-lo por 21 dias consecutivos e de maneira contínua. Os dados da amostra foram coletados em períodos de 1 minuto e analisados usando a versão 1.11 do software ACTSW10. Os actímetros foram fornecidos pelo Departamento de Fisiologia da UFRN.

Para a descrição do ritmo atividade-reposo dos pacientes, foi usado o programa El Temps, o qual disponibiliza os dados do ritmo do participante na forma de actogramas e periodogramas.

Para avaliação pormenorizada do ritmo atividade-reposo, software MATLAB foi utilizado, com a caracterização dos seguintes parâmetros: estabilidade interdiária (IS), a qual quantifica a constância do ritmo entre períodos de 24 horas; variabilidade intradiária (IV), que quantifica a fragmentação do ritmo e a alternância de transições entre repouso e atividade dentro de 24 horas; o período de 5 horas menos ativas (L5), que é calculado como a média de atividade das 5 horas menos ativas; e o período de 10 horas mais ativas (M10), o qual é calculado como a média de atividade nas 10 horas de maior atividade.

#### **Estatística:**

Os resultados obtidos foram analisados pelo teste de T Student, também utilizado na comparação entre subgrupos. O valor de significância foi estabelecido em  $p < 0.05$ . Os dados foram apresentados como média e desvio-padrão. O Teste de Pearson foi utilizado para avaliar correlação entre variáveis quando necessário. A análise estatística foi realizada através do uso da versão 19 do software SPSS.

## **RESULTADOS**

Dos 42 pacientes com DP e dos 30 sem a doença, 03 pacientes com DP foram excluídos por não preencherem todos os critérios de inclusão e 11 pacientes e 13 controles foram excluídos devido à insuficiência de dados actigráficos para análise.

Deste modo, nós obtivemos 28 pacientes (17 homens e 11 mulheres) com DP e 17 controles (14 homens e 3 mulheres) sem a doença. Os dados gerais da amostra estão apresentados na **tabela 1**. Diferença estatística foi achada somente no peso e índice de massa corpórea (IMC).

Na avaliação subjetiva do sono, não houve diferença entre pacientes e controles no que diz respeito à sonolência diurna. Uma pequena parte dos pacientes completou o preenchimento do diário de sono, o que limitou a

contribuição deste instrumento na análise dos resultados. Quando comparada a qualidade de sono dos pacientes com a dos controles, foi encontrada uma significativa redução desta no primeiro grupo ( $p = 0.0023$ ), conforme o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, sobretudo quando considerado a qualidade subjetiva do sono, a presença de distúrbios do sono e o uso de medicações para dormir. Não houve diferença no início, duração ou eficiência do sono ou em disfunção diurna resultante de privação de sono (dados apresentados na **tabela 2**).

Uma descrição do ritmo atividade repouso em pacientes e controles pode ser feita através de actogramas e periodogramas, como demonstrado na **figura 1**.

Em relação à actigrafia, pacientes com DP mostraram um significativo maior índice de fragmentação do ritmo (IV). A estabilidade interdiária (IS) também foi mais alta em pacientes com DP, mas não foi estatisticamente significativa. Também não houve significância estatística quando analisado o período de 5 horas menos ativas (L5) e o período de 10 horas mais ativas (M10) (dados apresentados na **tabela 3**).

Pacientes com DP com maiores valores no estadiamento do sintomas motores pelo UPDRS III apresentaram maior idade e tempo de doença. A duração da doença também se relacionou com maiores valores na escala de *screening* de sintomas de síndrome das pernas inquietas.

A Escala de Sono na Doença de Parkinson foi positivamente correlacionada com Índice de Qualidade de Pittsburgh, o Questionário de *Screening* para TCSREM e escala de Hoen e Yahr. Uma pior qualidade do sono foi associada com sintomas sugestivos de sonolência diurna e TCSREM. Um maior estadiamento motor pela escala de Hoen & Yahr foi relacionada a uma maior dose equivalente de levodopa. A **tabela 4** descreve as correlações obtidas neste estudo.

