UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

GUILHERME MARQUES MIRANDA DE MENEZES

Ativação Muscular Alterna das Pernas e Tremor Hipnagógico dos Pés em crianças

Ribeirão Preto

2019

GUILHERME MARQUES MIRANDA DE MENEZES

Ativação Muscular Alterna das Pernas e Tremor Hipnagógico dos Pés em crianças

Versão Corrigida

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Pós-Graduação em Medicina (Neurologia)

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Álan Luiz Éckeli

Ribeirão Preto

2019

Autorizo a divulgação deste trabalho para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Menezes, Guilherme Marques Miranda de

Ativação Muscular Alterna das Pernas e Tremor Hipnagógico dos Pés em crianças. Ribeirão Preto-SP, 2019.

160f; Il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia. Subárea: Neurologia.

Orientador: Éckeli, Álan Luiz

1. Ativação Muscular Alterna das Pernas 2. Tremor Hipnagógico dos Pés 3. Eventos motores relacionados ao sono 4. Polissonografia infantil.

Nome: Guilherme Marques Miranda de Menezes

Título: Ativação Muscular Alterna das Pernas e Tremor Hipnagógico dos Pés em crianças

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento:_____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento:_____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento:_____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento:_____ Assinatura: _____

Dedicado à minha mãe, Eni,
e à minha avó, Terezinha

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar os mais sinceros agradecimentos a todos que contribuíram para a realização do presente estudo.

Às crianças avaliadas no laboratório de polissonografia, pela contribuição para o avanço do conhecimento científico.

À toda a equipe do setor Neurofisiologia, pela colaboração e suporte durante a realização do estudo.

Aos colegas plantonistas da Neurologia de Belo Horizonte, e da Clínica Médica de Sabará, pelo apoio e cobertura que tornaram possível a logística de viagens para Ribeirão Preto.

Aos colegas residentes da Neurofisiologia e Medicina do Sono, pela companhia durante a coleta de dados.

Aos amigos Lívia e Gabriel, pela companhia, incentivo, e imenso apoio durante toda a minha permanência em Ribeirão Preto.

Aos colegas da pós-graduação, pelas sugestões e pelo conhecimento compartilhado ao longo da caminhada na pós-graduação.

Aos familiares e amigos de Belo Horizonte, particularmente minha irmã, Fernanda, pelo seu apoio e incentivo.

Ao Raphael, pelo apoio, carinho e incentivo que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

À Dra. Leila, pelo incentivo para que o caminho da pós-graduação fosse trilhado.

À professora Regina Fernandes, pelos conselhos e incontáveis ensinamentos que seguirão comigo por toda a vida.

Ao professor Álan Éckeli, por sua atenção, paciência e competência, além da excepcional capacidade de motivar o time da pós-graduação! Muito Obrigado!

RESUMO

MENEZES, Guilherme Marques Miranda de. **Ativação Muscular Alterna das Pernas e Tremor Hipnagógico dos Pés em crianças.** Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019. 160f.

Introdução: Ativação Muscular Alterna das Pernas (ALMA) e Tremor Hipnagógico dos Pés (HFT) são fenômenos motores relacionados ao sono cujo significado é incerto. Tais eventos motores não foram estudados na população pediátrica e seus critérios de estadiamento polissonográfico derivam de estudos em indivíduos adultos. **Métodos**: foi realizado um estudo descritivo para identificação da prevalência e das características polissonográficas das sequências ALMA e HFT em uma amostra de 122 crianças admitidas sequencialmente no laboratório de polissonografia, com análise das características clínico-demográficas do grupo com presença de ALMA e HFT em relação a um grupo comparação pareado por sexo e idade. **Resultados**: a prevalência foi de 14,8% para qualquer evento HFT/ALMA, 13,1% para ALMA e 10,7% para HFT. No grupo HFT/ALMA, a idade média foi de 8 anos (2-12 anos), sendo 66,7% do sexo masculino. Apneia Obstrutiva do Sono foi observada em 77,8% das crianças, mas sequências HFT/ALMA apenas ocasionalmente ocorreram em associação com os eventos respiratórios. A análise da distribuição das sequências ALMA quanto ao estágio de registro revelou que 13,4% ocorreram em vigília e 86,6% em sono. Dos eventos em sono, 34,3% ocorreram em sono fase N1, 37,8% em sono fase N2, 2,9% em sono fase N3 e 11,6% em sono REM. A análise da distribuição das sequências HFT quanto à época de registro revelou que 37,5% ocorreram em vigília e 62,5% em sono. Dos eventos em sono, 29,5% ocorreram em sono fase N1, 15,9% em sono fase N2, 5,7% em sono fase N3 e 11,4% em sono REM. A frequência média das sequências ALMA variou de 0,39 a 5,36 Hz, com mediana de 2,0 Hz, e a duração da ativação muscular individual variou de 40 a 2725 mseg, com mediana de 360 mseg. A frequência média das sequências HFT variou de 0,41 a 4,38 Hz, com mediana de 1,38 Hz, e a duração da ativação muscular individual variou de 50 a 2330 mseg, com mediana de 270 mseg. O uso de medicações com efeito monoaminérgico esteve associado com a ocorrência de HFT/ALMA. Houve maior teor de sono superficial N1 no grupo HFT/ALMA. A análise dos índices de HFT/ALMA por estágios do sono revelou correlações significativas com vários parâmetros de arquitetura do sono e dos eventos respiratórios. Ativação autonômica representada por flutuações da frequência cardíaca ocorreram frequentemente em associação com as sequências HFT/ALMA, independentemente da ocorrência de microdespertares, despertares, eventos motores ou respiratórios. Houve diferenças entre as sequências HFT e ALMA na distribuição quanto às posições de decúbito. **Conclusões**: os parâmetros polissonográficos das sequências HFT/ALMA em crianças apresentaram faixa de variação mais ampla em relação aos critérios diagnósticos vigentes derivados de estudos em adultos. A estereotipia das séries HFT/ALMA sugere que sua origem seja em geradores de padrões centrais motores, os quais potencialmente influenciados pelas flutuações do sono, posição corporal e medicamentos com efeito monoaminérgico. Sequências HFT/ALMA isoladas, em pequena quantidade e de curta duração, possivelmente ocorreriam como achado incidental resultante da flutuação fisiológica esperada no sono normal. Os achados das correlações dos índices de eventos por estágios de sono poderiam indicar consequências potencialmente deletérias associadas ao excesso de sequências HFT/ALMA. A

possibilidade de consequências clínicas e cardiovasculares deve ser considerada frente à associação das sequências HFT/ALMA com ativação autonômica.

Palavras-chave: Ativação Muscular Alterna das Pernas. Tremor Hipnagógico dos Pés. Eventos motores relacionados ao sono. Polissonografia. Crianças. Sono.

ABSTRACT

MENEZES, Guilherme Marques Miranda de. **Alternating Leg Muscle Activation and Hypnagogic Foot Tremor in children.** Dissertation (Master of Science) - Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019. 160p.

Introduction: Alternating Leg Muscle Activation (ALMA) and Hypnagogic Foot Tremor (HFT) are sleep-related motor events whose meaning is uncertain. Such motor events were not studied in the pediatric population and its polysomnographic staging criteria derive from studies on adults. **Methods:** a descriptive study was carried out to identify the prevalence and polysomnographic characteristics of ALMA and HFT sequences in a sample of 122 children sequentially admitted in the polysomnography laboratory, with the analysis of clinical and demographic characteristics of the ALMA and the HFT group in relation to a comparison group paired by age and gender. **Results:** sample prevalence was 14.8% for any HFT / ALMA event, 13.1% for ALMA and 10.7% for HFT. In the HFT / ALMA group, the mean age was 8 years old (2-12 years old), 66.7% of males. Obstructive Sleep Apnea was observed in 75% of children, but HFT / ALMA sequences only occasionally occurred in association with respiratory events. The analysis of the distribution of ALMA sequences revealed that 13.4% occurred in wakefulness and 86.6% in sleep. Of the events in sleep, 34.3% occurred in stage N1, 37.8% in stage N2, 2.9% in stage N3 and 11.6% in REM sleep. The analysis of the distribution of HFT sequences revealed that 37.5% occurred in wakefulness and 62.5% in sleep. Of the events in sleep, 29.5% occurred in stage N1, 15.9% in stage N2, 5.7% in stage N3 and 11.4% in REM sleep. The frequency of the ALMA sequences ranged from 0.39 to 5.36 Hz, with a median of 2.0 Hz, and the duration of individual muscle burst ranged from 40 to 2725 msec, with a median of 360 msec. The frequency of HFT sequences ranged from 0.41 to 4.38 Hz, with median of 1.38 Hz, and the duration of individual muscle activation ranged from 50 to 2330 mseg, with a median of 270 msec. The use of medications with monoaminergic activity was associated with the occurrence of HFT / ALMA. There was higher N1 sleep content in the HFT / ALMA group. The analysis of the indices of HFT / ALMA by stages of sleep revealed significant correlations with several parameters of sleep architecture and respiratory events. Autonomic activation represented by heart rate fluctuations often occurred in association with the HFT / ALMA sequences, irrespective of the occurrence of arousals, awakenings, other motor or respiratory events. There were differences between the HFT and ALMA sequences in the distribution by body position. **Conclusions**: The polysomnography parameters of the HFT / ALMA sequences in children presented greater variation concerning the current diagnostic criteria derived from studies on adults. The stereotypy of the HFT / ALMA series suggests that their origin might be motor central pattern generators, which are potentially influenced by fluctuations in sleep, body position and substances with monoaminergic effect. Isolated HFT / ALMA sequences, in small amounts and of short duration, would possibly occur as an incidental finding resulting from expected physiological fluctuation in normal sleep. The findings of the correlations of the indexes of events by stages of sleep could indicate potentially deleterious consequences associated with the excess of HFT / ALMA sequences. The possibility of clinical consequences and cardiovascular diseases should be considered in relation to the association of HFT / ALMA with observed autonomic activation.

Keywords: Alternating Leg Muscle Activation. Hypnagogic Foot Tremor. Sleep-related motor events. Polysomnography. Children. Sleep.

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição das sequências ALMA quanto aos estágios do registro polissonográfico 51
Gráfico 2. Distribuição das sequências ALMA quanto aos terços do registro polissonográfico 51
Gráfico 3. Distribuição das sequências ALMA quanto às metades do registro polissonográfico 52
Gráfico 4. Histograma de duração das sequências ALMA 52
Gráfico 5. Histograma de frequência média das sequências ALMA.....53
Gráfico 6. Histograma de duração dos surtos musculares individuais das sequências ALMA 53
Gráfico 7. Histograma de duração dos intervalos intersurtos individuais das sequências ALMA 54
Gráfico 8. Histograma de frequência pontual intersurtos musculares individuais das sequências ALMA 54
Gráfico 9. Histograma de voltagem dos surtos musculares individuais das sequências ALMA 55
Gráfico 10. Distribuição das sequências ALMA quanto à relação com os microdespertares.....55
Gráfico 11. Relação das sequências ALMA com os eventos respiratórios 56
Gráfico 12. Relação das sequências ALMA com a posição corporal 57
Gráfico 13. Distribuição das sequências HFT quanto aos estágios do registro polissonográfico 61
Gráfico 14. Distribuição das sequências HFT quanto aos terços do registro polissonográfico 62
Gráfico 15. Distribuição das sequências HFT quanto às metades do registro polissonográfico 62
Gráfico 16. Histograma de duração das sequências HFT 63
Gráfico 17. Histograma de frequência média das sequências HFT 63
Gráfico 18. Histograma de duração dos surtos musculares individuais das sequências HFT 64
Gráfico 19. Histograma de duração dos intervalos intersurtos individuais das sequências HFT 64
Gráfico 20. Histograma de frequência pontual intersurto das sequências HFT.....65
Gráfico 21. Histograma de voltagem dos surtos musculares individuais das sequências HFT 65
Gráfico 22. Distribuição das sequências HFT quanto à relação com os microdespertares.....66
Gráfico 23. Relação das sequências HFT com os evento respiratórios 66
Gráfico 24. Relação das sequências HFT com a posição corporal 67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Grupo HFT/ALMA: idade, gênero e indicação do exame.....41
Tabela 2. Comparação dos parâmetros clínico-demográficos entre pacientes com e sem HFT/ALMA.....43
Tabela 3. Comparação dos parâmetros clínico-demográficos entre pacientes com e sem ALMA.....44
Tabela 4. Comparação dos parâmetros clínico-demográficos entre pacientes com e sem HFT.....45
Tabela 5. Comparação dos parâmetros polissonográficos entre os grupos com e sem HFT/ALMA: variáveis categóricas 46
Tabela 6. Comparação dos parâmetros polissonográficos entre os grupos com e sem ALMA: variáveis categóricas 46
Tabela 7. Comparação dos parâmetros polissonográficos entre os grupos com e sem HFT/ALMA: variáveis numéricas 47
Tabela 8. Comparação dos parâmetros polissonográficos entre os grupos com e sem ALMA: variáveis numéricas 48
Tabela 9. Comparação dos parâmetros polissonográficos entre os grupos com e sem HFT: variáveis categóricas 49
Tabela 10. Comparação dos parâmetros polissonográficos entre os grupos com e sem HFT: variáveis numéricas.....50
Tabela 11. Comparação entre parâmetros polissonográficos das sequências ALMA em vigília e sono 57
Tabela 12. Estatística descritiva do índice de ALMA por estágios de sono.....58
Tabela 13. Índice de ALMA segundo índivíduo com estratificação por estágios do registro polissonográfico 58
Tabela 14. Coeficientes de correlação de Spearman entre os índices de ALMA por estágios do sono X parâmetros polissonográficos gerais 60
Tabela 15. Comparação entre parâmetros polissonográficos das sequências HFT em vigília e sono 68
Tabela 16. Estatística descritiva do Índice de HFT por estágios de sono.....68
Tabela 17. Índice de HFT segundo indivíduo com estratificação por estágios do registro polissonográfico 69
Tabela 18. Coeficientes de correlação de Spearman entre os índices de HFT por estágios do registro e os parâmetros polissonográficos gerais.....71
Tabela 19. Quantidade de sequências quanto ao tipo de evento com estratificação por estágios do registro polissonográfico.....72
Tabela 20. Duração das sequências HFT/ALMA quanto ao tipo de evento com estratificação por estágios do registro polissonográfico.....73
Tabela 21. Frequência das sequências HFT/ALMA (Hz) quanto ao tipo de evento com estratificação por estágios do registro polissonográfico 73
Tabela 22. Número de surtos musculares individuais quanto ao tipo de sequência com estratificação por estágios do registro polissonográfico 74
Tabela 23. Duração dos surtos musculares individuais (mseg) quanto ao tipo de sequência com estratificação por estágios do registro polissonográfico.....75
Tabela 24. Duração dos intervalos intersurtos musculares (mseg) quanto ao tipo de sequência com estratificação por estágios do registro polissonográfico.....75
Tabela 25. Frequência pontual intersurtos musculares individuais (Hz) quanto ao tipo de sequência com estratificação por estágios do registro polissonográfico.....75

Tabela 26. Amplitude dos surtos musculares (mcV) quanto ao tipo de sequência com estratificação por estágios do registro polissonográfico 76

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração única do trabalho pioneiro sobre Tremor Hipnagógico dos pés 19
Figura 2. Movimentos Rítmicos dos Pés ao adormecer em três estágios de consciência: vigília, sonoNREM estágio 1 e sono NREM estágio 2 21
Figura 3. Movimentos Rítmicos dos Pés em vigília pré-sono com contrações musculares alternando entre agonistas e antagonistas 21
Figura 4. Exemplo de ALMA no estudo original de Chervin e cols 22
Figura 5. Exemplo de ALMA com padrão predominante semelhante a HFT.....23
Figura 6. Sequência ALMA em membros inferiores acompanhada por padrão de ativação muscular semelhante nos membros superiores.....23
Figura 7. Exemplo de HFLM que poderia ser classificado como HFT, segundo os critérios do manual da AASM 26
Figura 8. Exemplo de HFLM que poderia ser classificado como ALMA segundo os critérios do manual da AASM 26
Figura 9. Fluxograma do estudo 39
Figura 10. Registro de atividade motora eferente alternante nas raízes L3 em preparado medular de ratos recém-nascidos, sob indução de concentrações crescrentes de serotonina. 100

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 16
1.1 Fundamentação 16
1.2 Revisão da literatura 19

2 OBJETIVOS **30**
2.1 Objetivo geral 30
2.2 Objetivos específicos 30

3 POPULAÇÃO E MÉTODOS **31**
3.1 População 31
3.2 Grupo comparação 31
3.3 Variáveis do estudo 32
3.4 Registro e análise polissonográfica 34
3.5 Revisão de dados clínicos 36
3.6 Análise estatística 36

4 RESULTADOS **38**
4.1 Pacientes 38
4.2 Prevalência amostral das sequências HFT/ALMA 39
4.3 Características clínicas 40
4.4 Parâmetros polissonográficos gerais 46
4.5 Características polissonográficas das sequências HFT/ALMA 49
4.5.1 Ativação Muscular Alterna das Pernas (ALMA) 49
4.5.2 Tremor Hipnagógico dos Pés (HFT) 61
4.5.3 Eventos mistos/atípicos 72
4.6 Comparação entre os parâmetros polissonográficos de ALMA e HFT 72

5 DISCUSSÃO **77**
5.1 Características clínico-demográficas 80
5.2 Parâmetros polissonográficos gerais 82
5.2.1 Arquitetura e continuidade do sono 83
5.2.2 Eventos respiratórios 85
5.2.3 Frequência cardíaca/flutuações autonômicas 86
5.2.4 Parâmetros motores 86

5.2.5 Posição de decúbito e distribuição corporal de HFT/ALMA 88
5.2.6 Análise do vídeo sincronizado.....88
5.3 Parâmetros polissonográficos específicos das sequências HFT/ALMA.....89
5.3.1 Frequência das sequências 89
5.3.2 Duração das sequências.....90
5.3.3 Quantidade de sequências.....91
5.3.4 Distribuição por estágios/terços/metades do registro.....92
5.3.5 Índices de sequências HFT/ALMA por estágios da polissonografia.....95
5.3.6 Duração dos surtos musculares individuais 96
5.3.7 Quantidade de surtos musculares por sequência 96
5.3.8 Amplitude dos surtos musculares 97
5.3.9 Duração dos intervalos e frequência pontual intersurtos.....97
5.3.10 Lateralidade das sequências HFT 98
5.4 Eventos mistos/atípicos.....98
5.5 Estudos seriados e variabilidade intraindividual.....99
5.6 Neurobiologia das sequências HFT/ALMA.....99
5.7 Significado clínico das sequências HFT/ALMA 102
5.8 Diferenciação entre HFT/ALMA e HFLM.....105
5.9 Limitações do estudo 106

6 CONCLUSÕES.....108

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....111

ANEXOS E APÊNDICES.....115
APÊNDICE A – Quantidade de sequências motoras por criança estudada.....115
APÊNDICE B – Quantidade de sequências motoras por indivíduo com estratificação quanto aos estágios da polissonografia 116
APÊNDICE C – Quantidade de sequências motoras quanto às relações com estágios e eventos polissonográficos.....117
APÊNDICE D – Quantidade de sequências motoras quanto à relação com microdespertares, flutuações de frequência cardíaca, eventos respiratórios e posição de decúbito por indivíduos estudados.....118
APÊNDICE E – Quantidade de surtos musculares individuais por tipos de sequência com estratificação quanto aos estágios da polissonografia 119
APÊNDICE F – Parâmetros polissonográficos dos surtos musculares individuais com estratificação por estágios da polissonografia.....120
APÊNDICE G – Parâmetros polissonográficos dos surtos musculares individuais por criança estudada.....121

APÊNDICE H – Medianas dos parâmetros polissonográficos das sequências HFT/ALMA e análise estatística da estratificação por estágios do registro.....122
APÊNDICE I – Parâmetros de duração e frequência das sequências mistas e atípicas com estratificação por estágios do registro polissonográfico.....123
APÊNDICE J – Proporção de eventos atípicos em relação aos critérios diagnósticos vigentes segundo o manual da Academia Americana de Medicina do Sono.....124
APÊNDICE K – Coefiecientes de correlação de *Spearman* entre os índices de sequências (todos os tipos) pelo tempo total de registro com os parâmetros polissonográficos gerais.....125
APÊNDICE L – Coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de sequências ALMA por terços/metades do registro e os parâmetros polissonográficos gerais.....126
APÊNDICE M – Coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de sequências HFT por terços/metades do registro e os parâmetros polissonográficos gerais.....127
APÊNDICE N – Coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de surtos individuais ALMA por terços/metades do registro e os parâmetros polissonográficos gerais.....128
APÊNDICE O – Coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de surtos individuais HFT por terços/metades do registro e os parâmetros polissonográficos gerais.....129
APÊNDICE P – Coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de surtos individuais ALMA por estágios da polissonografia com os parâmetros polissonográficos gerais.....130
APÊNDICE Q – Coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de surtos individuais HFT por estágios da polissonografia com os parâmetros polissonográficos gerais.....131
APÊNDICE R — Atlas de sequências HFT/ALMA em crianças.....132
ANEXO A – Ofício de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....160

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fundamentação

O estado de relativa quiescência motora é uma das características mais evidentes do organismo em sono. Apesar do predomínio de inatividade quando comparado com o estado de vigília, a função motora não é completamente suprimida e se expressa de forma dinâmica durante o período de sono. Além da espécie humana, a alternância entre inatividade motora, períodos de redução do tônus e episódios irregulares de breves contrações musculares podem ser observados no sono de todos os mamíferos terrestres (MORRISON, 2011).

Dois parâmetros motores descritos na década de 1950, a atonia e a movimentação ocular rápida do sono REM (do Inglês: "*Rapid Eye Movement")*, resultaram na mudança do paradigma do entendimento do sono como processo passivo, e impulsionaram a pesquisa neurofisiológica sobre o sono (ASERINSKY; KLEITMAN, 1953; JOUVET; MICHEL, 1959; MORRISON, 2011).