## **DISCUSSÃO**

Neste estudo, apesar do pequeno número de participantes, foi encontrada uma pior qualidade do sono em pacientes com DP comparado aos participantes sem a doença, assim como uma maior frequência de sintomas sugestivos de TCSREM e Síndrome das Pernas Inquietas e uma maior fragmentação do ritmo circadiano. Um maior IMC no grupo sem DP pode ter agido como fator de confusão, uma vez que há uma reconhecida maior incidência de Apneia Obstrutiva do Sono naqueles com maior IMC, o que pode levar a sintomas como sonolência excessiva diurna, atenuando eventuais diferenças entre os dois grupos<sup>20</sup>.

Quanto à avaliação do sono, pacientes com DP relataram uma pior qualidade subjetiva do sono, usaram mais medicações para dormir e tiveram indícios de apresentar mais distúrbios do sono, o que foi visto através de uma maior pontuação no Questionário de *Screening* de TCSREM. Entre os pacientes parkinsonianos, 36,4% relataram que os sintomas sugestivos de TCSREM começaram antes do diagnóstico de DP, o que corrobora a teoria de que TCSREM “idiopático” é um importante preditor

para sinucleinopatias<sup>21</sup>. Contudo, deve ser enfatizado que o método padrão-ouro para diagnóstico de TCSREM é a polissonografia, que não foi realizado em nosso estudo. Apesar do fato de que todos os pacientes estavam usando terapia dopaminérgica, foi encontrada uma significativa associação entre sintomas sugestivos de TCSREM e DP, embora o desconforto dos membros inferiores relacionado ao fenômeno “wearing off” e a presença de acatisia possam mascarar o diagnóstico de TCSREM<sup>3</sup>.

Como previamente mencionado, distúrbios do sono podem ser consequência de uma alteração no ritmo atividade-reposo e ciclo sono-vigília. Neste estudo, pacientes com DP apresentaram uma maior variabilidade do ritmo dentro de 24 horas (IV). Isto significa que estes indivíduos têm uma maior fragmentação do ritmo, alternando entre estados de maior e menor atividade mais frequentemente que pessoas sem a doença. Este achado é consistente com resultados encontrados por Whitehead *et al*<sup>11</sup>, que usaram as mesmas variáveis actigráficas não-paramétricas. Seu estudo usou 50 pacientes e 29 controles com média de idade de 70.9 anos e 73.36, respectivamente, e 7 dias de actigrafia. Como em nosso estudo, eles encontraram uma maior fragmentação do ritmo atividade-reposo comparado a controles ( $F = 22,005$ ,  $p < 0.001$ ) e menor atividade diária (M10) entre pacientes ( $F = 12,719$ ,  $p < 0.001$ ), não achando diferença no IS. Também como em nosso estudo, IS e IV não foram afetados pela dose equivalente de Levodopa. Sedativos e hipnóticos também não tiveram efeito nas variáveis de atividade-reposo e as variáveis actigráficas não obtiveram correlação com outras variáveis também utilizadas em nosso estudo.

Ainda em relação ao efeito da levodopa, estudo realizado por Kotschet *et al*<sup>22</sup> não encontrou relação entre dose equivalente de levodopa e o tempo de imobilidade detectado pela actigrafia na amostra de pacientes examinada. No entanto, quando estes foram segregados em dois grupos, um com aqueles pacientes com menor tempo de imobilidade e em um outro aqueles com maior tempo, foi visto que o primeiro grupo exibiu uma maior tendência de aumento do tempo de imobilidade após o uso de levodopa, sugerindo um efeito de sonolência mais pronunciado pós-levodopa na parcela de pacientes que mostrou-se mais ativa antes do uso da droga.

Deve-se ressaltar que pacientes com DP apresentaram maior estabilidade interdiária, o que significa que o ritmo atividade-reposo desses pacientes pode ser melhor sincronizado com “zeitgebers”. Este achado pode ser explicado pelo uso de levodopa e agonistas dopaminérgicos por parte dos pacientes. Tais drogas, como os anticolinérgicos, têm impacto positivo no mecanismo ciclo sono-vigília<sup>23</sup>. Na DP, geralmente se estabelece uma regularidade no tempo entre a ingestão da medicação, criando uma rotina que impõe um adicional “zeitgeber”, o que fortalece a estabilidade interdiária nestes pacientes<sup>11</sup>.

Santiago *et al*<sup>24</sup> conduziu um estudo com 75 pacientes com DP e 23 controles, dividindo os primeiros em pacientes *de novo*, que não usam terapia dopaminérgica (TD); pacientes estáveis, usando TD, mas sem complica-

ções motoras tais como discinesia ou fenômenos on-off; e pacientes em uso de DT com complicações motoras. Este estudo demonstrou que terapia dopaminérgica foi preditiva de despertar mais precoce quando comparado a controles. O autor concluiu que mudanças no ritmo atividade-reposo encontradas na DP são devidas à TD, e não ao estágio da doença, e que mudanças nos ciclos de sono correlacionam-se com sonolência diurna e psicose noturna.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes e controles em relação ao período de 5 horas menos ativas e nas 10 horas mais ativas (M10). Contudo, Whitehead *et al*<sup>11</sup> destaca que, apesar do uso de actímetros no membro não-dominante e de não ter sido observada interferência do tremor avançado no ritmo atividade-reposo, estes dados em pacientes parkinsonianos devem sempre ser tratados com precaução, dada a presença de possível interferência motora causada pela própria doença e a consequente restrição de atividade. Maglione<sup>25</sup> *et al* também não perceberam uma influência estatisticamente significativa do efeito do tremor de repouso nas variáveis actigráficas. Em nosso estudo, estas análises não foram realizadas de modo independente.

Outros estudos têm tentado demonstrar que pacientes tratados com levodopa têm um ritmo circadiano mais avançado quando comparado a controles e pacientes com DP sem uso de levodopa<sup>26</sup>. Contudo, em nosso estudo não houve diferença em relação a cronotipo entre pacientes e controles.

As mudanças no ritmo atividade-reposo na DP podem ter várias explicações. Paralelamente, outras alterações do ritmo circadiano tais como redução na atividade simpática durante o dia, redução da amplitude dos níveis de melatonina produzida pela glândula pineal e uma mais baixa variação dos níveis de cortisol em pacientes com DP têm sido descritas<sup>26-28</sup>. Estas modificações podem fazer estes indivíduos serem mais suscetíveis à dessincronização<sup>29</sup>. Além disso, sabe-se que a dopamina também age com um regulador da expressão de melanopsina em células ganglionares da retina, como também é proposto que alterações de vias neuronais como a degeneração retiniana de neurônios dopaminérgicos envolvidos na condução da luz e a perda de neurônios que produzem hipocretina no hipotálamo lateral são possíveis fatores que promovem mudanças no sistema circadiano<sup>30-31</sup>. Adicionalmente, o metabolismo dopaminérgico estriatal parece ser regulado por proteínas reguladoras do relógio biológico, como PER2, assim como a estimulação de receptores dopaminérgicos afeta a expressão de genes relacionados a este relógio como PER1 e PER2<sup>32</sup>.

A ausência de variabilidade durante o dia da expressão de *Bmal1* em pacientes com DP também já foi descrita, sendo aventado que a redução da dopamina levaria a um prejuízo na regulação da atividade do heterodímero *Bmal1/CLOCKm* responsável pela regulação de genes controladores do ritmo circadiano localizados no núcleo supraquiasmático<sup>28</sup>.

Outro fator para o comprometimento da arquitetura do ritmo desses pacientes é a própria doença, em

virtude de acinesia noturna, distonia e sintomas não motores como noctúria<sup>1</sup>. Finalmente, o uso de levodopa pode influenciar positivamente o sono, embora seja postulado que esteja envolvida na redução da atividade simpática<sup>23</sup>, reduzindo a duração da latência do sono REM e aumentando o sono REM<sup>7</sup>.

Tem sido mostrado que a actigrafia pode ser um instrumento útil para avaliar a qualidade do sono em paciente com DP em um estudo em que foi obtida uma boa correlação entre a avaliação por este dispositivo e uma auto-avaliação dos próprios pacientes sobre seus distúrbios do sono<sup>10</sup>. A actigrafia mostra, ainda, uma boa correlação com a polissonografia, sendo uma alternativa mais confortável para o paciente, apesar de haver um significativo grau de variabilidade de acurácia entre indivíduos, com a necessidade de se estabelecer parâmetros ótimos para cada população<sup>6, 25</sup>.