A variação da atividade motora é uma das manifestações visíveis dos processos dinâmicos que regem a neurobiologia do sono; movimentos corporais diversos gerados por diferentes circuitos neuronais, sujeitos a regulação altamente complexa, são comumente observados durante o período de sono (FRAUSCHER et al., 2014).

Técnicas neurofisiológicas permitem que diferentes tipos de manifestações neuromusculares, desde flutuações do tônus muscular sem correspondente movimentação perceptível, até grandes movimentações corporais em bloco, possam ser registradas e correlacionadas com os demais eventos que ocorrem durante o sono.

A caracterização dos fenômenos motores registrados habitualmente se baseia em medidas objetivas, tais como a medição da duração dos episódios, determinação da frequência dos surtos de atividade muscular, descrição de sua distribuição corporal, bem como a correlação dos mesmos com os estágios e demais eventos relacionados ao sono.

O estudo da atividade muscular registrada durante a polissonografia é útil por contribuir para a identificação e classificação dos estágios fisiológicos do sono, bem como para o reconhecimento de alguns estados de anormalidade.

Na prática clínica cotidiana, a atividade muscular é registrada durante a polissonografia padrão através do eletromiograma de superfície dos músculos tibiais anteriores e do mento. Tal registro mínimo de eletromiograma é obrigatório em qualquer polissonografia de rotina; eletrodos adicionais para registro da atividade em outros grupos musculares podem ser adicionados segundo a indicação clínica, como nos estudos de suspeita de parassonias (BERRY et al., 2018).

A principal atividade motora de interesse clínico registrada durante a polissografia corresponde aos Movimentos Periódicos dos Membros durante Sono (do Inglês, PLMS: *"Periodic Limb Movements in Sleep").* Os PLMS são ativações musculares estereotipadas que ocorrem em surtos repetitivos e podem ser acompanhados por ativações autonômicas, despertares e fragmentação do sono, com possibilidade de consequências clínicas (LEARY et al., 2018).

Ativação Muscular Alterna das Pernas (do Inglês, ALMA: *"Alternating Leg Muscle Activation"*) e Tremor Hipnagógico dos Pés (do Inglês, HFT: *"Hypnagogic Foot Tremor"*), são fenômenos motores relacionados ao sono cujo significado ainda é incerto. Ambos possuem critérios próprios de identificação baseados na frequência da ativação muscular. O registro da ocorrência destes eventos no laudo polissonográfico é opcional segundo o manual da Academia Americana de Medicina do Sono (do Inglês, AASM: *"American Academy of Sleep Medicine"*), (AMERICAN SLEEP DISORDERS ASSOCIATION, 2014).

HFT e ALMA se diferenciam dos demais eventos motores relacionados ao sono por serem constituídos por surtos de ativação muscular com duração muito curta, os quais se repetem a curtos intervalos de tempo formando sequências rítmicas de duração variável.

Segundo os critérios do manual da AASM, o número mínimo de surtos discretos e alternantes do eletromiograma (EMG) de atividade muscular das pernas para caracterizar uma sequência ALMA são quatro; a frequência mínima dos surtos de EMG alternantes é 0,5 Hz e a frequência máxima é de 3,0 Hz; a duração habitual dos surtos de atividade muscular é de 100 a 500 milisegundos. Em relação ao HFT, o número mínimo de surtos discretos de EMG da atividade muscular das pernas para caracterizar uma sequência HFT são 4; a frequência mínima dos surtos de EMG é 0,3 Hz e a frequência máxima é de 4,0 Hz; a duração habitual dos surtos de atividade muscular é de 250 a 1000 milisegundos (BERRY et al., 2018).

Os estudos sobre o tema são escassos e restritos à população adulta, além de poucos indivíduos adolescentes. A não obrigatoriedade do estadiamento polissonográfico de HFT e ALMA possivelmente contribui para a baixa disponibilidade de dados sobre o tema. Não existem estudos sobre a população pediátrica até o momento. Dentre os poucos relatos de casos e séries de casos disponíveis na literatura, não existe descrição de Tremor Hipnagógico dos Pés em sujeitos com idade abaixo de 14 anos ou de Ativação Muscular Alterna das Pernas em crianças com idade inferior a 12 anos (BROUGHTON, 1988; WICHNIAK et al., 2001; CHERVIN; CONSENS; KUTLUAY, 2003; COSENTINO et al., 2006; BERRY, 2007; YANG; WINKELMAN, 2010; MERLINO; GIGLI, 2012; FERRI; FULDA, 2016; BERGMANN et al., 2019).

A etiologia de HFT e ALMA é incerta. ALMA poderia ter sua gênese em redes neurais medulares, constituindo geradores de padrões centrais, sob a influência de fibras serotoninérgicas e/ou dopaminérgicas (CHERVIN; CONSENS; KUTLUAY, 2003; COSENTINO et al., 2006).

A correlação clínica de HFT e ALMA ainda é desconhecida. Em dois estudos houve associação estatisticamente significativa de HFT/ALMA com aumento do índice de movimentos periódicos de membros durante o sono (CHERVIN; CONSENS; KUTLUAY, 2003; FRAUSCHER et al., 2014). O estudo de Cosentino e colaboradores indicou que a ocorrência de ALMA durante o sono pode ter consequências clínicas. Tal estudo revelou as sequências ALMA foram acompanhadas por variações de frequência cardíaca em taxa similiar à observada nos Movimentos Periódicos dos Membros durante o Sono, além de serem associadas à fase A3 do Padrão Alternante Cíclico, sugerindo tratar-se de um fenômeno influenciado pela instabilidade do sono (COSENTINO et al., 2006).

O presente estudo teve o propósito de responder a pergunta sobre qual seria a prevalência e quais seriam as características polissonográficas de HFT e ALMA em uma amostra de crianças, além de pesquisar possíveis indícios sobre o significado clínico de HFT/ALMA ao incluir um grupo comparação.

A indefinição quanto ao significado clínico de HFT/ALMA, a escassez de estudos descritivos, a superposição de termos e critérios de estadiamento, a falta de clareza quanto à equivalência entre os termos utilizados, além da ausência de descrição dos referidos fenômenos em crianças com idade abaixo de 12 anos justificaram a realização do presente estudo.

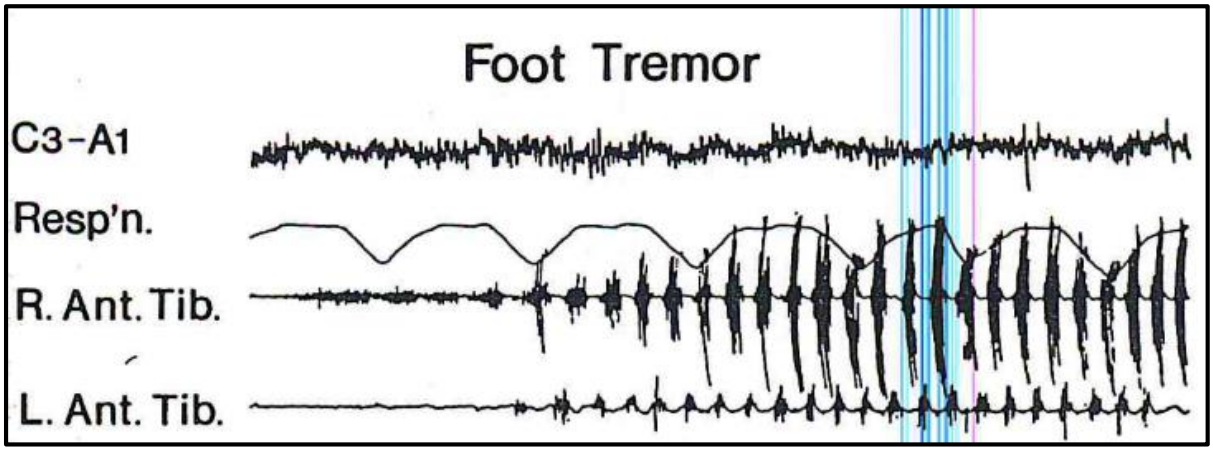
1.2 Revisão da literatura

Existem apenas oito trabalhos originais sobre HFT/ALMA já publicados, sendo cinco séries de casos e os demais relatos de casos.

O Tremor Hipnagógico dos Pés foi descrito pela primeira vez por Broughton (1988), como um tremor grosseiro em um ou ambos os pés durante o adormecer, em dois indivíduos, com idades de 24 e 25 anos, ambos com queixas de insônia e contexto de traumatismo cranioencefalálico recente. Os eventos ocorreram em vigília pré-sono e sono fases I e II, mas não em estágios III, IV ou REM, recorrendo ao longo da noite em associações com despertares. A frequência variou entre 0,5 e 1,5 Hz e houve predomínio dos eventos no músculo tibial direito de ambos os indivíduos. Houve registro simultâneo de eletromiograma do músculo gastrocnêmio, com identificação de ativação alternante entre musculatura agonista e antagonista da perna.

Uma única figura ilustra o padrão descrito neste estudo e sua análise revela uma sequência de breves ativações musculares que se alternam sucessivamente entre os músculos tibiais anteriores direito e esquerdo (Figura 1) de forma que tal padrão eletromiográfico seria classificado como ALMA segundo as regras atuais de estadiamento polissonográfico (BERRY et al., 2018). Um dos parceiros de cama dos pacientes descritos relatou perceber tremor grosseiro em um ou ambos os pés que ocasionalmente também perturbava seu sono, resultando em insônia.

Figura 1. Ilustração única do trabalho pioneiro sobre Tremor Hipnagógico dos pés



Fonte: Broughton (1988).

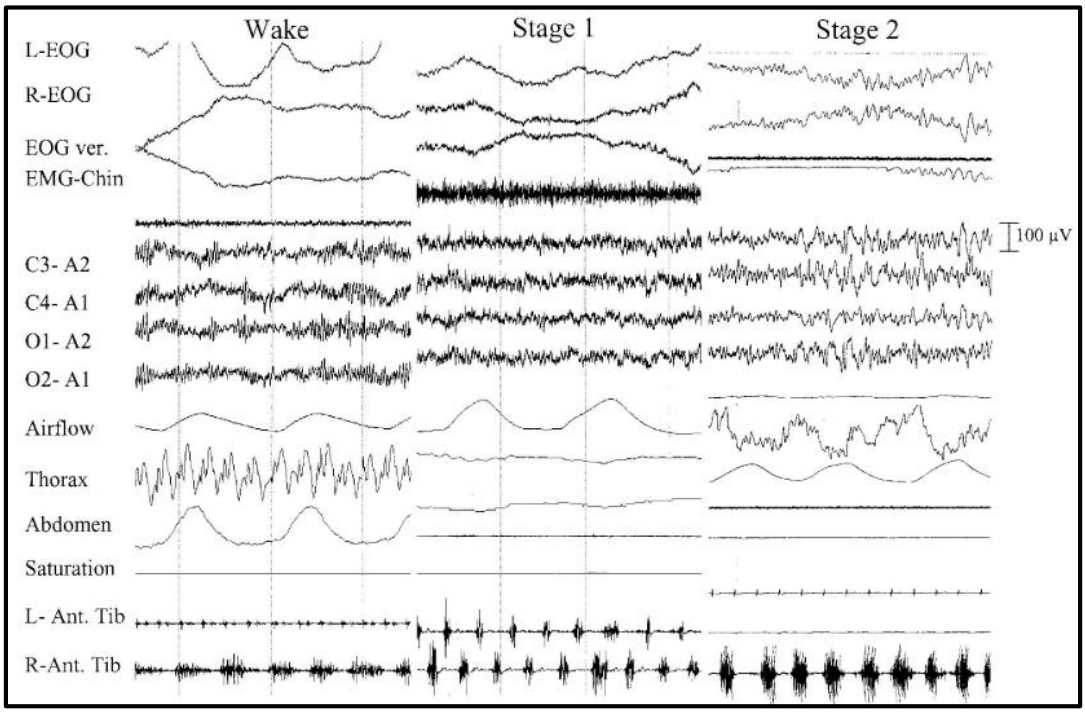
Wichniak e colaboradores (2001) investigaram 375 pacientes admitidos consecutivamente no laboratório de polissonografia, cujas idades variaram de 14 a 72 anos, com média de 49,1 anos, e encontraram movimentos rítmicos dos pés em 28 (7,5%) indivíduos. O indivíduo 4 do estudo, de sexo feminino e idade de 14 anos, foi o único na faixa etária abaixo de 25 anos. A maioria dos pacientes (79,1%) teve diagnóstico de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS), muitos apresentaram Síndrome das Pernas Inquietas (11,3%), Movimentos Periódicos dos Membros durante o sono (16,9%), mas apenas um estava em uso de medicamento antidepressivo.

Os autores decreveram os eventos como movimentos oscilatórios rítmicos de todo o pé ou dedos, ocorrendo geralmente bilateralmente de forma assincrônica, correspondendo ao registro eletromiográfico de sequências de surtos fásicos repetitivos com frequência individual relativamente estável, sob a terminologia de Movimentos Rítmicos dos Pés ao adormecer (do Inglês, RFM: *"Rhythmic Feet Movements While Falling Asleep").*

Neste estudo, as sequências RFM foram mais comuns em vigília pré-sono, ocorrendo também nos estágios N1 e N2, além de alguns relacionados a microdespertares do sono REM. Os parâmetros polissonográficos observados para as sequências RFM foram: frequência de 0,3 a 3,3 Hz, com maioria entre 1 e 2 Hz, duração de surtos eletromiograma de 75 a 2200 mseg, sendo a maioria entre 300 e 700 mseg, além de duração das sequências de 10 a 15 segundos; a maioria dos indivíduos apresentou apenas uma sequência RFM durante a polissonografia, quatro casos apresentaram muitas sequências com duração até 30 segundos e 5 indivíduos tiveram sequências com duração entre 1 e 2 minutos. A amplitude dos surtos musculares individuais foi muito variável, com registros entre 60 e 650 mcV. A maioria das sequências ocorreu após microdespertares de sono NREM (do Inglês: *"Non-Rapid Eye Movement")* superficial, mas não foi observada relação com eventos respiratórios, Movimentos Periódicos dos Membros ou paroxismos epileptiformes. Movimentação visível foi registrada em três indivíduos após a remoção dos cobertores.

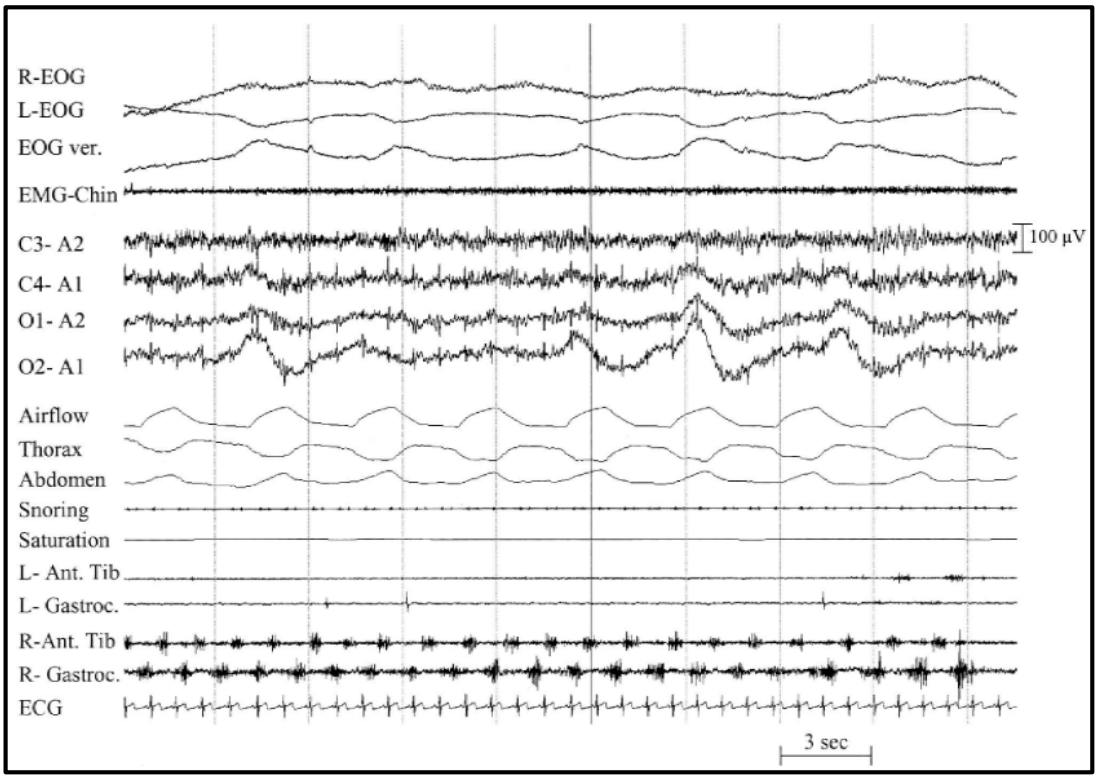
Wichniak e colaboradores (2001) não fizeram distinção de nomenclatura quanto aos eventos motores que alternavam ou não entre as pernas. Um do exemplos em figura que ilustra o artigo (Figura 2) seria compatível com ALMA segundo o critério de estadiamento atual (BERRY et al., 2018). Outra figura revela alternância de ativação agonista e antagonista da perna em vigília pré-sono (Figura 3).

Figura 2. Movimentos Rítmicos dos Pés ao adormecer em três estágios de consciência: vigília, sono NREM estágio 1 e sono NREM estágio 2



Fonte: Wichniak et al. (2001).

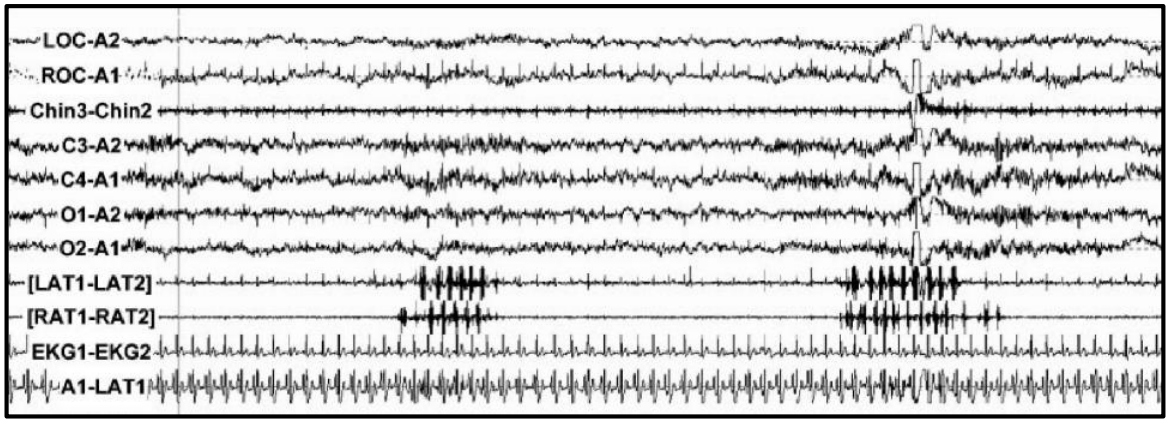
Figura 3. Movimentos Rítmicos dos Pés em vigília pré-sono com contrações musculares alternando entre agonistas e antagonistas



Fonte: Wichniak et al. (2001).

A primeira descrição de Ativação Muscular Alterna das Pernas foi feita em 2003 por Chervin e colaboradores (2003), em estudo que identificou sua presença em polissonografias de 16 (1,1%) indivíduos em uma amostra de aproximadamente 1.500 exames realizados ao longo de 19 meses, sendo a idade média do grupo com ALMA de 41 anos (Figura 4).

Figura 4. Exemplo de ALMA no estudo original de Chervin e cols



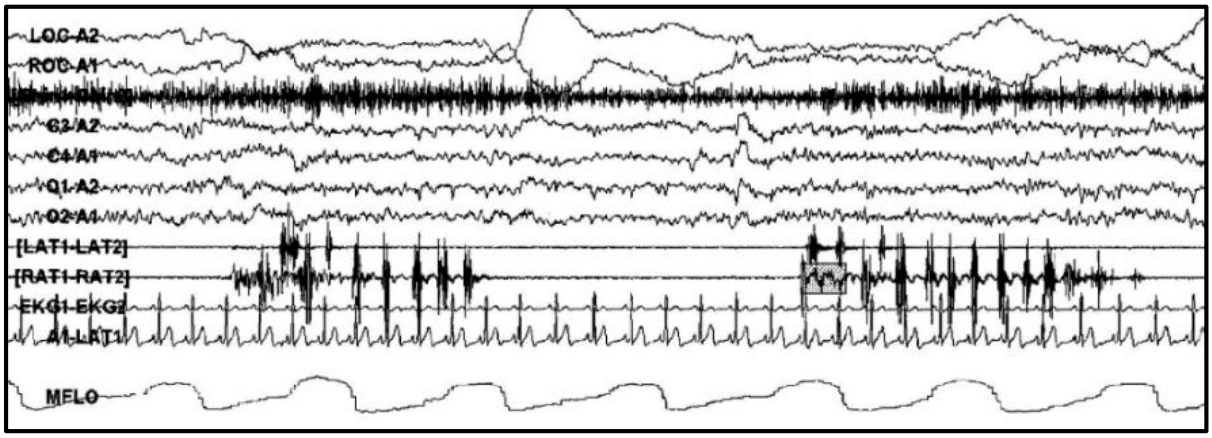
Fonte: Chervin e cols. (2003).

Neste estudo, séries ALMA ocorreram em todos os estágios do sono, caracterizadas por ativação muscular rapidamente alternante entre os músculos tibiais anteriores com frequência geralmente de 1 a 2 Hz, variando de 0,5 a 3,0 Hz, com cada ativação muscular durando aproximadamente 100 a 500 milisegundos, chegando a 2 segundos no início de algumas sequências. As ativações musculares se mostraram mais rápidas e irregulares em sono REM. O número total de sequências ALMA por indivíduo variou de 1 a 40, com média de 13, sua duração variou entre 1,4 e 22,2 segundos, e sua ocorrência frequentemente foi relacionada a microdespertares. Foi relatado que, por vezes, os movimentos rítmicos ocorriam em apenas uma das pernas. Apesar de não citado especificamente pelos autores, tal padrão possivelmente poseria ser classificado como HFT (Figura 5). Um indivíduo apresentou padrão de atividade semelhante a ALMA no registro de eletromiograma dos membros superiores (Figura 6).

A prevalência de AOS no grupo ALMA foi de 81,3% e a doença de Willis-Ekbom/Síndrome das Pernas Inquietas (SPI/DWE) foi observada em 25% dos indivíduos. Índice de Movimentos Periódicos dos Membros (PLMi) maior ou igual a 5

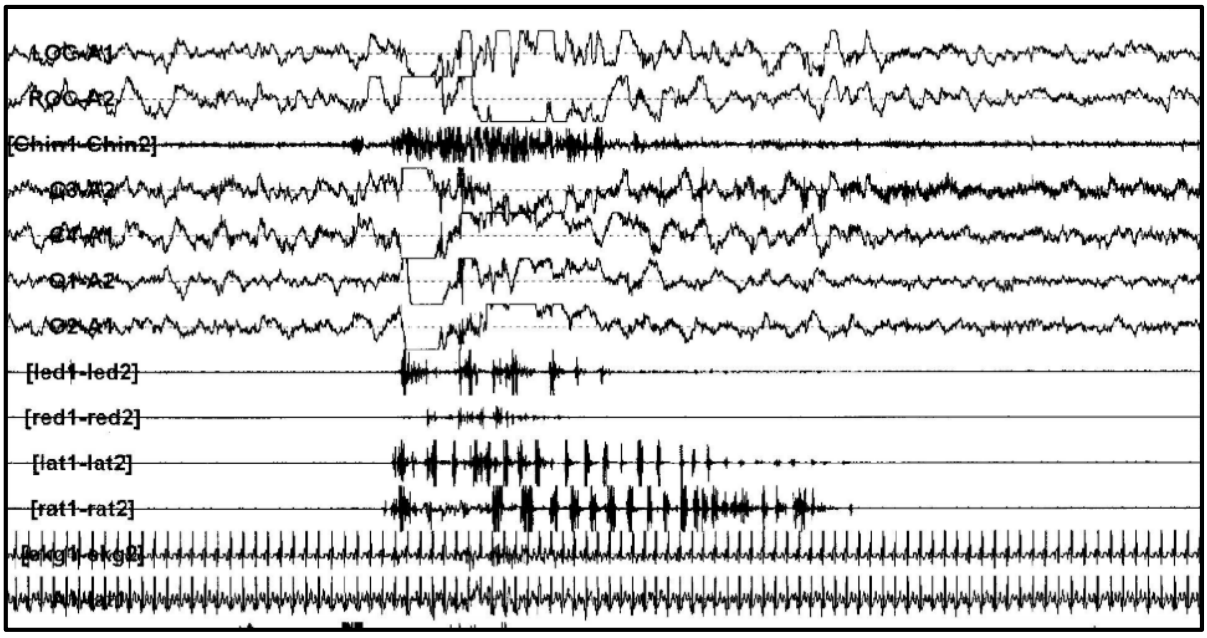
foi observado em 63% em contraposição a 24% em outro estudo realizado no mesmo laboratório de polissonografia (CHERVIN; CONSENS; KUTLUAY, 2003). Como 75% dos casos descritos estavam em uso de antidepressivos, os autores aventaram a hipótese de que ALMA poderia ocorrer em decorrência de insuficiência dopaminérgica causada pelos efeitos serotoninérgicos de tais medicamentos. Em alguns indivíduos foi observada persistência do padrão de ALMA em exames seriados.

Figura 5. Exemplo de ALMA com padrão predominante semelhante a HFT



Fonte: Chervin e cols. (2003).

Figura 6. Sequência ALMA em membros inferiores acompanhada por padrão de ativação muscular semelhante nos membros superiores



Fonte: Chervin e cols. (2003).

Cosentino e cols. (2006) observaram 82 sequências ALMA como único achado polissonográfico em um indivíduo do sexo masculino, idade de 33 anos, com queixa de sonolência diurna excessiva, sem critérios para quaisquer outros transtornos do sono. As sequências predominaram em sono fases N1 e N2, bem como na segunda metade da noite, geralmente durante microdespertares. A análise do padrão alternante cíclico (do Inglês, CAP: *"Cyclic Alternating Pattern"),* revelou que a maioria das sequências ALMA ocorreram no fim ou logo após as sequências CAP A, notadamente CAP A3. O PLMi foi de 0,61/h. Foram observados aumentos de frequência cardíaca precedendo o início das sequências ALMA em até 10 segundos. O paciente foi submetido a tratamento empírico com pramipexol com melhora acentuada da solência excessiva. A polissografia sob tratamento com pramipexol revelou redução do número total e da duração das sequências ALMA. Após o tratamento, as sequências ALMA ocorreram predominantemente em sono fase N2. A análise das figuras deste trabalho revela sequências ALMA, além de sequências HFT bem como outras com características mistas HFT/ALMA.

Berry (2007) relatou sequências ALMA e HFT em uma paciente do sexo feminino, idade 50 anos, obesa, submetida a polissonografia por suspeita de Apneia Obstrutiva do Sono. O índice de movimentos periódicos dos membros durante o sono foi de 10/h. Os surtos musculares individuais nas figuras do trabalho apresentam duração aproximada de um segundo, chegando a quatro segundos ao final da amostra de sequência ALMA.

O estudo publicado por Yang e Winkelman (2010) descreveu a frequência e as características clínicas e polissonográficas dos Movimentos de Pernas de Alta Frequência (do Inglês, HFLM: *“High Frequency Leg Movements”*) em uma amostra de 486 pacientes (232 do sexo masculino, 254 do sexo feminino) encaminhados para polissonografia diagnóstica durante um período de nove meses consecutivos. Sequências HFLM foram identificadas em 37 (7,6%) indivíduos, cujas idades variaram de 18 a 76 anos. O emprego do termo HFLM foi inédito, mas critérios de estadiamento utilizados pelos autores foram semelhantes aos critérios de HFT/ALMA.

A duração dos surtos musculares individuais das sequências HFLM variou de 100 a 700 mseg, com uma quantidade média de 30 surtos por sequência. A duração das sequências variou de 1,5 segundos a 6,1 minutos, com média de 17,6 segundos, apresentando frequência predominantemente na faixa de 1 a 2 Hz, variando de 0,4 a 3,7 Hz. As sequências ocorreram em todos os estágios de registro, predominaram em

vigília (64,3%) e foram menos comuns em sono N3 (0,2%). A maioria das sequências HFLM em sono ocorreu em associação com microdespertares ou despertares, tanto os antecedendo em até dois segundos (47,6%), quanto ocorrendo de forma simultânea com os mesmos (24,4%). Os despertares relacionados às sequências HFLM foram raramente associados a eventos respiratórios, apesar de o Índice de Distúrbios Respiratórios médio da amostra ser de 18,8 eventos/hora. Foram registradas sequências HFLM associadas a aumentos da frequência cardíaca em sono na ausência de microdespertares. As sequências ocorreram em quantidades equivalentes no primeiro (35,3%) e terceiro terços (36,7%) da noite, e foram menos comuns no segundo terço (27,9%). Em relação às características clínicas, 62,2% dos indivíduos com HFLM tiveram diagnóstico de Apneia Obstrutiva do Sono, 40,5% tiveram critérios para doença de Willis-Ekbom/Síndrome das Pernas Inquietas e 18,9% para transtorno de Movimentos Periódicos do Sono. Em relação aos medicamentos em uso, 12 (32,4%) dos indivíduos com HFLM estavam em uso de antidepressivos. A análise em relação ao grupo comparação revelou *Odds Ratio* (OR) para doença de Willis-Ekbom/Síndrome das Pernas Inquietas no grupo HFLM de 3,52, $p<0,05$, e não houve diferenças estatisticamente significativas em relação às demais características clínicas ou quanto aos parâmetros polissonográficos.

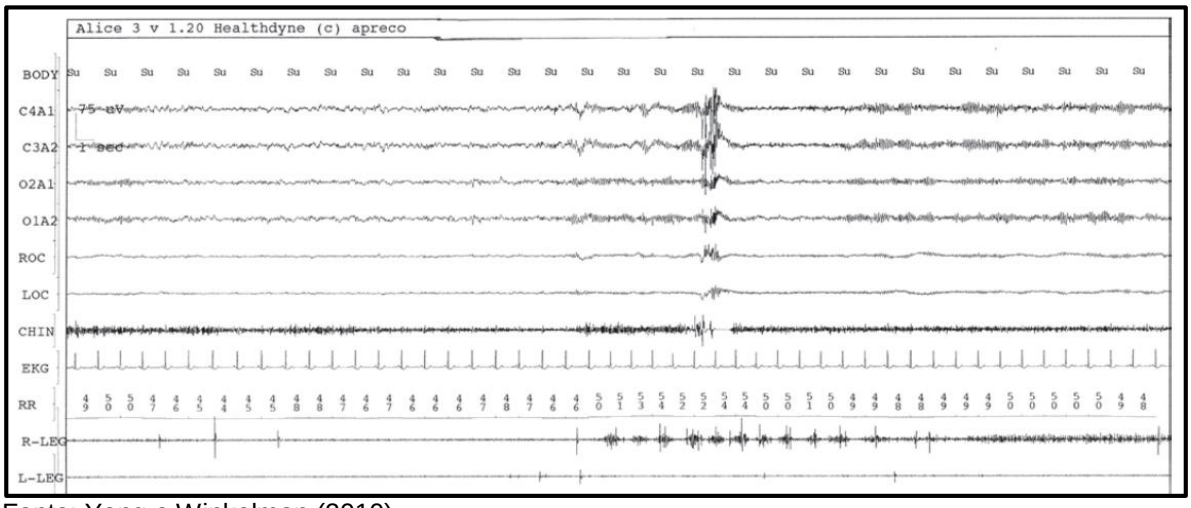
Entretanto, apesar de existir sobreposição com HFT, RFM e ALMA, os autores argumentaram que HFLM seriam eventos distintos devido a particularidades de duração e distribuição quanto aos estágios do sono. A análise das figuras do trabalho revela sequências que poderiam ser classificadas como HFT/ALMA segundo os critérios de estadiamento da AASM (Figuras 7 e 8), bem como sequências mistas e HFT bilateral, que não seriam contempladas nesses critérios (BERRY et al., 2018).

Frauscher e colaboradores (2014) realizaram um estudo polissonográfico quantitativo para a determinação de parâmetros normativos de eventos motores durante o sono em 100 indivíduos caucasianos saudáveis, cujas idades variaram de 19 a 77 anos. Um dos parâmetros estudados foi HFLM, sendo este termo considerado como sobreponível aos termos HFT e ALMA.

No citado estudo de Frauscher e colaboradores (2014), sequências de HFLM (HFT/ALMA) foram identificadas em 33% dos indivíduos, com mediana de dois eventos, variando de 1 a 24 eventos por indivíduo, sendo que 90% do grupo estudado teve entre 0 e 4 sequências registradas na polissonografia; a mediana de duração das sequências foi de 3,4 segundos (1,4-17,5 segundos). A mediana da frequência das

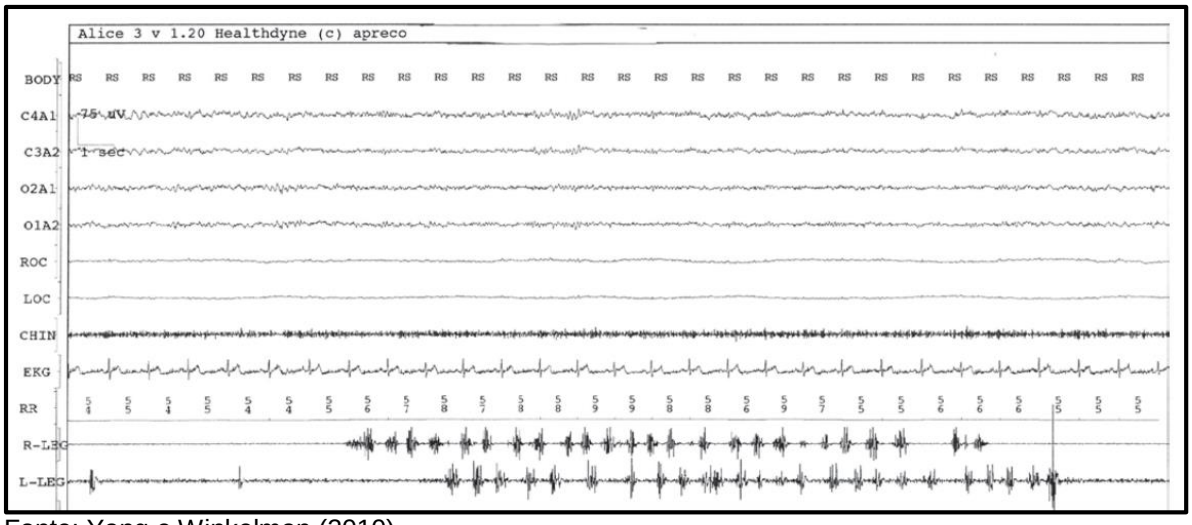
sequências foi de 2,1 Hz (0,9-4 Hz). Não houve diferenças na distribuição quanto à faixa etária ou sexo. Cinquenta por cento dos indivíduos com PLMi > 5/h tiveram HFLM, comparado com 23,4% dos indivíduos com PLMi < 5/h, *p=0,008*. O número de sequências HFLM por noite mostrou uma correlação moderada com o PLMi, *Spearman rho=0,354*, *p<0,001*. Nesse estudo, as sequências observadas foram mais comuns, tiveram menor duração e ocorreram em menor quantidade nos registros polissonográficos, quando comparadas aos estudos prévios de HFT ou ALMA, os quais avaliaram principalmente sujeitos com transtornos respiratórios do sono (WICHNIAK et al., 2001; CHERVIN; CONSENS; KUTLUAY, 2003).

Figura 7. Exemplo de HFLM que poderia ser classificado como HFT, segundo os critérios do manual da AASM



Fonte: Yang e Winkelman (2010).

Figura 8. Exemplo de HFLM que poderia ser classificado como ALMA segundo os critérios do manual da AASM



Fonte: Yang e Winkelman (2010).

Bergmann e cols. (2019) consideraram sequências HFT/ALMA/HFLM como eventos com características sobreponíveis e descreveram sua ocorrência em duas primas maternas, com idades de 43 e 50 anos, ambas com apneia do sono moderada/grave, sem uso de antidepressivos e com ausência de critérios para doença de Willis-Ekbom/Síndrome das Pernas Inquietas. Os PLMi foram de 16,4/h e 39,2/h. As sequências ocorreram predominantemente em vigília e em sono N1 em um dos casos, e predominaram em vigília e sono fase N2 no outro. Houve documentação por vídeo da movimentação das extremidades inferiores durante as sequências HFT/ALMA neste estudo.

O primeiro manual de estadiamento da AASM de 2007 apresenta as características de HFT/ALMA descritas nos quatro estudos publicados até então e ressalta a necessidade de mais estudos para que se determine se tais eventos são distintos ou variantes de um mesma entidade motora (IBER et al., 2007). As atualizações subsequentes deste manual, até a sua edição mais recente em 2018, mantiveram os critérios de frequência da sequência e de duração do surto muscular individual para o estadiamento de HFT/ALMA, sem inclusão do termo HFLM (BERRY et al., 2018).

As primeiras classificações dos transtornos do sono não abordaram o tema HFT/ALMA. A segunda versão da Classificação Internacional dos Transtornos do Sono de 2005 incluiu o tema HFT/ALMA na seção sobre sintomas isolados, variantes aparentes da normalidade e problemas não resolvidos (ASSOCIATION OF SLEEP DISORDERS CENTERS; ASSOCIATION FOR THE PSYCHOPHYSIOLOGICAL STUDY OF SLEEP, 1979; THORPY, 1990; AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2005).

Na Classificação Internacional dos Transtornos do Sono de 2014, as características das sequências HFT, ALMA e HFLM são apresentadas na seção sobre sintomas isolados e variantes da normalidade, levantando-se a questão sobre qual seria a natureza de tais eventos e se os mesmos realmente seriam eventos distintos (AMERICAN SLEEP DISORDERS ASSOCIATION, 2014).

A estereotipia e o padrão de ativação muscular típicos das sequências HFT/ALMA facilitam o diagnóstico diferencial em relação aos demais movimentos involuntários cuja expressão possa ocorrer durante ou antes do sono (WALTERS, 2007).

Os Movimentos Periódicos dos Membros em vigília e sono se diferenciam das sequências HFT/ALMA por seu padrão pseudoperiódico e por apresentarem um intervalo mínimo de 5 segundos entre seus surtos de atividade muscular individual (AMERICAN SLEEP DISORDERS ASSOCIATION, 2014; BERRY et al., 2018).

A mioclonia fragmentar em sono NREM é caracterizada por breves ativações musculares irregulares, arrítmicas, de duração inferior a 150 mseg, e tipicamente não apresenta alternância regular entre os membros inferiores, ou entre musculatura agonista e antanogista, o que auxilia na diferenciação com as sequências HFT/ALMA (BROUGHTON; TOLENTINO, 1984).

O transtorno de Movimentos Rítmicos relacionados ao sono apresenta fases de ativação muscular com duração mais prolongada, envolve a musculatura axial e proximal dos membros, e não apresenta o padrão sutil e estereotipado quando comparados com as sequências HFT/ALMA (AMERICAN SLEEP DISORDERS ASSOCIATION, 2014). Surtos musculares rítmicos registrados nos membros inferiores em indivíduos com transtorno de Movimentos Rítmicos como ilustrado no trabalho de Dyken, Lin-Dyken e Yamada (1997) poderiam ser inadvertidamente interpretados como HFT caso os dados dos demais canais polissonográficos e o registro por vídeo não fossem considerados.

A mioclonia benigna do sono é caracterizada por súbitos abalos musculares e se manifesta na transição vigília-sono, não apresentando a estereotipia ou a ocorrência durante sono estável observada nas sequências HFT/ALMA (BROUGHTON; TOLENTINO, 1984; BROUGHTON, 1988).

A mioclonia proprioespinhal se apresenta sob a forma abalos musculares em flexão ou extensão do tronco, região cervical, quadris ou joelhos, predomina em vigília, é atenuada durante o sono e envolve musculatura agonista/antonista de forma síncrona, o que a diferencia das sequências HFT/ALMA (VAN DER SALM et al., 2014; ANTELMI; PROVINI, 2015).

O tremor da doença de Parkinson cessa durante o sono, podendo recorrer durante os despertares durante a noite. Sua frequência mais elevada, na faixa de 5 a 8 Hz, e a maior amplitude dos surtos musculares, geralmente superior a 100 mcV, auxiliam na distinção polissonográfica com as sequências HFT/ALMA (MILANOV, 2001).

Os demais eventos que incluem expressão motora passível de ser registrada nos canais de eletromiograma de superfície, como as crises epilépticas, câimbras

noturnas, acatisia induzida por neurolépticos, transtorno comportamental do sono REM e outras parassonias, possuem características e contexto clínico-polissonográfico que permitem diferenciá-los com facilidade das sequências HFT/ALMA (WALTERS et al., 1991; WALTERS, 2007; AMERICAN SLEEP DISORDERS ASSOCIATION, 2014).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

1. Determinar a prevalência e as características polissonográficas dos padrões motores de Ativação Muscular Alterna das Pernas e Tremor Hipnagógico dos Pés em uma amostra de polissonografias realizadas em crianças com idades iguais ou inferiores a 12 anos.

2.2 Objetivos específicos

1. Determinar a distribuição das sequências HFT/ALMA em relação aos estágios de sono.
2. Determinar a proporção de sequências HFT/ALMA associadas com microdespertares/despertares, eventos respiratórios e flutuações de frequência cardíaca.
3. Estudar a relação entre a ocorrência das sequências HFT/ALMA e a posição corporal.
4. Estudar a correlação entre os índices de HFT/ALMA por estágios de sono e os parâmetros polissonográficos gerais.
5. Comparar os dados clínicos, demográficos e polissonográficos entre o grupo de crianças com HFT/ALMA e um grupo comparação pareado por idade e sexo.

3 POPULAÇÃO E MÉTODOS

3.1 População

A amostra estudada foi constituída por 131 crianças com idades de até 12 anos admitidas sequencialmente no laboratório de polissonografia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), durante o período de janeiro a dezembro de 2017.

Todas as polissonografias realizadas por crianças com idade de até 12 anos foram revisadas integralmente e os critérios para a definição do grupo HFT/ALMA foram:

Critérios de inclusão:

1. Idade máxima de 12 anos, ou seja, 11 anos, 11 meses e 29 dias na data da realização da polissonografia;
2. Polissonografia realizada no período de 01/01/2017 e 31/12/2017 com o polígrafo digital Biologic® para análise no *software sleepscan vision*;
3. Registro de no mínimo uma sequência de HFT e/ou ALMA durante o registro polissonográfico, segundo os critérios de estadiamento do manual da Academia Americana de Medicina do Sono. (BERRY et al., 2018).

Critérios de exclusão:

1. Apresentar polissonografia com dados incompletos, corrompidos ou realizados sob condições técnicas insatisfatórias;
2. Impossibilidade de obtenção de dados clínico-demográficos nos bancos de dados/prontuário eletrônico.

3.2 Grupo comparação

O grupo comparação foi constituído por crianças que não apresentaram sequências HFT e/ou ALMA, através de pareamento por sexo e idade na proporção 1:1. Os indivíduos sem HFT/ALMA foram organizados em sete estratos etários (0-1 ano; 2-3 anos; 4-5 anos; 6-7 anos; 8-9 anos; 10-11 anos, 12 anos), cada qual

subestratificado por sexo. À cada criança do grupo HFT/ALMA foi atribuído um indivíduo comparação através de sorteio, realizado no respectivo subestrato correspodente à sua idade e sexo, com objetivo final de que a diferença de idade fosse igual ou inferior a um ano. Assim, o grupo de comparação foi estratatificado e balanceado quanto ao sexo e idade.