De tal modo, a identificação de pacientes, através da actigrafia, nos quais alterações do ciclo sono-vigília são mais evidentes, pode ser útil para selecionar candidatos para novos tratamentos que objetivem regularizar o ritmo circadiano na DP, tais como o uso de melatonina, hipocretina ou fototerapia<sup>8, 29, 31</sup>.

Ademais, a importância deste estudo reside no alerta a neurologistas e outros profissionais da necessidade de uma avaliação sistemática do sono de pacientes com DP, de modo a guiar medidas para uma higiene do sono apropriada. Os médicos devem estar atentos para saber quando indicar e prescrever medicações, agindo com o intuito de melhorar a qualidade de vida de seus pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2009; 256 Suppl3:S293-298.
2. Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Teive HA. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2015; 73(5):454-462. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20150029>
3. Chaudhuri KR, Logishetty K. Dopamine receptor agonists and sleep disturbances in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2009; 15 Suppl4:S101-104. [http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70845-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70845-4)
4. Tufik S. *Medicina e Biologia do Sono*. São Paulo: Editora Manole, 2008.
5. Tavares, GR. Capacidade Funcional em Pacientes após-AVE: relação com o sono e ritmo de atividade repouso. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2010.
6. Berger AM, Wielgus KK, Young-McCaughan S, Fischer P, Farr L, Lee KA. Methodological challenges when using actigraphy in research. *J Pain Symptom Manage*. 2008; 36(2):191-199. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.10.008>
7. Deschenes CL, McCurry SM. Current treatments for sleep disturbances in individuals with dementia. *Current Psychiatry Reports*. 2009; 11(1):20-26.
8. Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Aminoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2005; 6(5):459-466.
9. Naismith SL, Rogers NL, Mackenzie J, Hickie IB, Lewis SJG. The relationship between actigraphically defined sleep disturbance and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's Disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010; 112(5):420-423. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.02.011>
10. Stavitsky K, Saurman JL, McNamara P, Cronin-Golomb A. Sleep in Parkinson's Disease: A Comparison of Actigraphy and Subjective Measures. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010; 16(4): 280-283.
11. Whitehead DL, Davies ADM, Playfer JR, Turnbull CJ. Circadian Rest-Activity Rhythm Is Altered in Parkinson's Disease Patients with Hallucinations. *Movement Disorders*. 2008; 23(8):1137-1145. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.22057>
12. Fahn S, Elton RL and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M. *Recent development in Parkinson's disease*. 1987; 2:153-163.
13. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967; 17(5):427-442.
14. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991; 14(6):540-545.
15. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2003; 4(2):121-132. [http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457\(02\)00258-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457(02)00258-7)
16. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice research. *Psychiatry Res*. 1989; 28(2):193-213. [http://dx.doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](http://dx.doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
17. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire - a new diagnostic instrument. *Mov Disord*. 2007; 22(16):2386-93.
18. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73(6):629-635.
19. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976; 4(2):97-110.
20. Corral AR, Caples SM, Jimenez FL, Somers VK. Interaction between Obesity and Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2010; 137(3): 711-719.
21. Kim CS, Sung YH, Kang MJ, Park KH. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease: A Preliminary Study. *J Mov Disord*. 2016. [Epub ahead of print]
22. Kotschet K, Johnson W, McGregor S, et al. Daytime sleep in Parkinson's Disease measured by episodes of immobility. *Parkinsonism and related Disorders*. 2014; 20(6):578-583.
23. Bruguerolle B, Simon N. Biologic Rhythms in Parkinson's Disease: A Chronopharmacologic Approach to Considering Fluctuations in Function. *Clinical Neuropharmacology*. 2002; 25(4):194-201.
24. Santiago PL, Rossi M, Cardinali DP, Merello M. Activity-rest Rhythm Abnormalities in Parkinson's Disease Patients are related to Dopaminergic Therapy. *International Journal of Neuroscience*. 2010; 120(1):11-16.
25. Maglione JE, Liu L, Neikrug AB, et al. Actigraphy for assessment of sleep measures in Parkinson's Disease. *Sleep*. 2013; 36(8):1209-1217.
26. Bordet R, Devos D, Brique S, et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2003; 26(2):65-72.
27. Hartmann A, Veldhuis JD, Deuschle M, Standhardt H, Heuser I. Twenty-four hour cortisol release profiles in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease compared to normal controls: ultradian secretory pulsatility and diurnal variation. *Neurobiol Aging*. 1997; 18(3):285-289.
28. Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson's Disease. *JAMA Neurol*. 2014; 71(5):589-595.
29. Rutten S, Vriend C, van den Heuvel OA, Smit JH, Berendse HW, van der Werf YD. Bright Light Therapy in Parkinson's Disease: An Overview of the Background and Evidence. *Parkinson's Disease*. 2012:1-9.
30. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain*. 2009; 132(5):1128-1145. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awp068>
31. Fronczek R, Overeem S, Lee SYY, et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007; 130(6):1577-1585.
32. Hood S, Cassidy P, Cossette MP, et al. Endogenous dopamine regulates the rhythm of expression of the clock protein PER2 in the rat dorsal striatum via daily activation of D2 dopamine receptors. *Journal of Neuroscience*. 2010; 30(42):14046-14058.