3.3 Variáveis do estudo

Foram analisadas as seguintes variáveis:

A) Variáveis demográficas:

- Idade
- Sexo

B) Variáveis clínicas:

- Presença de:
  - Doenças neurológicas ou psiquiátricas
  - Doenças do aparelho respiratório
  - Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)
  - Outras doenças clínicas
- Presença de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor
- Passado de intercorrências gestacionais
- Passado de intercorrências perinatais
- Peso, estatura, índice de massa corpórea (IMC)
- Medicamentos em uso
- Uso de medicamento com efeito aminérgico

Para a classificação quanto ao IMC foram utilizadas as curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Considerou-se medicamento com efeito aminérgico quaisquer fármacos tanto com ação central em sistemas de neurotransmissão monoaminérgica (noradrenalina, serotonina, dopamina), como os inibidores seletivos de recaptação de serotonina,

medicamentos tricíclicos, quanto com efeito periférico agonista adrenérgico capazes de estimular o sistema nervoso autônomo, como salbutamol e salmeterol.

C) Variáveis polissonográficas gerais:

- Tempo total de sono
- Tempo total de registro
- Tempo acordado após o adormecer
- Eficiência do sono
- Número de despertares
- Índice de despertares
- Latência ao sono
- Latência ao sono REM
- Número de microdespertares
- Índice de microdespertares
- Teor de sono N1
- Teor de sono N2
- Teor de sono N3
- Teor de sono REM
- Índice de Apneias+Hipopneias
- Índice de Apneias Obstrutivas+Hipopneias
- Índice de Distúrbio Respiratório
- Saturação média de oxigênio em sono
- Saturação mínima de oxigênio em sono
- Índice de Movimentos Periódicos de Membros em Sono (PLMi)
- Índice de Movimentos Periódicos de Membros em Sono associados a despertar (PLMar)
- Presença de mioclonia fragmentar excessiva
- Número de épocas de sono REM sem atonia
- Porcentagem de épocas de sono REM sem atonia
- Presença de ativação muscular mastigatória rítmica
- Registro de parassonia de sono NREM
- Registro de parassonia de sono REM
- Registro de atividade epileptiforme

- Registro de outras anormalidades

D) Variáveis polissonográficas específicas HFT/ALMA:

Para cada sequência individual de HFT ou ALMA, fora analisadas as seguintes variáveis:

- Tipo de evento HFT ou ALMA
- Lateralidade (para as sequências HFT)
- Época de sono de ocorrência
- Terço de sono de ocorrência
- Estágio do sono de ocorrência
- Duração da sequência
- Frequência média da sequência
- Número de ativações musculares individuais por sequência
- Duração da ativação muscular individual
- Duração do período entre ativações musculares individuais subsequentes
- Voltagem da ativação muscular individual
- Relação da sequência com microdespertar/despertar
- Relação com evento respiratório
- Relação com alteração de frequência cardíaca superior a 5% não relacionada a microdespertar/despertar ou evento respiratório
- Posição corporal durante a sequência HFT/ALMA
- Presença de movimentação visível à análise simultânea do vídeo
- Índices de ALMA e HFT segundo estágios de registro polissonográfico, metades do exame e terços do exame

3.4 Registro e análise polissonográfica

A aquisição das polissonografias foi realizada em polígrafo digital da marca Biologic®, *software Sleepscan Vision*, com taxa de amostragem de 512 Hz, resolução de 12 bits, razão de rejeição de modo comum de 120dB, com registro de vídeo simultâneo.

Os exames foram analisados pelo pesquisador responsável, em *software* de análise *Sleepscan Vision*, em épocas de 30 segundos, correspondente à velocidade de 30mm/segundo, manualmente, sendo os critérios de estadiamento dos eventos polissonográficos, bem como os filtros utilizados, aqueles recomendados pelo manual da Academia Americana de Medicina do Sono (BERRY et al., 2018).

Considerando-se o objetivo principal deste estudo e a ausência de dados normativos para HFT/ALMA, não foi fixada frequência máxima para o estadiamento das sequências HFT/ALMA. O critério de frequência mínima superior a 0,2 Hz foi adotada, pois surtos que se alternam na frequência de 0,2 Hz ocorrem a intervalos de 5 segundos, de forma que os mesmos poderiam apresentar critérios de estadiamento como Movimentos Periódicos dos Membros.

As sequências ALMA foram definidas como sequências de quatro ou mais surtos de ativação muscular que se alternam entre os músculos tibiais anteriores, com frequência acima de 0,2 Hz.

As sequências HFT foram definidas como sequências de quatro ou mais surtos de ativação muscular tibial anterior que ocorrem unilateralmente e com frequência acima de 0,2 Hz.

A análise das sequências HFT/ALMA para determinação da duração das sequências, duração dos surtos musculares individuais, amplitude dos surtos musculares individuais e intervalos intersurtos foi realizada em tela digital, com adequação do dimensionamento para a resolução de 200 pixels/segundo.

Cada surto de ativação muscular individual de HFT ou ALMA foi avaliado individualmente de forma manual. Cada ativação muscular individual teve a duração determinada em milisegundos, sendo o seu início o ponto no qual o sinal do eletromiograma se destacou da linha de base e seu término o ponto no qual houve o retorno e estabilização do sinal na linha de base. A resolução de 200 pixels/segundo permitiu a capacidade de discriminação de 5 milisegundos por pixel. Somente foram considerados surtos de ativação muscular individuais aqueles que se destacaram claramente da linha de base do eletromiograma.

A amplitude dos surtos musculares individuais foi determinada pico a pico, com o instrumento de medição do próprio *software* de estadiamento, e apresentada na unidade em microvolts (mcV).

O intervalo intersurto muscular foi medido do início da ativação muscular até o início da ativação muscular subsequente, seja esta ipsilateral ou contralateral. O

número de surtos de ativação muscular em cada sequência foi registrado e a frequência média em ciclos/segundo foi calculada através da fórmula (número de ativações musculares - 1/duração da sequência em segundos). A subtração de um surto muscular do número total de surtos da sequência foi realizada para fornecer precisão ao cálculo da frequência.

Os índices de HFT/ALMA foram calculados atráves da razão entre a quantidade de eventos em determinado estágio e a duração do estágio em questão, correspondendo a eventos/hora de registro polissonográfico.

Considerou-se presença de associação temporal entre as sequências de HFT e/ou ALMA e os eventos respiratórios, microdespertares, despertares ou flutuações de frequência cardíaca quando o intervalo mais curto entre início ou término destes foi inferior a 10 segundos.

3.5 Revisão de dados clínicos

As variáveis clínicas foram obtidas através da revisão dos prontuários eletrônicos. Os pacientes do estudo haviam sido previamente avaliados nos ambulatórios de Distúrbios de Sono Infantil e/ou ambulatório Centro do Respirador Bucal. A avaliação prévia nestes ambulatórios garantiu o registro adequado de dados de anamnese e de exame físico de interesse para a avaliação do sono. Os dados do prontuário eletrônico foram complementados pelas fichas de polissonografia, as quais preenchidas no dia da realização do exame sob os cuidados do técnico em polissonografia. Em casos pontuais, foi realizado contato telefônico com os familiares para coleta de dados omissos.

3.6 Análise estatística

A aplicação do teste de *Kolmogorov-Smirnov* para definir o tipo de distribuição das variáveis revelou distribuição não normal para a quase totalidade das variáveis estudadas.

Para análise descritiva de variáveis quantitativas de distrubuição não normal, foram apresentados valores da mediana, valor mínimo e valor máximo, e, para variáveis qualitativas, foram apresentadas frequências percentuais e absolutas.

Para comparação de variáveis quantitativas em dois grupos, foi empregado o teste de *Mann-Whitney.* No caso de três ou mais grupos, foi utilizado o teste de *Kruskal Wallis*. Na análise das variáveis categóricas, foi aplicado o teste X^2 ou o teste exato de Fisher, conforme a frequência esperada nas células.

Para verificar a existência de relação entre duas variáveis quantitativas , foram calculados os valores de correlação de *Spearman*.

Para a avaliação da significância dos testes de hipóteses, foi considerado nível de significância de 5%. Para a análise estatística foi utilizado o *software Minitab* 18 para *Windows*.

4 RESULTADOS

4.1 Pacientes

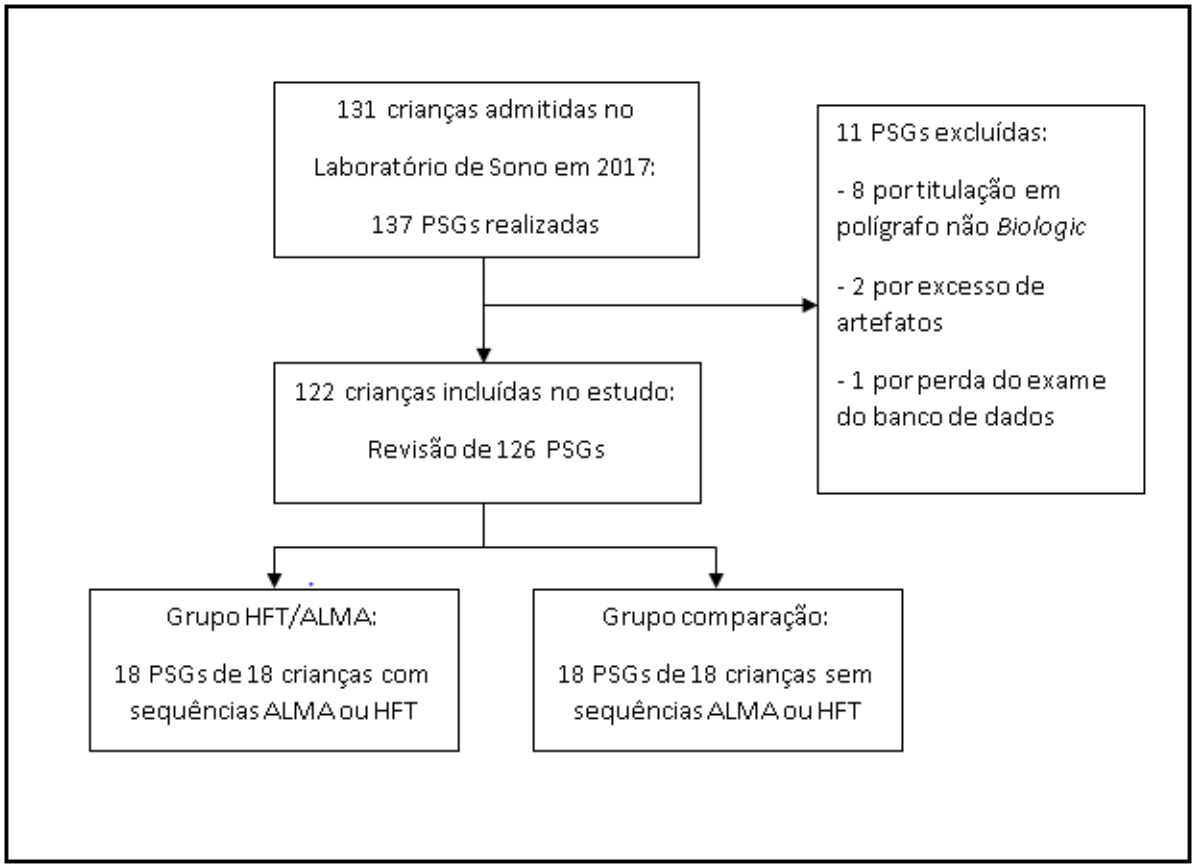
Um total de 131 crianças com idades de até 12 anos realizaram 137 polissonografias (PSGs) durante o período de janeiro a dezembro de 2017 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto. Onze exames foram excluídos deste estudo pelos motivos a seguir:

- Oito crianças realizaram polissonografia para titulação de pressão positiva em polígrafo que não o *Biologic*;
- Uma criança foi excluída pois seu exame foi apagado acidentalmente do banco de dados, com impossibilidade de revisão da polissonografia na íntegra;
- Duas crianças que realizaram dois exames cada, tiveram apenas um dos exames excluído, em razão de excesso de artefatos no canal de eletromiograma de membros inferiores.

Foram incluídas para análise um total de 126 PSGs de 122 crianças, cujas idades variaram de 10 meses a 12 anos, com média de 6,2 anos, sendo 55,7% do gênero masculino e 54,3% do gênero feminino. Quatro crianças realizaram duas PSGs diagnósticas cada em virtude de apresentarem distúrbios respiratórios graves, com alterações do quadro clínico. As frequências das categorias de indicação para a realização da polissonografia foram:

- Apneia Obstrutiva do Sono: 105 (86,1%)
- Hipoventilação: 13 (10,7%)
- Parassonias: 17 (13,9%)
- Controle hígido de pesquisa: 6 (4,9%)
- Crises epilépticas noturnas: 5 (4,1%)
- Narcolepsia: 2 (1,6%)
- Transtorno de movimento rítmico: 1 (0,8%)
- Titulação de pressão positiva: 1 (0,8%)

Figura 9. Fluxograma do estudo



ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **PSGs** polissonografias.

4.2 Prevalência amostral das sequências HFT/ALMA

Sequências HFT e/ou ALMA foram identificadas em PSGs de 18 (14,8%) indivíduos, cujas idades variaram de 2 a 12 anos, com média de 8 anos, sendo 12 (66,7%) do sexo masculino. Sequências ALMA foram observadas em 16 (13,1%) indivíduos e sequências HFT, em 13 (10,7%) crianças. Dois indivíduos apresentaram apenas sequências HFT e cinco crianças exibiram apenas sequências ALMA. Amostras de épocas polissonográficas dos eventos motores identificados neste trabalho encontram-se dispostas no Apêndice R.

Dentre as crianças com HFT/ALMA, a indicação para realização da PSG foi Apneia Obstrutiva do Sono em 16 (89%), parassonia em duas (11%), sonolência excessiva em uma (6%) e suspeita de narcolepsia em uma (6%); 17 (94%) PSGs foram diagnósticas e uma (6%) foi realizada para titulação de pressão positiva.

4.3 Características clínicas

Em relação às características clínicas do grupo com HFT/ALMA, rinite alérgica foi observada em onze (61%) indivíduos, asma em três (17%), DRGE em quatro (22%), epilepsia em quatro (22%), migrânea em dois (11%) e transtorno do humor em um (6%). Apneia Obstrutiva do Sono foi documentada em catorze (77,8%) crianças.

Em relação ao IMC, sobrepeso foi observado em dois (11%) indivíduos e obesidade esteve presente em sete (39%) crianças. Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor esteve presente em quatro (22%) indivíduos. Histórico de intercorrências gestacionais significativas foi relatado em duas (11%) crianças. Passado de intercorrências perinatais foi observado em seis (33%) indivíduos.

Em relação aos medicamentos em uso, treze (72%) crianças estavam em uso de corticóides tópicos nasais, duas (11%) faziam uso de beta-2-agonista inalatório, quatro (22%) estavam em uso de inibidores seletivos de recaptação de serotonina/ antidepressivos tricíclicos, cinco (28%) se encontravam em uso de anticonvulsivantes e uma (6%) fazia uso de metilfenidato. As características clínico-demográficas de cada criança do grupo HFT/ALMA encontram-se dispostas na Tabela 1.

Tabela 1. Idade, gênero, indicação da PSG, comorbidades, IMC, medicamentos em uso, ADPM e intercorrências gestacionais e no parto no grupo HFT/ALMA

Caso	Idade	Gênero	Indicação PSG	Comorbidades	IMC	Medicamentos	ADNPM	Int. gest/parto
1	7	Fem	Narcolepsia	RA, epilepsia	Obesidade	CI, valproato de sódio, clobazam	não	não
2	10	Masc	AOS	RA, asma, DRGE	Eutrofia	CI, salmeterol/fluticasona, salbutamol, ranitidina	não	não
3	6	Fem	AOS	Síndrome Tricorrinofalangiana	Eutrofia	nenhum	sim	sim
4	6	Masc	AOS, parassonia	RA, migrânea	Sobrepeso	CI, clorpromazina, amitriptilina, loratadina	não	não
5	11	Fem	AOS	HAS, esteatose hepática, hipopituitarismo	Obesidade	Metilfenidato, fluoxetina, prednisona, levotiroxina	sim	não
6	10	Masc	AOS, parassonia	Migrânea	Obesidade	Topiramato	não	não
7	2	Masc	AOS	DRGE, laringomalácea	Eutrofia	CI	não	não
8	7	Masc	AOS	RA, CMT 1B	Eutrofia	CI, desloratadina	não	não
9	8	Fem	AOS	RA, asma, DRGE	Obesidade	CI, budesonida IN, montelucaste	não	não
10	11	Masc	AOS	RA	Eutrofia	CI	não	não
11	12	Masc	AOS	Epilepsia	Eutrofia	Clobazam	sim	sim
12	9	Masc	AOS	RA	Eutrofia	CI	não	não
13	3	Masc	AOS	RA, asma, síndrome nefrótica, DRC	Sobrepeso	CI, montelucaste, salmeterol/fluticasona, prednisolona, furosemida, IVIG	sim	sim
14	4	Fem	AOS	RA, DRGE	Eutrofia		não	sim
15	9	Masc	Sonolência excessiva	Epilepsia, hipotireoidismo	Eutrofia	Valproato, clonazepam, levotiroxina	não	não
16	10	Masc	AOS	Cefaleia tensional, TDAH, DTM	Obesidade	CI, ciclobenzaprina, solução homeopática	não	não
17	8	Fem	AOS	RA, acondroplasia	Obesidade	CI	não	sim
18	12	Masc	AOS	RA, epilepsia, transtorno do humor	Obesidade	CI, oxcarbazepina, clobazam, topiramato, fluoxetina	não	sim

ADNPM atraso do desenvolvimento neuropsicomotor; **ALMA** Ativação Muscular Alterna das Pernas; **AOS** Apneia Obstrutiva do Sono; **CI** corticóide inalatório; **CMT 1B** doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1B; **DRC** doença renal crônica; **DRGE** doença do refluxo gastroesofágico; **DTM** disfunção da articulação têmporo-mandibular; F**em** feminino; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **IMC** índice de massa corporal; **Int. gest/parto** intercorrências gestacionais ou perinatais. **IVIG** imunoglobulina humana intravenosa; **Masc** masculino; **PSG** polissonografia; **RA** rinite alérgica; **TDAH** Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Obs.: idades em anos. Fonte: autoria própria.

A análise dos dados clínico-demográficos entre o grupo de crianças com HFT e/ou ALMA e o grupo comparação revelou frequência significativamente maior de uso de medicamentos com efeito aminérgico no grupo HFT/ALMA, *p = 0,019*. Não houve diferenças significativas quanto às demais variáveis analisadas, conforme disposto na Tabela 2. A idade no grupo HFT/ALMA variou de 2 a 12 anos, com mediana de 8,5 anos, sem diferença significativa em relação grupo comparação, *p = 0,7864.*

A análise dos dados clínico-demográficos realizada entre o subgrupo de crianças com ALMA e o respectivo grupo comparação também revelou frequência significativamente maior de uso de medicamentos com efeito aminérgico no grupo ALMA, *p = 0,0434*. Não houve diferenças significativas quanto às demais variáveis analisadas, conforme disposto na Tabela 3. A idade no grupo ALMA variou de 2 a 12 anos, com mediana de 9 anos, sem diferença significativa em relação grupo comparação, *p = 0,763.*

A análise dos dados clínico-demográficos realizada entre o subgrupo de crianças com HFT e seu respectivo grupo comparação também revelou maior frequência de uso de medicamentos com efeito aminérgico, *p = 0,0391*. Não houve diferenças significativas quanto às demais variáveis analisadas, conforme disposto na Tabela 4. A idade no grupo HFT variou de 2 a 12 anos, com mediana de 9 anos, sem diferença significativa em relação grupo comparação, *p = 0,8175.*

Apesar de 4 (22,2%) crianças serem portadoras de epilepsia, não houve relação dos eventos HFT/ALMA com atividade ictal ou interictal à análise do traçado do eletroencefalograma (EEG).

Tabela 2. Comparação dos parâmetros clínico-demográficos entre pacientes com e sem HFT/ALMA

Parâmetros	**HFT/ALMA (+)**		**HFT/ALMA (-)**		***p-value***
	n	**%**	**n**	**%**	
Gênero (masculino)	12	66,7	12	66,7	1
AOS	14	77,8	11	61,1	0,4705
Epilepsia	4	22,2	6	33,3	0,7112
Migrânea	2	11,1	0	0	0,4857
Rinite alérgica	11	61,1	13	72,2	0,7247
Asma	3	16,7	2	11,1	1
DRGE	4	22,2	4	22,2	1
Bruxismo do sono	3	16,7	5	27,8	0,6906
Sonambulismo	2	11,1	2	11,1	1
Despertar confusional	3	16,7	2	13,9	1
Terror noturno	1	5,6	1	5,6	1
Enurese noturna	1	5,6	0	0	1
ADNPM	4	22,2	8	44,4	0,289
Intercorrências gestacionais	2	11,1	1	5,6	1
Intercorrências perinatais	6	33,3	6	33,3	1
Sobrepeso	2	11,1	2	11,1	1
Obesidade	7	38,9	5	33,3	0,7247
Anticonvulsivantes	5	27,8	6	33,3	1
ISRS/TC	4	22,2	0	0	0,1039
Metilfenidato	1	5,6	0	0	1
Corticóide nasal	13	72,2	12	66,7	1
Beta agonista inalatório	2	11,1	0	0	0,4857
Med. aminérgico	6	33,3	0	0	**0,019***

ADNPM atraso do desenvolvimento neuropsicomotor; **ALMA** Ativação Muscular Alterna das Pernas; **AOS** Apneia Obstrutiva do Sono; **DRGE** doença do refluxo gastroesofágico; **F** teste exato de *Fisher*; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **IMC** índice de massa corporal; **ISRS/TC** inibidores seletivos de recaptação da serotonina/medicamentos tricíclicos; **Med. aminérgico** qualquer medicamento com efeito aminérgico; **PSG** polissonografia. Análise estística pelo teste exato de *Fisher*. Fonte: autoria própria.

Tabela 3. Comparação dos parâmetros clínico-demográficos entre pacientes com e sem ALMA

Parâmetros	**ALMA (+)**		**ALMA (-)**		***p-value***
	n	**%**	**n**	**%**	
Gênero (masculino)	11	68,8	11	68,8	1
AOS	12	75,0	9	56,3	0,457794
Epilepsia	4	25	5	31,3	1
Migrânea	2	12,5	0	0	0,4839
Rinite alérgica	9	56,3	11	62,5	0,716
Asma	2	12,5	1	6,3	1
DRGE	3	18,8	2	12,3	1
Bruxismo do sono	3	18,8	4	25	1
Sonambulismo	2	12,5	2	12,5	1
Despertar confusional	3	18,8	1	6,3	0,5996
Terror noturno	0	0	0	0	--
Enurese noturna	1	6,3	0	0	1
ADNPM	3	18,8	6	37,5	0,4331
Intercorrências gestacionais	1	6,3	1	6,3	1
Intercorrências perinatais	4	25	4	25	1
Sobrepeso	1	6,3	2	12,5	1
Obesidade	7	43,8	5	31,3	0,716
Anticonvulsivantes	5	31,3	5	31,3	1
ISRS/TC	4	25	0	0	0,1012
Metilfenidato	1	6,3	0	0	1
Corticóide nasal	11	68,8	10	62,5	1
Beta agonista inalatório	1	6,3	0	0	1
Med. aminérgico	5	31,3	0	0	**0,0434***

ADNPM atraso do desenvolvimento neuropsicomotor; **ALMA** Ativação Muscular Alterna das Pernas; **AOS** Apneia Obstrutiva do Sono; **DRGE** doença do refluxo gastroesofágico; **F** teste exato de *Fisher*; **IMC** índice de massa corporal; **ISRS/TC** inibidores seletivos de recaptação da serotonina/medicamentos tricíclicos; **Med. aminérgico** qualquer medicamento com efeito aminérgico; **PSG** polissonografia. Análise estística pelo teste exato de *Fisher* . Fonte: autoria própria.

Tabela 4. Comparação dos parâmetros clínico-demográficos entre pacientes com e sem HFT

Parâmetros	**HFT (+)**		**HFT (-)**		***p-value***
	n	**%**	**n**	**%**	**F**
Gênero (masculino)	10	76,9	10	76,9	1
AOS	10	76,9	8	61,5	0,672769
Epilepsia	3	23,1	5	38,5	0,6728
Migrânea	2	15,4	0	0	0,48
Rinite alérgica	8	61,5	9	69,2	1
Asma	2	15,4	1	7,7	1
DRGE	3	23,1	3	23,1	1
Bruxismo do sono	1	7,7	4	30,8	0,3217
Sonambulismo	1	7,7	1	7,7	1
Despertar confusional	2	15,4	1	7,7	1
Terror noturno	0	0	1	7,7	1
Enurese noturna	0	0	0	0	--
ADNPM	3	23,1	5	38,5	0,6728
Intercorrências gestacionais	2	15,4	0	0	0,48
Intercorrências perinatais	5	38,5	4	30,8	1
Sobrepeso	2	15,4	1	7,7	1
Obesidade	4	30,8	4	30,8	1
Anticonvulsivantes	4	30,8	5	38,5	1
ISRS/TC	3	23,1	0	0	0,22
Metilfenidato	1	7,7	0	0	1
Corticóide nasal	9	69,2	8	61,5	1
Beta agonista inalatório	2	15,4	0	0	0,48
Med. aminérgico	5	38,5	0	0	**0,0391***

ADNPM atraso do desenvolvimento neuropsicomotor; **AOS** Apneia Obstrutiva do Sono; **DRGE** doença do refluxo gastroesofágico; **F** teste exato de *Fisher*; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **IMC** índice de massa corporal; **ISRS/TC** inibidores seletivos de recaptação da serotonina/medicamentos tricíclicos; **Med. aminérgico** qualquer medicamento com efeito aminérgico; **PSG** polissonografia. Análise estística pelo teste exato de *Fisher* . Fonte: autoria própria.

4.4 Parâmetros polissonográficos gerais

A análise dos parâmetros polissonográficos entre o grupo de crianças com HFT/ALMA e o grupo comparação revelou que o teor de sono N1 foi significativamente maior no grupo HFT/ALMA, *p = 0,0301*. Não houve diferença significativa entre ambos os grupos quanto aos demais parâmetros polissonográficos analisados, conforme apresentado nas Tabelas 5 e 7.

Tabela 5. Comparação dos parâmetros polissonográficos entre os grupos com e sem HFT/ALMA: variáveis categóricas

	HFT/ALMA (+)		**HFT/ALMA (-)**		
Presença de:	**n**	**%**	**n**	**%**	***p***
Respiração oral	16	88,9	12	66,7	0,2285
Sono REM sem atonia	9	50	7	38,9	0,738
Mioclonia fragmentar excessiva	1	5,6	1	5,6	1
RMMA	12	66,7	15	83,3	0,443

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **PSG** polissonografia; **RMMA** ativação muscular mastigatória rítmica. Análise estatística pelo teste exato de *Fisher*. Fonte: autoria própria.

A análise dos parâmetros polissonográficos entre o grupo de crianças com ALMA isoladamente e o grupo comparação não revelou diferença significativa entre ambos os grupos, conforme apresentado nas Tabelas 6 e 8.

Tabela 6. Comparação dos parâmetros polissonográficos entre os grupos com e sem ALMA: variáveis categóricas

	ALMA (+)		**ALMA (-)**		
Presença de:	**n**	**%**		**%**	***p***
Respiração oral	14	87,5	11	68,8	0,3944
Sono REM sem atonia	8	50	7	43,8	1
Mioclonia fragmentar excessiva	1	6,3	1	6,3	1
RMMA	12	75	14	81,3	0,6539

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **RMMA** ativação muscular mastigatória rítmica. Análise estatística pelo teste exato de *Fisher*. Fonte: autoria própria.

Tabela 7. Comparação dos parâmetros polissonográficos entre os grupos com e sem HFT/ALMA: variáveis numéricas

	HFT/ALMA (+)		HFT/ALMA (-)			
Parâmetros PSG	**Mediana**	**Mín-Máx**	**Mediana**	**Mín-Máx**	***p***	**95% CI**
Idade (anos)	8,5	(2-12)	9	(3-12)	0,7864	(-2,000;2,000)
TST (h)	6,7	(4,8-7,4)	6,65	(5-7,9)	0,7391	(-0,300;0,5998)
TRT (h)	7,5	(6,2-8,2)	7,45	(6,5-8,3)	0,9747	(-0,4000;3,998)
WASO (min)	43,7	(18-254,5)	42,1	(14,5-185,3)	0,8494	(-41,80;20,50)
Eficiência do Sono (%)	91,2	(67,1-95)	89,4	(64,2-95,5)	0,8743	(-3,002;4,099)
Núm. de despertares	25,5	(14-52)	26	(12-109)	0,8366	(-6,99;5,00)
Índice de despertares	5,15	(2,5-8,6)	4,75	(1,8-25,1)	0,7397	(-1,498;1,402)
Latência N1 (min)	8,25	(1-49)	11,75	(0-75,5)	0,6923	(-9,00;5,50)
Latência N2 (min)	12,65	(3,5-44,5)	13	(0,5-52,5)	0,4861	(-6,50;9,50)
Latência N3 (min)	22,9	(0-86,5)	24	(0-142,5)	0,4668	(-8,20;15,50)
Latência REM(min)	87,8	(0-267,5)	100,8	(0-204)	0,8494	(-42,01;47,50)
Número de MCD	175,5	(59-593)	131	(20-378)	0,1545	(-19,0;116,0)
Índice de MCD	28,6	(9,2-84,9)	21,15	(2,8-64)	0,1249	(-2,20;17,69)
Teor N1 (%)	7,65	(4,9-33,6)	5,8	(0,9-41,9)	**0,0301***	**(0,20;5,40)***
Teor N2 (%)	45,2	(27-60,3)	44	(5,1-57,8)	0,8371	(-6,70;9,10)
Teor N3 (%)	24,6	(9,2-44,2)	25,8	(17,8-66,9)	0,5267	(-7,70;3,20)
Teor REM (%)	17,15	(11-26,6)	18,7	(10,3-34,9)	0,4105	(-5,599;2,100)
IAH	3,25	(0,8-15,1)	1,85	(0,6-24,9)	0,2749	(-0,600;4,301)
IAoH	2,6	(0,7-13,4)	1,2	(0,4-23,4)	0,1286	(-0,300;2,901)
IDR	4,55	(1,0-15,3)	2,05	(0,7-26,3)	0,0872	(-0,200;4,896)
SpO2 média (%)	96,6	(95,1-98,2)	96,65	(94,6-98,4)	0,8741	(-0,700;0,700)
SpO2 mínima (%)	89,5	(80-94)	91,5	(79-95)	0,3641	(-4,000;0,999)
PLMi	1,15	(0-9,8)	0,8	(0-14,7)	0,8194	(-1,100;1,200)
PLMar	0,1	(0-3,6)	0	(0-2,6)	0,7866	(-0,300;0,200)
REM sem atonia (%)	7,95	(0-49,5)	0	(0-21,2)	0,3052	(0,00;2,90)

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés**; h** horas; **IAH** índice de Apneia+Hipopneia; **IAoH** índice de Apneia+Hipopneia Obstrutiva; **IDR** índice de Distúrbio Respiratório; **máx** máximo; **MCD** microdespertares; **mín** mínimo; **min** minutos; **Núm** número**; PLMi** índice de movimentos periódicos dos membros; **PLMar** índice de movimentos periódicos dos membros associados a despertares; **PSG** polissonografia**; SpO2** saturação periférica de oxigênio; **TST** tempo total de sono; **WASO** tempo acordado após início do sono. Análise estatística não paramétrica realizada pelo teste de *Mann-Whitney*. Fonte: autoria própria.

Tabela 8. Comparação dos parâmetros polissonográficos entre os grupos com e sem ALMA: variáveis numéricas

	ALMA (+)		ALMA (-)			
Parâmetros PSG	**Mediana**	**Mín-Máx**	**Mediana**	**Mín-Máx**	***p***	**95% CI**
Idade (anos)	9	(2-12)	9	(3-12)	0,763	(-2,001;1,000)
TST (h)	6,8	(5,6-7,4)	6,65	(5,0-7,9)	0,5082	(-0,3001;0,6997)
TRT (h)	7,55	(6,2-8,2)	7,45	(6,5-8,3)	0,8947	(-0,4001;0,4000)
WASO (min)	42,75	(18,0-254,5)	29,6	(14,5-185,3)	0,9699	(-42,10;20,88)
Eficiência do Sono (%)	91,4	(81,9-95,0)	90,5	(64,2-95,5)	0,6784	(-2,601;5,402)
Núm. de despertares	25,5	(14-52)	26,5	(12-109)	0,6918	(-10,01;6,01)
Índice de despertares	4,9	(2,5-8,6)	4,35	(1,8-25,1)	0,8064	(-1,899;1,599)
Latência N1 (min)	7,75	(1,0-49,0)	11,75	(0,0-75,5)	0,5214	(-9,00;5,00)
Latência N2 (min)	11,5	(3,5-44,5)	13,5	(0,5-52,5)	0,9699	(-9,50;7,49)
Latência N3 (min)	19,75	(0,0-53,0)	25,75	(0,0-142,5)	1	(-12,00;11,00)
Latência REM(min)	87,75	(0,0-267,5)	113,75	(0,0-204,0)	0,9399	(-47,50;50,00)
Número de MCD	178	(59-593)	143,5	(20-378)	0,2744	(-36,0;124,0)
Índice de MCD	27,75	(9,2-84,9)	25,05	(2,8-64,0)	0,3	(-4,60;17,60)
Teor N1 (%)	7,4	(4,9-33,6)	6,75	(0,9-41,9)	0,163	(-0,90;4,40)
Teor N2 (%)	46,8	(34,0-60,3)	42,75	(5,1-57,8)	0,5847	(-5,20;12,90)
Teor N3 (%)	23,9	(9,2-44,2)	25,8	(19,0-66,9)	0,2742	(-10,20;1,90)
Teor REM (%)	18,05	(11,0-26,6)	18,2	(10,3-31,4)	0,8505	(-4,903;3,502)
IAH	2,35	(0,8-12,4)	1,75	(0,6-24,9)	0,3755	(-0,698;3,902)
IAoH	2	(0,7-11,7)	1,15	(0,4-24,4)	0,2274	(-0,601;2,498)
IDR	3,25	(1,0-14,3)	1,85	(0,7-26,3)	0,141	(-0,397;4,302)
SpO2 média (%)	96,6	(95,1-98,2)	96,5	(94,6-97,7)	0,6236	(-0,600;0,900)
SpO2 mínima (%)	89,5	(84,0-94,0)	1	(79,0-95,0)	0,8347	(-2,999;2,000)
PLMi	1,15	(0,0-9,8)	0,3	(0,0-14,7)	0,5287	(-0,599;1,501)
PLMar	0,1	(0,0-3,6)	0	(0,0-2,6)	0,4617	(0,000;0,200)
REM sem atonia (%)	0,3	(0,0-49,5)	0	(0,0-21,2)	0,5217	(-0,01;2,00)

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **h** horas; **IAH** índice de Apneia+Hipopneia; **IAoH** índice de Apneia+Hipopneia Obstrutiva; **IDR** índice de Distúrbio Respiratório; **máx** máximo; **MCD** microdespertares; **mín** mínimo; **min** minutos; **Núm** número; **PLMi** índice de movimentos periódicos dos membros; **PLMar** índice de movimentos periódicos dos membros associados a despertares; **SpO2** saturação periférica de oxigênio; **TST** tempo total de sono; **WASO** tempo acordado após início do sono. Análise estatística não paramétrica realizada pelo teste de *Mann-Whitney*. Fonte: autoria própria.

A análise dos parâmetros polissonográficos entre o grupo de crianças com HFT isoladamente e o grupo comparação revelou que o número de microdespertares, índice de microdespertares, teor de sono fase N1 e índice de distúrbios respiratórios foram significativamente maiores no grupo HFT. Houve tendência para maior percentual de sono REM sem atonia no grupo HFT, mas sem atingir significância estatística, *p = 0,0906*. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos demais parâmetros polissonográficos analisados, conforme apresentado nas Tabelas 9 e 10.

Tabela 9. Comparação dos parâmetros polissonográficos entre os grupos com e sem HFT: variáveis categóricas

	HFT (+)		**HFT (-)**		
Presença de:	**n**	**%**	**n**	**%**	***p***
Respiração oral	12	92,3	8	61,5	0,1602
Sono REM sem atonia	**7**	53,9	**2**	15,4	0,0968
Mioclonia fragmentar excessiva	0	0	0	0	-
RMMA	7	53,9	10	76,9	0,411

HFT Tremor Hipangógico dos Pés; **RMMA** ativação muscular mastigatória rítmica. Análise estatística pelo teste exato de *Fisher*. Análise pelo teste de *Fisher* não aplicável para a variável mioclonia fragmentar em virtude de todas as frequências observadas corresponderem a zero. Fonte: autoria própria.

4.5 Características polissonográficas das sequências HFT/ALMA

4.5.1 Ativação Muscular Alterna das Pernas (ALMA)

Um total de 172 sequências ALMA foram registradas, variando de uma a 86 sequências por indivíduo, com mediana de três eventos; 98 (57,0%) eventos ocorreram em indivíduos do sexo masculino e 74 (43,0%) foram registrados em indivíduos de sexo feminino. As sequências ALMA registradas foram constituídas por um total de 2779 surtos musculares individuais.

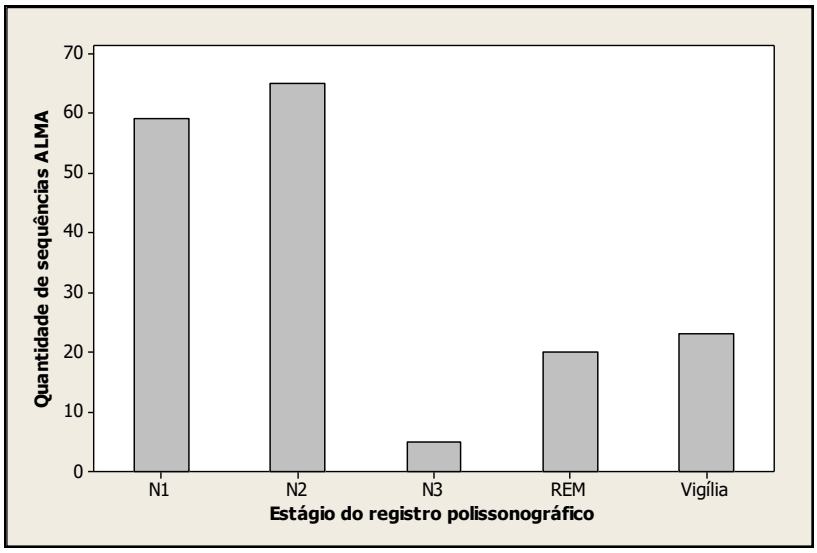
A análise da distribuição das sequências ALMA quanto ao estágio de registro revelou que 23 (13,4%) ocorreram em vigília e 149 (86,6%) em sono. Dos eventos em sono, 59 (34,3%) ocorreram em sono fase N1, 65 (37,8%) em sono fase N2, 5 (2,9%) em sono fase N3 e 20 (11,6%) em sono REM (Gráfico 1).

Tabela 10. Comparação dos parâmetros polissonográficos entre os grupos com e sem HFT: variáveis numéricas

	HFT (+)		HFT (-)			
Parâmetros PSG	**Mediana**	**Mín-Máx**	**Mediana**	**Mín-Máx**	***p***	**95% CI**
Idade (anos)	9	(2-12)	9	(3-12)	0,8175	(-3,000;2,001)
TST (h)	6,7	(4,8-7,1)	6,6	(5,5-7,3)	0,6618	(-0,2999;0,5999)
TRT (h)	6,7	(6,8-8,2)	6,6	(6,5-8,1)	0,6618	(-0,1998;0,6000)
WASO (min)	44,4	(18-254,5)	34,5	(14,5-135,1)	0,7976	(-31,68;29,93)
Eficiência do Sono (%)	91,1	(67,1-94,8)	89,6	(75,6-95,5)	0,9591	(-4,00;3,40)
Núm. de despertares	25	(14-52)	25	(15-38)	0,8772	(-7,00;6,00)
Índice de despertares	5	(2,5-8,6)	4,4	(2,5-9,1)	0,6815	(-1,099;1,600)
Latência N1 (min)	10,8	(2,5-49,0)	12	(0,0-75,5)	0,7975	(-11,00;8,5)
Latência N2 (min)	13,3	(5,5-44,5)	13	(0,5-52,5)	0,3557	(-7,50;13,50)
Latência N3 (min)	25,8	(0,0-86,5)	23	(4,0-54,5)	0,3557	(-8,70;20,50)
Latência REM(min)	88,5	(0-267,5)	125	(0,0-204,0)	0,9795	(-59,51;51,47)
Número de MCD	182	(59-593)	117	(20-257)	**0,0483***	**(0,0;162,0)***
Índice de MCD	28,9	(9,2-84,9)	17,1	(2,8-42,3)	**0,02***	**(1,30;25,8)***
Teor N1 (%)	7,5	(4,9-33,6)	5	(1,9-13,2)	**0,0239***	**(0,3;7,60)***
Teor N2 (%)	45,9	(27,0-60,3)	45,5	(31,6-57,8)	0,9591	(-8,50;7,50)
Teor N3 (%)	24	(9,2-38,2)	29,7	(17,8-37,5)	0,2698	(-10,70;2,00)
Teor REM (%)	16,3	(11,0-26,6)	17	(10,3-34,9)	0,7003	(-6,302;4,396)
IAH	4,8	(0,8-15,1)	1,7	(0,6-24,9)	0,0685	(-0,299;9,499)
IAoH	3,3	(0,7-13,4)	1,2	(0,5-24,4)	0,0576	(-0,099;6,800)
IDR	5,7	(1,0-15,3)	1,8	(0,7-26,3)	**0,021***	**(0,298;11,103)***
SpO2 média (%)	96,6	(95,1-98,2)	96,4	(94,6-98,4)	0,6076	(-0,800;1,200)
SpO2 mínima (%)	90	(80,0-94,0)	91	(83,0-95,0)	0,469	(-4,002;1,999)
PLMi	1,1	(0,0-9,8)	0,6	(0,0-14,7)	0,6347	(-1,102;1,199)
PLMar	0,1	(0,0-3,6)	0	(0,0-2,6)	0,655	(-0,300;0,300)
REM sem atonia (%)	0,6	(0,0-49,5)	0	(0,0-21,2)	0,0906	(0,00;7,60)

HFT Tremor Hipnagógico dos Pés**; h** horas; **IAH** índice de Apneia+Hipopneia; **IAoH** índice de Apneia+Hipopneia Obstrutiva; **IDR** índice de Distúrbio Respiratório; **máx** máximo; **MCD** microdespertares; **mín** mínimo; **min** minutos; **Núm** número; **PLMi** índice de movimentos periódicos dos membros; **PLMar** índice de movimentos periódicos dos membros associados a despertares; **SpO2** saturação periférica de oxigênio; **TST** tempo total de sono; **WASO** tempo acordado após início do sono. Análise estatística não paramétrica realizada pelo teste de *Mann-Whitney*. Fonte: autoria própria.