Tabela 1. Características gerais e cognitivas de pacientes com DP e sem DP

	PACIENTES COM DP (n=28)	PACIENTES SEM DP (n=17)	p
Idade	62,96 ± 10,13	64,18 ± 10,44	0,7023
Gênero (masculino)	60,71%	82,35%	0,1285
Peso	64,30 ± 9,94	73,93 ± 11,54	0,0070 *
Altura	1,63 ± 0,09	1,66 ± 0,11	0,3975
IMC	23,75 ± 3,53	27,05 ± 3,08	0,001*
Cronotipo <sup>1</sup>	65,82 ± 8,85	68,29 ± 8,14	0,3546
Idade de Início da Doença	56,50 ± 10,06	-	-
Duração da Doença	6,43 ± 3,41	-	-
Lado de Início (Direito)	67,86%	-	-
Sintomas Iniciais		-	-
Tremor	82,14%	-	-
Rigidez	10,71%	-	-
Bradicinesia	7,14%	-	-

<sup>1</sup>Valores maiores na avaliação do cronotipo estão associados com hábitos predominantemente diurnos (cronotipo matutino).

Tabela 2. Comparação entre variáveis relacionadas ao sono em pacientes com DP e em pacientes sem DP

	PACIENTES COM DP	PACIENTES SEM DP	p
Escala de Sonolência de Epworth	8,14 ± 5,63	9,41 ± 4,68	0,4404
Componentes do Índice de Qualidade de Sono Pittsburgh			
C1 – Qualidade Subjetiva do Sono	1,25 ± 0,75	0,65 ± 0,60	0,0077 *
C2 – Latência do Sono	1,43 ± 1,10	0,82 ± 1,07	0,0787
C3 – Duração do Sono	1,50 ± 1,00	1,29 ± 0,77	0,4715
C4 – Eficiência Habitual do Sono	1,11 ± 1,29	0,47 ± 0,87	0,0790
C5 – Distúrbios do Sono	1,71 ± 0,60	1,12 ± 0,48	0,0012 *
C6 – Uso de Medicamentos para dormir	1,14 ± 1,46	0,23 ± 0,75	0,0221 *
C7 – Disfunção durante o dia	1,00 ± 0,86	0,65 ± 0,60	0,1463
Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh	9,14 ± 4,40	5,23 ± 2,93	0,0023 *
Questionário de Screening de TCSREM	5,68 ± 3,00	3,35 ± 2,42	0,0099 *
Escala Internacional de Síndrome das Pernas Inquietas	10,79 ± 10,58	1,41 ± 5,82	0,0017 *

Tabela 3. Comparação entre variáveis actigráficas em pacientes com DP e pacientes sem DP