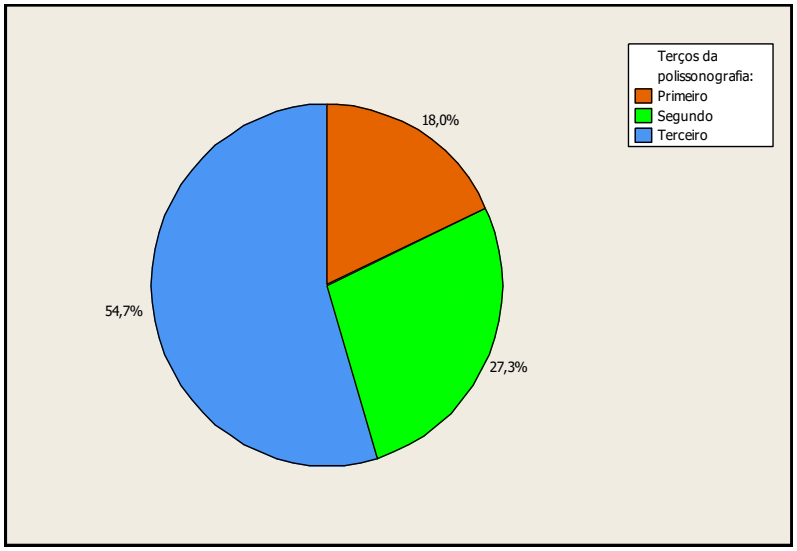
Gráfico 1. Distribuição das sequências ALMA quanto aos estágios do registro polissonográfico



ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas. Fonte: autoria própria.

Quanto ao terço do registro, 31 (18,0%) sequências ocorreram no primeiro terço, 47 (27,3%) no segundo e 94 (54,7%) no último terço do exame (Gráfico 2).

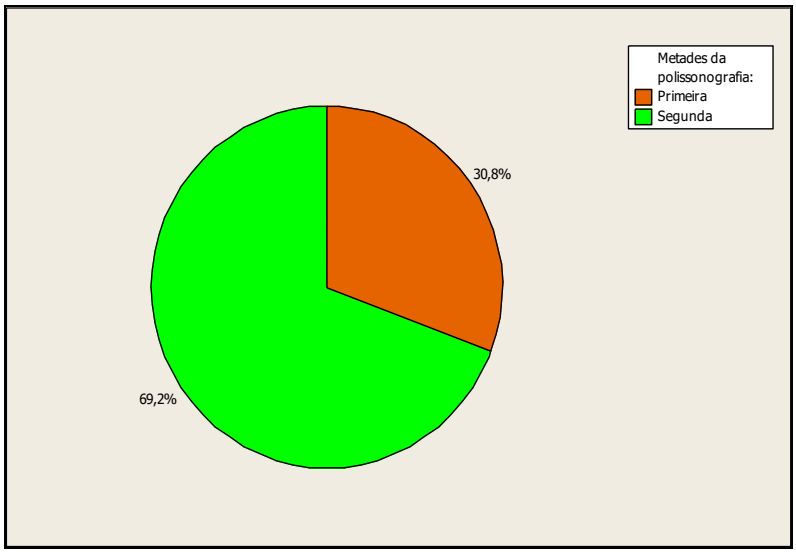
Gráfico 2. Distribuição das sequências ALMA quanto aos terços do registro polissonográfico



ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas. Fonte: autoria própria.

Em relação à metade do registro, 53 (30,8%) sequências ocorreram na primeira metade e 119 (69,2%) na segunda metade do exame (Gráfico 3).

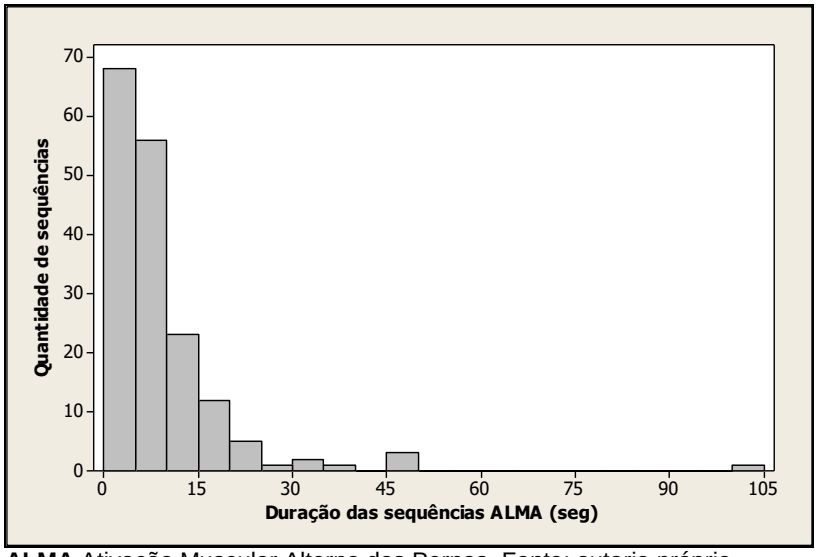
Gráfico 3. Distribuição das sequências ALMA quanto às metades do registro polissonográfico



ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas. Fonte: autoria própria.

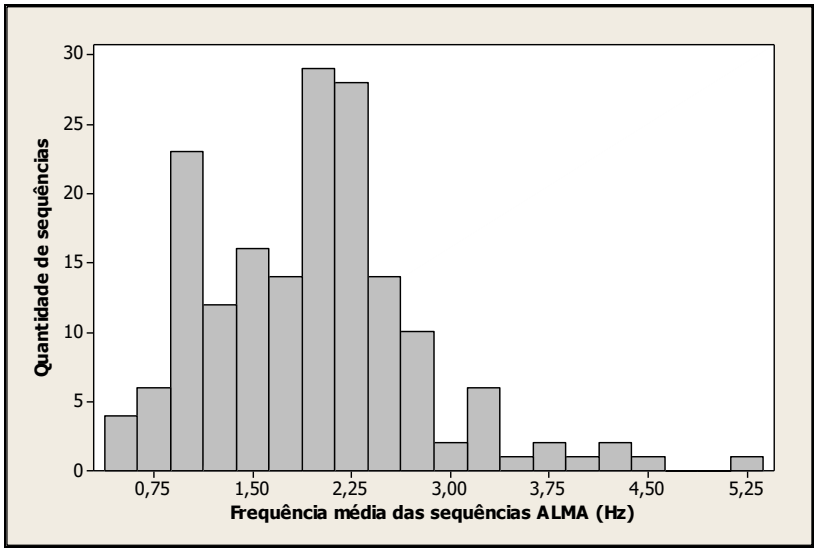
A duração das sequências ALMA variou de 1,1 a 101 segundos, com mediana de 6,1 segundos; a frequência média das sequências variou de 0,39 a 5,36 Hz, com mediana de 2,0 Hz. O histograma de duração das sequências ALMA está representado no Gráfico 4, e o histograma de frequência média, no Gráfico 5.

Gráfico 4. Histograma de duração das sequências ALMA



ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas. Fonte: autoria própria.

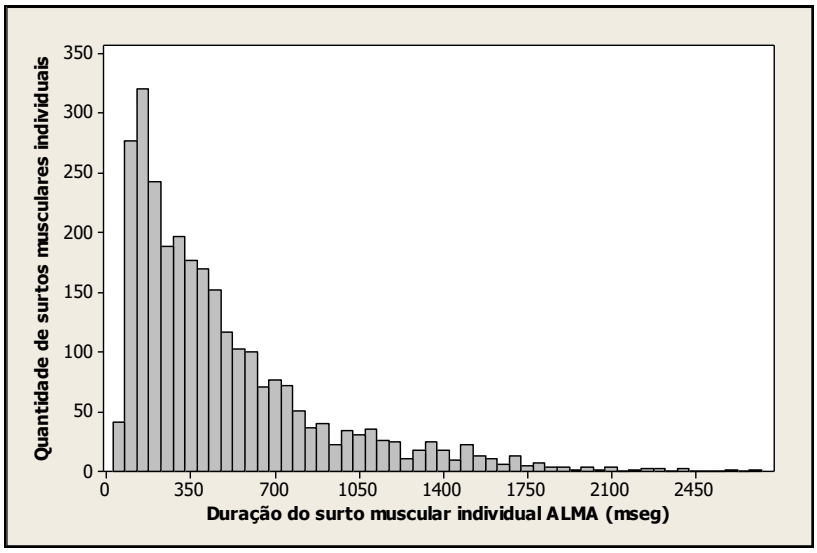
Gráfico 5. Histograma de frequência média das sequências ALMA



ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas. Fonte: autoria própria.

A quantidade de ativações musculares individuais por criança variou de 12 a 1508, com mediana de 34; o número de ativações musculares por sequência variou de 4 a 114, com mediana de 12.

Gráfico 6. Histograma de duração dos surtos musculares individuais das sequências ALMA

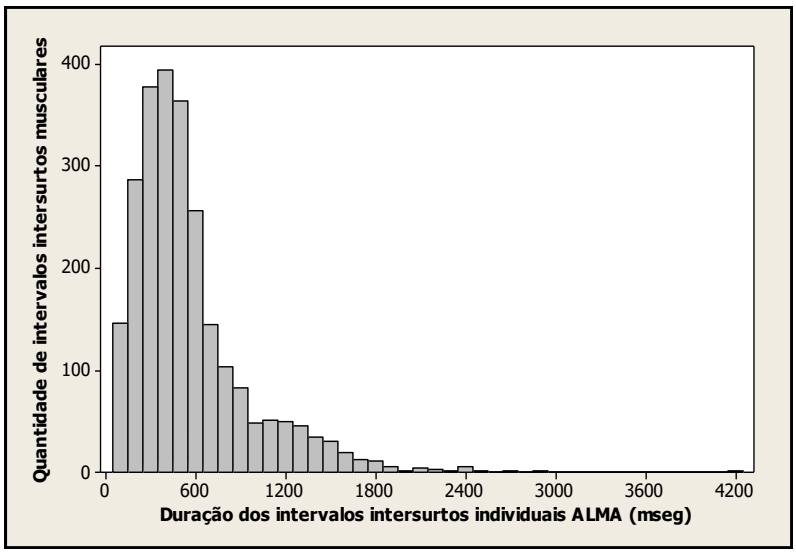


ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas. Fonte: autoria própria.

A duração da ativação muscular individual variou de 40 a 2725 mseg, com mediana de 360 mseg (Gráfico 6); a duração do período entre ativações subsequentes variou de 50 a 4240 mseg, com mediana de 455 mseg (Gráfico 7) e a frequência pontual intersurtos variou de 0,24 a 20 Hz, com mediana de 2,18 Hz (Gráfico 8). A

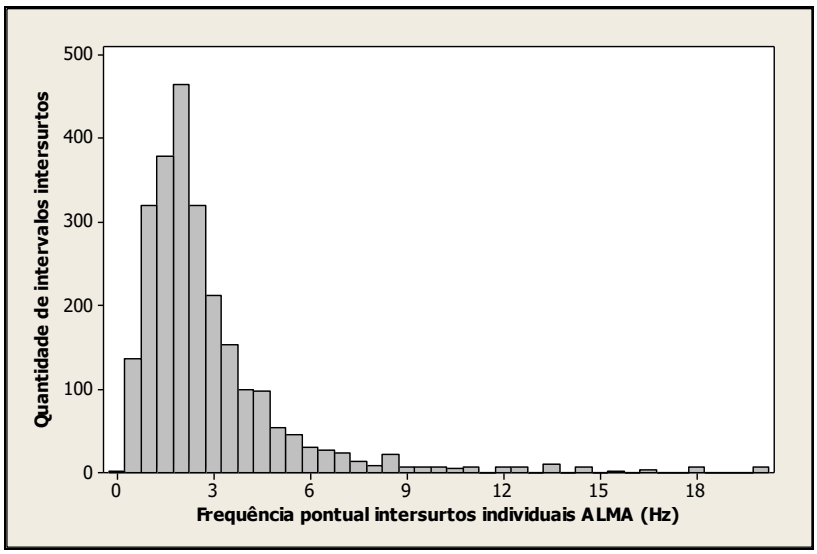
voltagem dos surtos individuais variou de 6 a 1235 mcV, com mediana de 68 mcV (Gráfico 9).

Gráfico 7. Histograma de duração dos intervalos intersurtos individuais das sequências ALMA



ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas. Fonte: autoria própria.

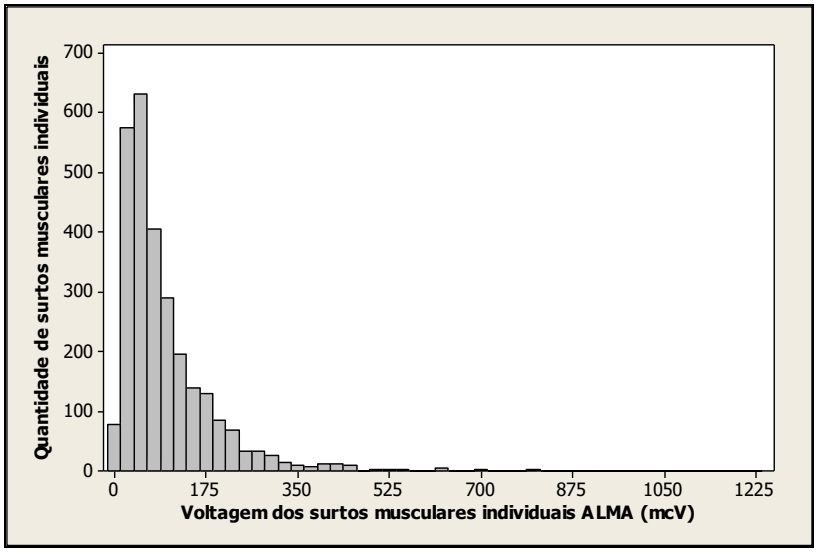
Gráfico 8. Histograma de frequência pontual intersurtos musculares individuais das sequências ALMA



ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas. Fonte: autoria própria.

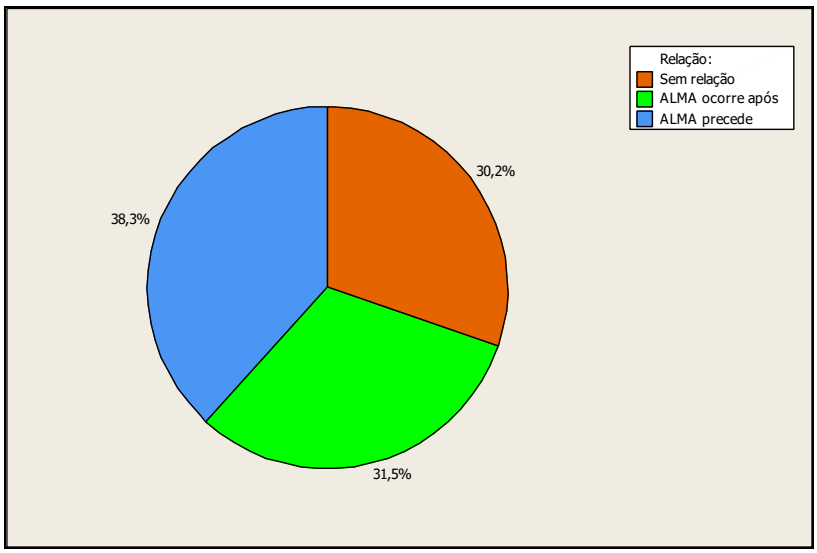
Das 149 sequências ALMA registradas em sono, 45 (30,2%) ocorreram em sono estável, 57 (38,3%) antecederam microdespertares e 47 (31,5%) ocorreram após microdespertares (Gráfico 10).

Gráfico 9. Histograma de voltagem dos surtos musculares individuais das sequências ALMA



ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas. Fonte: autoria própria.

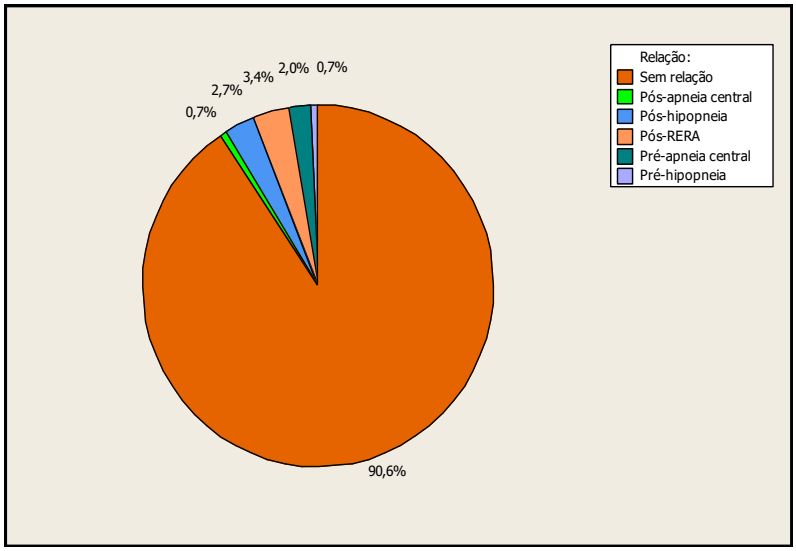
Gráfico 10. Distribuição das sequências ALMA quanto à relação com os microdespertares



ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas. Fonte: autoria própria.

Em relação aos eventos respiratórios, 158 (91,9%) das sequências ALMA ocorrem sem relação com estes e 14 (8,1%) ocorreram com intervalo inferior a 10 segundos entre o início da sequência ALMA e o início do evento respiratório (Gráfico 11).

Gráfico 11. Relação das sequências ALMA com os eventos respiratórios



ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas. Fonte: autoria própria.

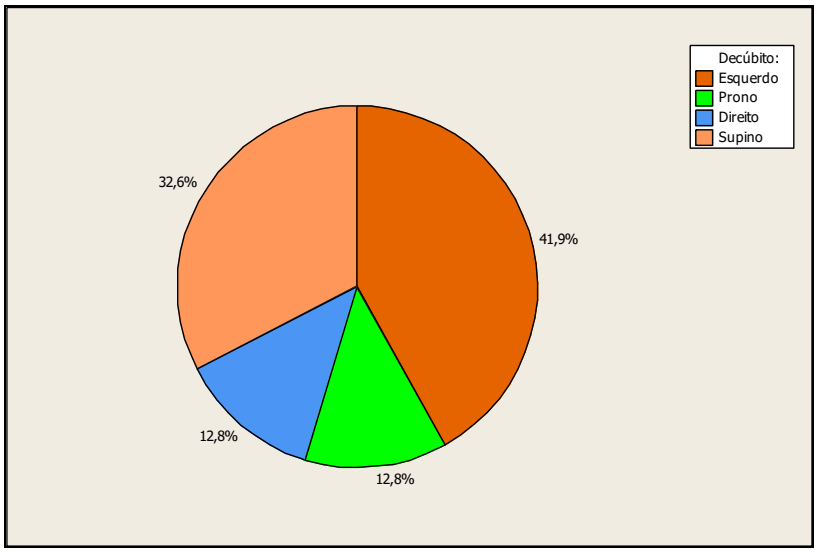
Em relação às flutuações de frequência cardíaca (FC), das 64 (37,2%) sequências ALMA registradas em sono estável (não relacionadas a microdespertares/despertares, PLMs ou evento respiratórios), 28 (43,8%) estiveram relacionadas com flutuação da FC superior a 5%.

Presença de movimentação corporal durante as sequências ALMA foi observada em 22 (12,8%) eventos à análise do vídeo sincronizado. Entretanto, em sua maioria, a movimentação ocorreu sob os lençóis/cobertores. Em duas crianças, foram registradas sequências ALMA com clara movimentação alternante de flexão e extensão dos tornozelos.

Em relação à posição corporal, 56 (32,6%) sequências ALMA ocorrem em supino, 22 (12,8%) em prono, 72 (41,9%) em decúbito lateral esquerdo e 22 (12,8%) em decúbito lateral direito (Gráfico 12).

Houve diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros de duração do surto individual, amplitude do surto individual, intervalo intersurtos, frequência pontual intersurtos, duração da sequência e frequência média da sequência na comparação dos eventos em sono e vigília, conforme disposto na Tabela 11.

Gráfico 12. Relação das sequências ALMA com a posição corporal



ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas. Fonte: autoria própria.

Tabela 11. Comparação entre parâmetros polissonográficos das sequências ALMA em vigília e sono

	Sono		Vigília		
Parâmetros ALMA	**Mediana**	**Máx-Mín**	**Mediana**	**Máx-Mín**	**p**
Duração do surto (ms)	290	(40-2610)	845	(40-2725)	**<0,001***
Amplitude do surto (mcV)	65	(6,3-1024,7)	77	(9,4-1235,0)	**<0,001***
Intervalo intersurto (ms)	450	(50-4240)	515	(50-2675)	**<0,001***
Frequência pontual intersurto (Hz)	2,2	(0,24-20,0)	1,9	(0,37-20,0)	**<0,001***
Surtos individuais por sequência (#)	12	(4-61)	10	(4-114)	0,5208
Duração da sequência (s)	5,7	(1,1-31,4)	9,7	(2,6-101)	**<0,001***
Frequência média da sequência (Hz)	2,1	(0,39-5,36)	1,1	(0,54-2,14)	**<0,001***

Análise estatítistica não paramétrica pelo teste de Mann-Whitney. **ALMA** Ativação Muscular Alterna das Pernas; **Hz** Hertz; **mcV** microvolts; **ms** milissegundos; **s** segundos; # quantidade absoluta. Fonte: autoria própria.

Quanto aos critérios diagnósticos atuais para estadiamento ALMA segundo o manual da AASM, uma sequência (0,6%) apresentou frequência abaixo de 0,5 Hz e 15 (8,7%) sequências exibiram frequência acima de 3 Hz. A duração do surto muscular individual foi menor que 100 mseg em 144 eventos (5,2%) e maior que 500 mseg em 953 eventos (34,3%). Foram calculados os índices de ALMA (eventos/tempo de registro em horas) em relação aos estágios de registro, conforme disposto nas Tabelas 12 e 13.