	PACIENTES COM DP	PACIENTES SEM DP	p
L5 <sup>1</sup>	18,53 ± 11,28	16,74 ± 7,75	0,6993
M10 <sup>2</sup>	113,1 ± 122,1	92,31 ± 23,44	0,9720
IS <sup>3</sup>	0,3034 ± 0,1560	0,2608 ± 0,1667	0,3290
IV <sup>4</sup>	0,7235 ± 0,2355	0,5676 ± 0,1963	0,0271 *

<sup>1</sup>Valores maiores de L5 estão associados com uma atividade média mais alta no período de 5 horas menos ativas do dia.

<sup>2</sup>Valores maiores de M10 estão associados com uma atividade média mais alta no período de 10 horas mais ativas do dia.

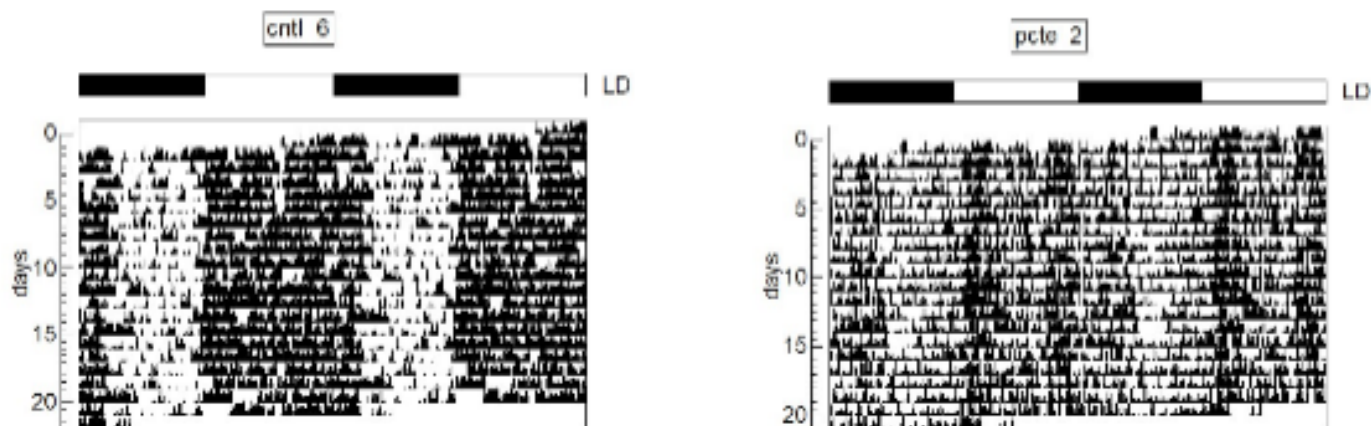
<sup>3</sup>Valores maiores de IS estão associados com um ritmo mais constante entre os dias.

<sup>4</sup>Valores maiores de IV estão associados com um ritmo mais fragmentado, com mais transições entre atividade e repouso.

Tabela 4. Correlações entre variáveis

	p	r
Idade x		
UPDRS III	0,0094	0,4818
UPDRS III x		
H&Y	0,0006	0,6087
Duração da Doença x		
Síndrome das Pernas Inquietas	0,0401	0,3902
UPDRS III	0,0054	0,5117
PDSS x		
PSQI	<0,0001	-0,7264
TCSREM	0,0496	-0,3744
H&Y	0,0025	-0,5490
Epworth x		
TCSREM	0,0392	0,3919
PSQI x		
TCSREM	0,0022	0,5547
H&Y	0,0397	0,3909
Dose Equivalente de levodopa x H&Y	0,0026	-0,5554

Figura 1. Actogramas - paciente sem DP x paciente com DP



Controle (paciente sem DP) 06 com o actograma mostrando períodos de pico de atividade durante o dia e período proeminente de descanso à noite. Pode ser visto na figura que esse paciente mantém uma atividade regular entre os dias. O segundo actograma mostra o paciente 02 (com DP), que tem um alto grau de fragmentação, sem um padrão de atividade e repouso consistente com o ciclo dia-noite.