Tabela 12. Estatística descritiva do índice de ALMA por estágios de sono

Estágio	Média	SE	StDev	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
Vígília	2,0	1,3	5,2	0,0	0,0	0,0	0,0	20,0
Sono total	1,4	0,7	2,8	0,1	0,3	0,4	1,3	11,5
Sono N1	3,4	1,4	5,5	0,0	0,0	0,5	6,3	16,8
Sono N2	1,6	0,9	3,5	0,0	0,1	0,6	0,9	14,1
Sono N3	0,2	0,1	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	1,8
Sono REM	0,8	0,3	1,4	0,0	0,0	0,0	1,0	4,3

Q1 primeiro quartil; **Q3** terceiro quartil; **SE** erro padrão; **StDev** desvio padrão. Fonte: autoria própria.

Tabela 13. Índice de ALMA segundo índivíduo com estratificação por estágios do registro polissonográfico

Indivíduo	Sono total	N1	N2	N3	REM	Vigília
1	1,6	10,6	0,6	0,0	2,5	0,0
2	0,4	1,1	0,7	0,0	0,0	0,0
3	0,4	0,9	0,6	0,0	0,0	0,0
4	0,1	0,0	0,0	0,0	0,9	0,0
5	11,5	16,8	14,1	1,5	4,2	5,0
6	0,4	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0
7	0,3	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0
8	0,4	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0
9	0,3	1,6	0,3	0,0	0,0	0,0
10	0,6	0,0	1,1	0,0	0,5	0,0
11	0,6	7,3	0,0	0,0	0,0	7,1
12	0,5	0,0	0,7	0,0	0,6	0,0
15	1,6	13,2	0,0	0,0	3,4	20,0
16	0,2	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0
17	2,4	0,0	4,4	1,8	0,0	0,0
18	0,3	3,2	0,3	0,0	0,0	0,0

Fonte: autoria própria.

Foram calculados os coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de ALMA (estratificados por estágios do registro da polissonografia) e os parâmetros polissonográficos gerais, conforme disposto na Tabela 14.

Em relação ao índice de ALMA em sono N1, houve correlação positiva com o tempo total de sono (TST), *Spearman rho = 0,504*, *p = 0,047*; e correlações negativas com os índices de movimentos periódicos de membros (PMLi), *Spearman rho =-0,539,*

p = 0,031; e de movimentos periódicos de membros associados a despertar (PMLar), *Spearman rho = -0,687*, *p=0,003.*

Quanto ao índice de ALMA em sono N2, houve correlação positiva com o número de microdespertares, *Spearman rho = 0,606*, *p = 0,013*; índice de microdespertares, *Spearman rho = 0,545*, *p = 0,029*; índice de distúrbios respiratórios, *Spearman rho = 0,744*, *p = 0,001*; índice de Apneia+Hipopneia (IAH), *Spearman rho=0,726*, *p=0,001*; índice de Apneia Obstrutiva+Hipopneia (IAH), *Spearman rho=0,661*, *p=0,005* e correlação negativa com o teor de sono fase N2, *Spearman rho=-0,519*, *p = 0,04*.

Em sono N3, houve correlação positiva entre o índice de ALMA e a latência ao sono, *Spearman rho=0,493*, *p=0,05* e correlação negativa com o teor de sono N2, *Spearman rho=-0,527*, *p=0,036*.

Em relação aos índices de ALMA em sono REM, não foi observada nenhuma correlação estatisticamente significativa com os parâmetros polissonográficos gerais.

Em relação ao índice de ALMA do sono total, houve correlação negativa com a latência ao sono REM, *Spearman rho = - 0,491*, *p=0,05*, com o índice de movimentos periódicos de membros (PMLi), *Spearman rho = -0,587*, *p = 0,017*, e de movimentos periódicos de membros associados a despertar (PMLar), *Spearman rho = -0,507, p=0,045*.

Quanto aos índices de ALMA em sono REM e vigília, não foi observada nenhuma correlação estatisticamente significativa com os parâmetros polissonográficos gerais.

A análise de correlação dos índices de ALMA em relação aos terços / metades de registro, bem como a análise dos índices de surtos individuais por estágios de registro, não revelaram dados adicionais significativos aos apresentados acima.

Tabela 14. Coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de ALMA por estágios do sono X parâmetros polissonográficos gerais

	N1		N2		N3		REM		Sono total		Vigília	
Parâmetros PSG	***rho***	***p***	***rho***	***p***	***rho***	***p***	***rho***	***p***	***rho***	***p***	***rho***	***p***
TST	**0,504***	***0,047****	0,111	*0,683*	-0,034	*0,902*	0,2	*0,458*	0,406	*0,118*	0,495	*0,051*
WASO	-0,215	*0,423*	0,159	*0,558*	-0,023	*0,933*	0,029	*0,915*	-0,021	*0,94*	0,229	*0,394*
Eficiência do sono	0,163	*0,547*	-0,377	*0,15*	-0,379	*0,148*	0,12	*0,658*	-0,292	*0,273*	-0,151	*0,576*
Num Desp	0,384	*0,142*	0,187	*0,487*	0,092	*0,734*	0,458	*0,074*	0,422	*0,103*	0,312	*0,24*
Indice Desp	-0,147	*0,587*	0,462	*0,071*	0,31	*0,243*	0,305	*0,251*	0,252	*0,346*	-0,026	*0,924*
Número de MCD	-0,269	*0,314*	**0,606***	***0,013****	0,483	*0,058*	0,327	*0,216*	0,343	*0,194*	-0,056	*0,837*
Índice de MCD	-0,287	*0,28*	**0,545***	***0,029****	0,483	*0,058*	0,34	*0,197*	0,258	*0,336*	-0,134	*0,621*
Latência N1	-0,159	*0,557*	0,163	*0,546*	**0,493***	***0,052****	0,042	*0,877*	-0,088	*0,745*	0,069	*0,799*
Latência REM	-0,197	*0,464*	-0,408	*0,117*	-0,179	*0,507*	-0,261	*0,329*	**-0,491***	***0,053****	-0,345	*0,19*
IDR	-0,274	*0,304*	**0,744***	***0,001****	0,336	*0,203*	-0,231	*0,39*	0,32	*0,226*	-0,164	*0,543*
IAH	-0,357	*0,175*	**0,726***	***0,001****	0,378	*0,148*	-0,188	*0,486*	0,311	*0,242*	-0,168	*0,533*
IAoH	-0,225	*0,402*	**0,661***	***0,005****	0,461	*0,072*	-0,198	*0,462*	0,34	*0,198*	-0,086	*0,75*
Sat Média	0,384	*0,142*	-0,234	*0,383*	0,25	*0,35*	0,426	*0,1*	0,13	*0,632*	0,48	*0,06*
Sat Mínima	0,358	*0,173*	-0,21	*0,434*	0,15	*0,58*	0,418	*0,108*	0,113	*0,677*	0,384	*0,142*
PLMi	**-0,539***	***0,031****	-0,204	*0,449*	-0,175	*0,518*	-0,251	*0,348*	**-0,587***	***0,017****	-0,372	*0,155*
PLMar	**-0,687***	***0,003****	-0,063	*0,818*	-0,18	*0,504*	-0,23	*0,391*	**-0,507***	***0,045****	-0,325	*0,22*
Percentual RWA	0,337	*0,201*	0,058	*0,832*	0,122	*0,654*	0,235	*0,38*	-0,072	*0,792*	-0,071	*0,793*
Teor N1	0,319	*0,228*	0,167	*0,537*	0,223	*0,407*	0,032	*0,905*	0,14	*0,605*	0,104	*0,703*
Teor N2	0,132	*0,626*	**-0,519***	***0,04****	**-0,527***	***0,036****	-0,373	*0,155*	-0,44	*0,088*	-0,091	*0,739*
Teor N3	-0,314	*0,236*	0,093	*0,731*	-0,005	*0,985*	-0,088	*0,747*	0,153	*0,571*	-0,306	*0,249*
Teor REM	-0,134	*0,622*	0,351	*0,182*	-0,061	*0,821*	0,386	*0,14*	0,284	*0,286*	0,168	*0,533*

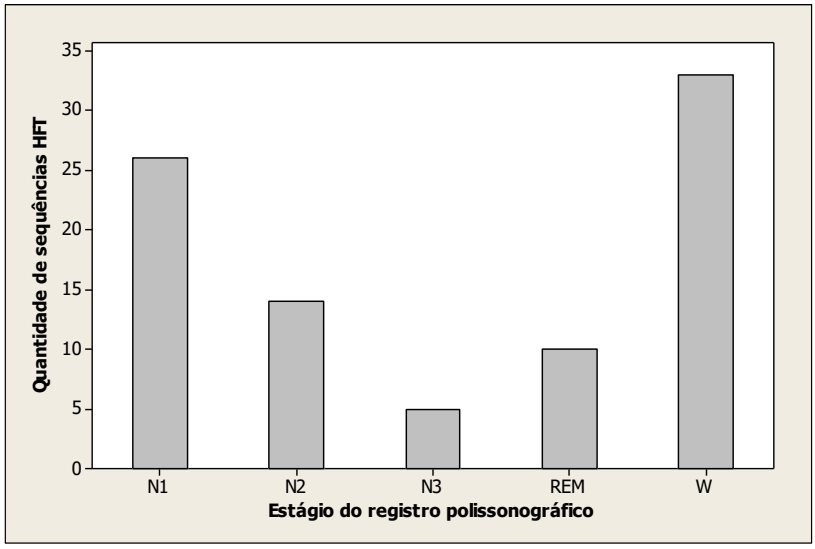
ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **IAH** índice de Apneia+Hipopneia; **IAoH** índice de Apneia+Hipopneia Obstrutiva; **IDR** índice de Distúrbio Respiratório; **MCD** microdespertares; **PLMi** índice de movimentos periódicos dos membros; **PLMar** índice de movimentos periódicos dos membros associados a despertares; **PSG** polissonografia; **RWA** sono REM sem atonia; **SpO2** saturação periférica de oxigênio; **TST** tempo total de sono; **WASO** tempo acordado após início do sono. Fonte: autoria própria.

4.5.2 Tremor Hipnagógico dos Pés (HFT)

Um total de 88 sequências HFT foram registradas, variando de uma a 45 sequências por indivíduo, com mediana de três eventos; 29 (33,0%) eventos ocorreram em indivíduos do sexo masculino e 59 (67,0%) foram registrados em indivíduos de sexo feminino. As sequências HFT registradas foram constituídas por um total de 912 surtos musculares individuais.

A análise da distribuição das sequências HFT quanto à época de registro revelou que 33 (37,5%) ocorreram em vigília e 55 (62,5%) em sono. Dos eventos em sono, 26 (29,5%) ocorreram em sono fase N1, 14 (15,9%) em sono fase N2, 5 (5,7%) em sono fase N3 e 10 (11,4%) em sono REM (Gráfico 13).

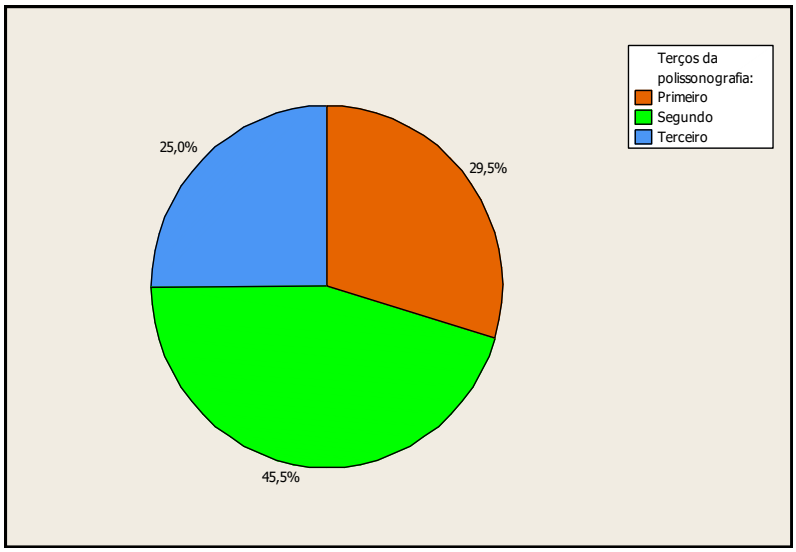
Gráfico 13. Distribuição das sequências HFT quanto aos estágios do registro polissonográfico



HFT Tremor Hipnagógico dos Pés. Fonte: autoria própria.

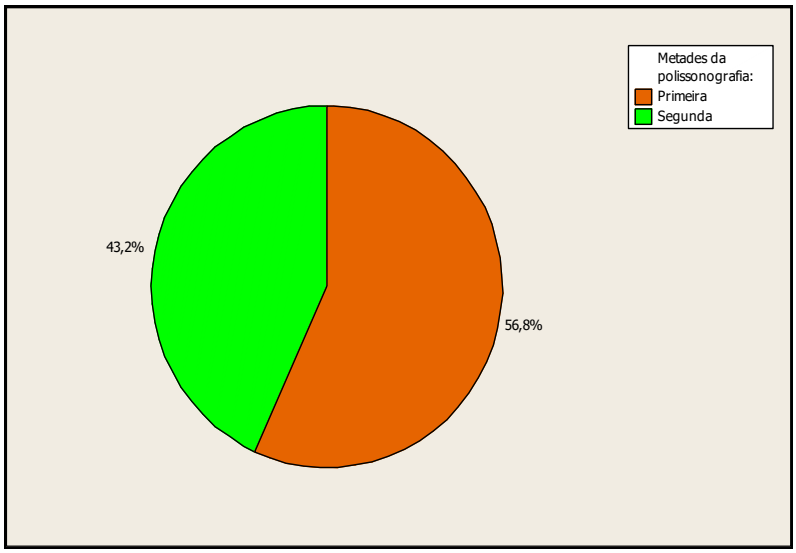
Quanto ao terço do registro, 26 (29,5%) sequências HFT ocorreram no primeiro terço, 40 (45,5%) no segundo terço e 22 (25,0%) no último terço do exame (Gráfico 14). Em relação à metade do registro, (56,8%) das sequências HFT ocorreram na primeira metade e 38 (43,2%) na segunda metade do exame (Gráfico 15). A duração das sequências HFT variou de 1,4 a 34,3 segundos, com mediana de 5,0 segundos (Gráfico 16); a frequência média das sequências variou de 0,41 a 4,38Hz, com mediana de 1,38 Hz (Gráfico 17).

Gráfico 14. Distribuição das sequências HFT quanto aos terços do registro polissonográfico



HFT Tremor Hipnagógico dos Pés. Fonte: autoria própria.

Gráfico 15. Distribuição das sequências HFT quanto às metades do registro polissonográfico



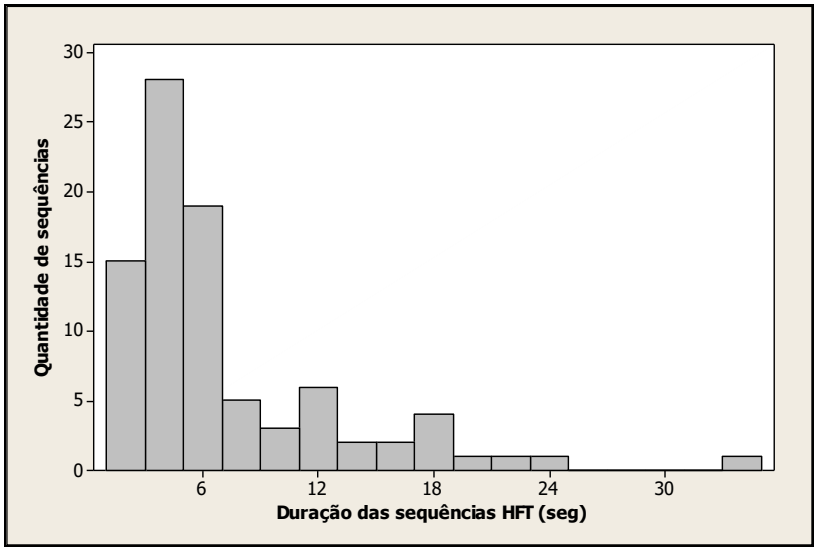
HFT Tremor Hipnagógico dos Pés. Fonte: autoria própria.

A quantidade de ativações musculares individuais por criança variou de 4 a 616, com mediana de 19; o número de ativações musculares por sequência variou de 4 a 46, com mediana de 8.

A duração ativação muscular individual variou de 50 a 2330 mseg, com mediana de 270 mseg (Gráfico 18); a duração dos intervalos intersurtos musculares individuais variou de 165 a 3065 mseg, com mediana de 600 mseg (Gráfico 19), e a

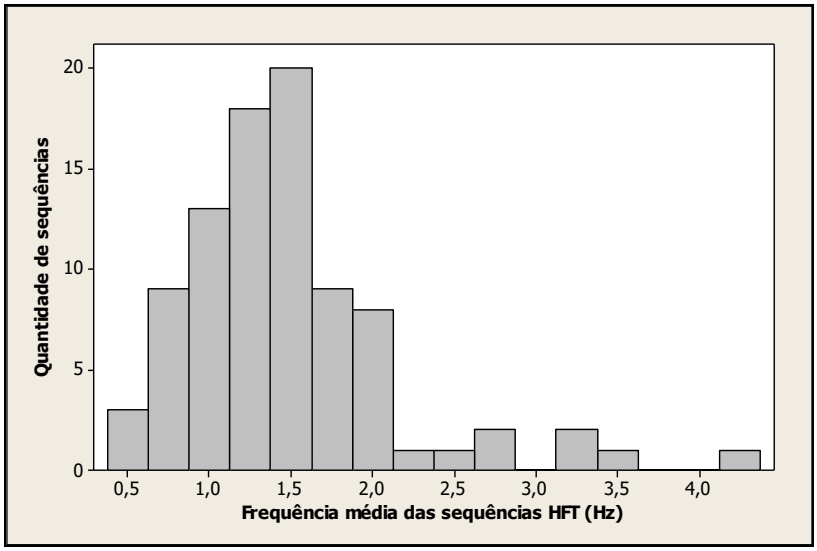
frequência pontual intersurtos musculares individuais variou de 0,33 a 6,06 Hz, com mediana de 1,67 Hz (Gráfico 20). A voltagem dos surtos individuais variou de 7 a 902 mcV, com mediana de 96 mcV (Gráfico 21).

Gráfico 16. Histograma de duração das sequências HFT



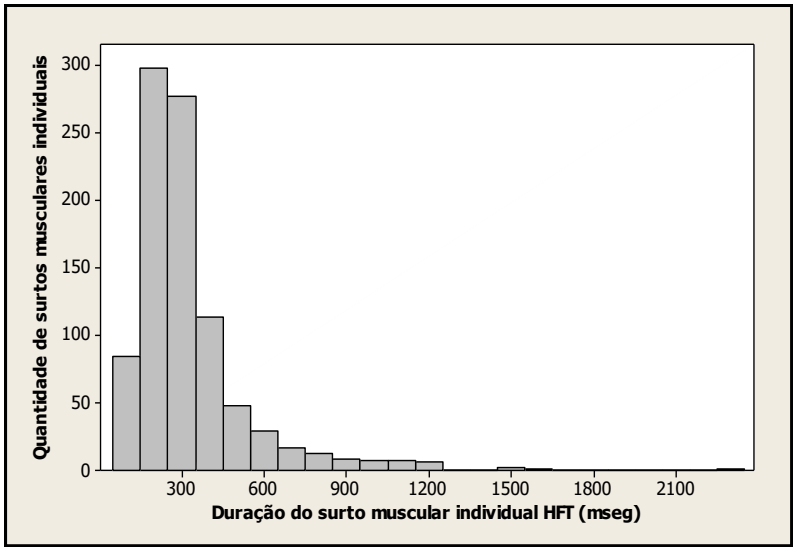
HFT Tremor Hipnagógico dos Pés. Fonte: autoria própria.

Gráfico 17. Histograma de frequência média das sequências HFT



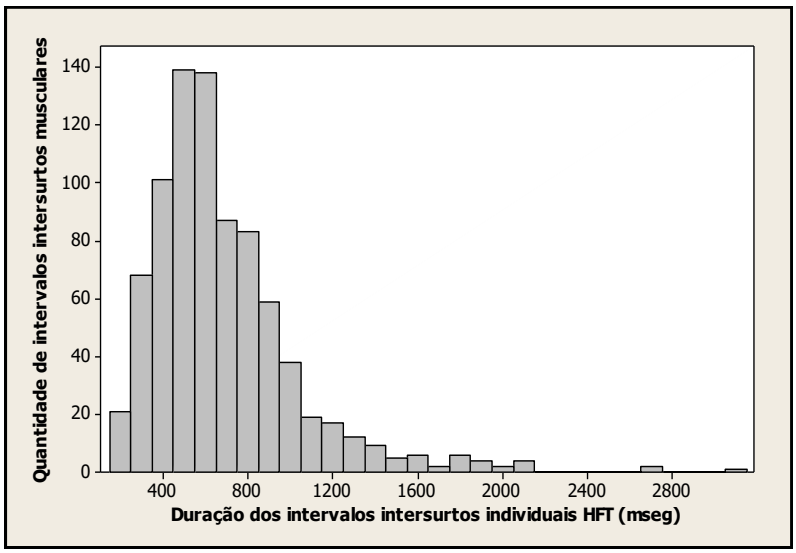
HFT Tremor Hipnagógico dos Pés. Fonte: autoria própria.

Gráfico 18. Histograma de duração dos surtos musculares individuais das sequências HFT



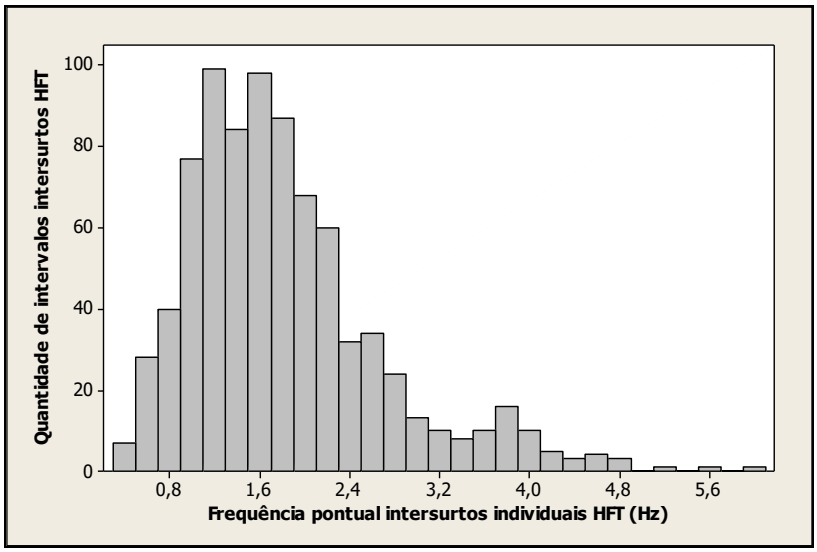
HFT Tremor Hipnagógico dos Pés. Fonte: autoria própria.

Gráfico 19. Histograma de duração dos intervalos intersurtos individuais das sequências HFT



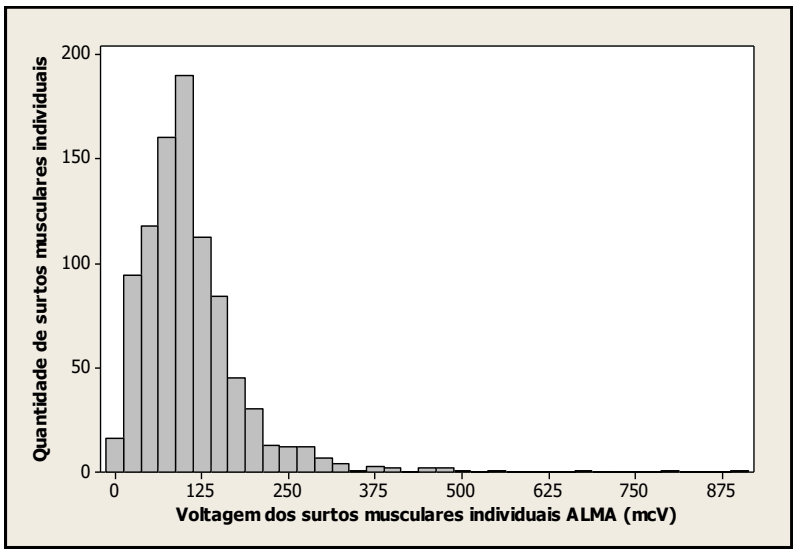
HFT Tremor Hipnagógico dos Pés. Fonte: autoria própria.

Gráfico 20. Histograma de frequência pontual intersurto das sequências HFT



HFT Tremor Hipnagógico dos Pés. Fonte: autoria própria.

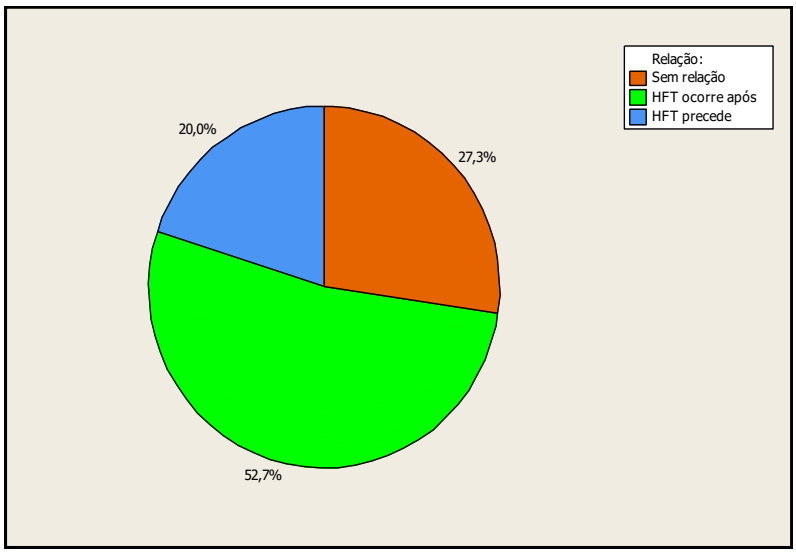
Gráfico 21. Histograma de voltagem dos surtos musculares individuais das sequências HFT



HFT Tremor Hipnagógico dos Pés. Fonte: autoria própria.

Das 55 sequências HFT registradas em sono, 15 (27,3%) ocorreram em sono estável, 11 (20,0%) antecederam microdespertares e 29 (52,7%) ocorreram após microdespertares (Gráfico 22).

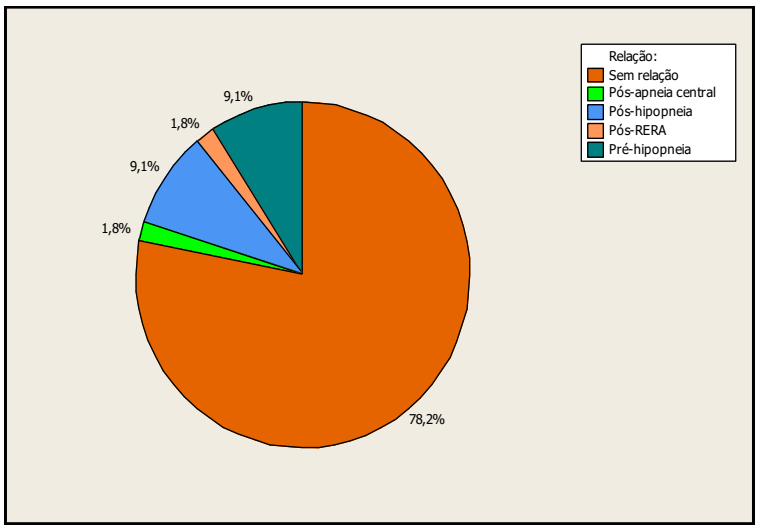
Gráfico 22. Distribuição das sequências HFT quanto à relação com os microdespertares



HFT Tremor Hipnagógico dos Pés. Fonte: autoria própria.

Em relação aos eventos respiratórios, 71 (80,7%) das sequências HFT ocorreram sem relação com tais eventos e 17(19,3%) estiveram relacionados a eventos respiratórios (Gráfico 23).

Gráfico 23. Relação das sequências HFT com os eventos respiratórios



HFT Tremor Hipnagógico dos Pés. Fonte: autoria própria.

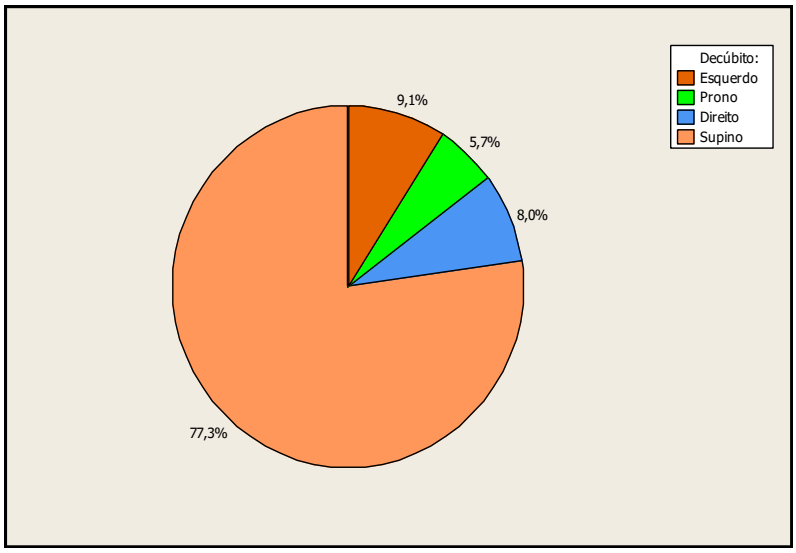
Em relação a flutuações de frequência cardíaca (FC), das 30 (34,1%) sequências HFT registradas em sono estável (não relacionadas a microdespertares/despertares, PLMs ou eventos respiratórios), 17 (56,7%) estiveram relacionadas com flutuação da FC.

Em 10 (11,4%) sequências HFT foi observada movimentação corporal durante à análise do vídeo sincronizado. Entretanto, em todos os eventos a análise detalhada da movimentação foi prejudicada, uma vez que a movimentação ocorreu sob os lençóis/cobertores.

Em relação à distribuição corporal, 83% dos surtos musculares individuais foram registrados na perna direita.

Em relação à posição corporal, 68 (77,3%) sequências HFT ocorrem em supino, 5 (5,7%) em prono, 8 (9,1%) em decúbito lateral esquerdo, e 7 (7,9%) em decúbito lateral direito (Gráfico 24).

Gráfico 24. Relação das sequências HFT com a posição corporal



HFT Tremor Hipnagógico dos Pés. Fonte: autoria própria.

Houve diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros de amplitude do surto individual, intervalo intersurto, frequência pontual intersurto e frequência média da sequência na comparação dos eventos entre sono e vigília, conforme disposto na tabela (Tabela 15).

Tabela 15. Comparação entre os parâmetros polissonográficos das sequências HFT em vigília e sono

	Sono		Vigília		
Parâmetros HFT	**Mediana**	**Máx-Mín**	**Mediana**	**Máx-Mín**	**p**
Duração do surto (ms)	270	(50-2330)	265	(85-1525)	0,5725
Amplitude do surto (mcV)	85	(7,4-679,9)	110	(7,5-902)	**<0,001***
Intervalo intersurto (mseg)	667,5	(195-3065)	530	(165-1785)	**<0,001***
Frequência pontual intersurto (Hz)	1,5	(0,33-5,13)	1,9	(0,56-6,06)	**<0,001***
Surtos individuais por sequência (#)	7	(4-46)	10	(5-40)	**0,0129***
Duração da sequência (seg)	4,8	(1,5-34,3)	5,3	(1,4-19,1)	0,3676
Frequência média da sequência (Hz)	1,3	(0,41-3,48)	1,5	(0,70-4,38)	**0,0262***

Análise estatítistica não paramétrica pelo teste de *Mann-Whitney*. **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés, **Hz** Hertz; **mcV** microvolts; **ms** milissegundos; **s** segundos; **#** quantidade absoluta. Fonte: autoria própria.

Em comparação aos critérios diagnósticos estabelecidos para HFT atualmente segundo as normas do manual da AASM, nenhuma sequência apresentou frequência abaixo de 0,3 Hz e uma sequência (1,1%) exibiu frequência acima de 4 Hz. A duração do surto muscular individual foi menor que 250 mseg em 382 eventos (41,9%) e maior que 1000 mseg em 21 eventos (2,3%). Foram registradas 5 sequências (5,7%) em sono N3 e 10 sequências (11,4%) em sono REM.

Foram calculados os índices de HFT em relação aos estágios de registro individualmente, conforme apresentado nas Tabelas 16 e 17.

Tabela 16. Estatística descritiva do índice de HFT por estágios de sono

Estágio	**Média**	**SE**	**StDev**	**Mínimo**	**Q1**	**Mediana**	**Q3**	**Máximo**
Vígília	3,7	3,1	11,0	0,0	0,0	0,0	1,6	40,0
Sono total	0,6	0,2	0,9	0,1	0,1	0,3	0,5	3,0
Sono N1	2,4	1,3	4,7	0,0	0,0	0,0	2,7	17,1
Sono N2	0,4	0,2	0,6	0,0	0,0	0,0	0,7	2,1
Sono N3	0,2	0,1	0,4	0,0	0,0	0,0	0,2	1,3
Sono REM	0,5	0,2	0,8	0,0	0,0	0,0	0,8	2,4

HFT Tremor Hipnagógico dos Pés. **Q1** primeiro quartil; **Q3** terceiro quartil; **SE** erro padrão; **StDev** desvio padrão. Fonte: autoria própria.

Foram calculados os coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de HFT, estratificados por estágios do registro da polissonografia, e os parâmetros polissonográficos gerais, conforme disposto na Tabela 18.

Tabela 17. Índice de HFT segundo indivíduo com estratificação por estágios do registro polissonográfico

	Estágios do registro polissonográfico					
Indivíduo	**Sono total**	**N1**	**N2**	**N3**	**REM**	**Vigília**
2	3,0	17,1	1,0	1,3	0,0	40,0
4	0,1	0,0	0,0	0,8	0,0	0,0
5	2,0	2,1	2,1	0,0	2,4	0,0
6	0,1	2,2	0,0	0,0	0,0	0,0
7	0,4	0,0	0,0	0,0	1,8	0,0
8	0,1	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0
10	0,6	0,0	1,1	0,0	0,5	0,0
11	0,4	5,5	0,0	0,0	0,0	0,0
13	0,2	0,7	0,0	0,0	0,0	2,2
14	0,2	0,0	0,0	0,0	1,1	1,0
15	0,1	0,0	0,0	0,0	0,6	4,3
17	0,3	0,0	0,4	0,5	0,0	0,0
18	0,3	3,2	0,3	0,0	0,0	0,0

Fonte: autoria própria.

Em relação ao índice de HFT em sono N1, houve correlação negativa com o teor de sono REM, *Spearman rho = -0,574*, *p=0,04*.

Quanto ao índice de HFT em sono N2, houve tendência a correlação positiva com o índice de distúrbios respiratórios, *Spearman rho=0,502*, *p=0,08;* e o índice de Apneias Obstrutivas+Hipopneias, *Spearman rho = 0,52*, *p = 0,068*.

Em sono N3, houve correlação positiva entre o índice de HFT e a latência ao sono REM, *Spearman rho = 0,658, p=0,015*.

Em relação ao índice de HFT em sono REM, houve correlação positiva com número de despertares*, Spearman rho = 0,707*, *p = 0,007;* e tendência a correlação positiva com o índice de despertares, *Spearman rho = 0,52*, *p = 0,069*; além de correlação positiva com o teor de sono REM, *Spearman rho = 0,547*, *p = 0,05*; com tendência de correlação positiva com o percentual de sono REM sem atonia, *Spearman rho = 0,509*, *p=0,076*; e correlação negativa com a latência ao sono REM*, Spearman rho = -0,755*, *p = 0,003*.

Em relação ao índice de HFT do sono total, houve correlação negativa com o índice de movimentos periódicos de membros (PLMi), *Spearman rho = -0,616*, *p=0,025*; e tendência a correlação negativa com o índice de movimentos periódicos de membros associados a despertar (PLMar), *Spearman rho = -0,527*, *p = 0,064*.

Tabela 18. Coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de HFT por estágios do registro e os parâmetros polissonográficos gerais

	N1		N2		N3		REM		Sono total		Vigília	
Parâmetro PSG	***rho***	***p***	***rho***	***p***	***rho***	***p***	***rho***	***p***	***rho***	***p***	***rho***	***p***
TST	0,148	*0,629*	0,33	*0,271*	-0,171	*0,576*	0,293	*0,331*	0,123	*0,69*	-0,109	*0,724*
WASO	0,161	*0,599*	-0,323	*0,282*	-0,316	*0,293*	0,313	*0,297*	0,331	*0,27*	0,007	*0,983*
Eficiência do sono	0,084	*0,786*	0,269	*0,375*	0,238	*0,434*	-0,285	*0,345*	-0,113	*0,713*	-0,201	*0,51*
Num Desp	0,06	*0,846*	0,251	*0,408*	-0,1	*0,744*	**0,707***	***0,007****	0,452	*0,121*	0,403	*0,172*
Indice Desp	0,024	*0,938*	0,305	*0,312*	-0,082	*0,791*	0,52	*0,069*	0,441	*0,132*	0,221	*0,467*
Número de MCD	-0,43	*0,142*	0,388	*0,19*	-0,004	*0,99*	0,316	*0,292*	0,072	*0,816*	-0,47	*0,105*
Índice de MCD	-0,281	*0,353*	0,37	*0,213*	0,004	*0,99*	0,229	*0,452*	0,149	*0,628*	-0,268	*0,375*
Latência N1	-0,442	*0,13*	-0,09	*0,771*	0,134	*0,663*	0,238	*0,434*	-0,061	*0,844*	-0,047	*0,879*
Latência REM	0,149	*0,626*	0,048	*0,877*	**0,658***	***0,015****	**-0,755***	***0,003****	-0,198	*0,516*	0,248	*0,413*
IDR	-0,188	*0,538*	0,502	*0,08*	-0,007	*0,981*	-0,067	*0,827*	0,066	*0,83*	0,255	*0,4*
IAH	-0,155	*0,612*	0,424	*0,149*	0,137	*0,654*	-0,141	*0,646*	0,052	*0,865*	0,275	*0,363*
IAoH	-0,021	*0,946*	0,52	*0,068*	0,138	*0,654*	-0,019	*0,951*	0,314	*0,295*	0,363	*0,223*
Sat Média	-0,246	*0,418*	-0,312	*0,3*	-0,172	*0,575*	0,513	*0,073*	0,003	*0,993*	0,077	*0,801*
Sat Mínima	-0,502	*0,08*	-0,121	*0,694*	0,006	*0,985*	0,544	*0,055*	-0,137	*0,656*	-0,238	*0,434*
PLMi	-0,206	*0,5*	-0,394	*0,183*	0,081	*0,792*	-0,459	*0,115*	**-0,616***	***0,025****	-0,364	*0,221*
PLMar	-0,374	*0,208*	-0,44	*0,132*	0,121	*0,693*	-0,2	*0,513*	-0,527	*0,064*	-0,414	*0,16*
Percentual RWA	-0,185	*0,544*	0,229	*0,451*	-0,203	*0,505*	0,509	*0,076*	0,145	*0,637*	-0,378	*0,203*
Teor N1	0,149	*0,626*	0,113	*0,712*	0,182	*0,552*	0,263	*0,385*	0,468	*0,107*	0,262	*0,388*
Teor N2	0,203	*0,506*	-0,311	*0,302*	0,063	*0,838*	-0,439	*0,134*	-0,309	*0,305*	-0,43	*0,143*
Teor N3	-0,006	*0,985*	0,143	*0,64*	0,227	*0,456*	-0,379	*0,202*	0,05	*0,872*	0,362	*0,224*
Teor REM	**-0,574***	***0,04****	0,12	*0,697*	-0,32	*0,287*	**0,547***	***0,053****	-0,086	*0,781*	-0,292	*0,332*

HFT Tremor Hipnagógico dos Pés; **IAH** índice de Apneia+Hipopneia; **IAoH** índice de Apneia+Hipopneia Obstrutiva; **IDR** índice de Distúrbio Respiratório; **MCD** microdespertares; **PLMi** índice de movimentos periódicos dos membros; **PLMar** índice de movimentos periódicos dos membros associados a despertares; **PSG** polissonografia; **RWA** sono REM sem atonia; **SpO2** saturação periférica de oxigênio; **TST** tempo total de sono; **WASO** tempo acordado após início do sono. Fonte: autoria própria.

A análise de correlação em relação aos terços/metades de registro, bem como a análise dos índices de surtos individuais por estágios de registro, não revelaram dados adicionais significativos aos apresentados nesta seção (Apêndices de K a Q).

4.5.3 Eventos mistos/atípicos

Foram registradas 19 sequências motoras com características mistas ou atípicas, correspondendo a 6,8% do total de eventos identificados, resultando em ambiguidades em sua classificação conforme os critérios atuais segundo o manual da AASM (BERRY et al., 2018). Em duas sequências, registrou-se características mistas entre ALMA e HFT. Em cinco eventos, houve ativação bilateral síncrona das pernas, caracterizando um padrão de HFT bilateral. Em 12 sequências houve combinação de características de ALMA e HFT bilateral. Discretas irregularidades, como omissão de alguns surtos musculares alternantes nas sequências ALMA, foram relativamente comuns.

4.6 Comparação entre os parâmetros polissonográficos de ALMA e HFT

Não houve diferença significativa quanto ao número de sequências por indivíduo no registro total entre os grupos ALMA e HFT, *p=0,5188*. A análise do número de sequências por vigília e estágios do sono também não revelou diferenças significativas (Tabela 19).

Tabela 19. Quantidade de sequências quanto ao tipo de evento com estratificação por estágios do registro polissonográfico

Estágio PSG	**ALMA**			**HFT**			***p***	**IC 95%**
	Mediana	**Mín**	**Máx**	**Mediana**	**Mín**	**Máx**		
TTR	3	1	86	3	1	45	0,5188	(-1,00;3,01)
Vigília	0	0	14	0	0	24	0,5396	(0,003;0,000)
Sono N1	0	0	40	0	0	15	0,9035	(-1,00;1,00)
Sono N2	2	0	34	0	0	5	0,1067	(0,001;2,002)
Sono N3	0	0	4	0	0	3	0,5264	(-0,000;-0,000)
Sono REM	0	0	7	0	0	4	0,729	(-0,000;1,001)

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **IC 95**% intervalo de confiança de 95%; **máx** máximo; **mín** mínimo; **PSG** polissonografia; **TTR** tempo total de registro. Análise estatística não paramétrica pelo teste de *Mann-Whitney*. Fonte: autoria própria.

A duração das sequências ALMA em vigília foi significativamente maior que a duração das sequências HFT neste mesmo estágio, *p=0,0035*, não havendo diferenças na análise em relação ao registro total ou quanto aos demais subestágios do sono (Tabela 20).

Tabela 20. Duração das sequências HFT/ALMA quanto ao tipo de evento com estratificação por estágios do registro polissonográfico

Estágio PSG	**ALMA**			**HFT**			***p***	**IC 95%**
	Mediana	**Mín**	**Máx**	**Mediana**	**Mín**	**Máx**		
TTR	6,1	1,1	101	5	1,4	34,3	0,3355	(-0,500;1,601)
Vigília	9,7	2,6	101	5,3	1,4	19,1	**0,0035***	**(1,30;12,20)**
Sono N1	7,9	1,8	32,4	6,5	1,7	34,3	0,8975	(-2,499;2,600)
Sono N2	3,9	1,1	23	4,1	1,5	7,6	0,8927	(-1,400;1,400)
Sono N3	2	1,2	7,8	3	2,1	5,6	0,1719	(-3,599;4,801)
Sono REM	8,6	1,1	23,8	4,6	1,5	13,6	0,0784	(-0,400-8,602)

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **IC 95**% intervalo de confiança de 95%; **máx** máximo; **mín** mínimo; **PSG** polissonografia; **TTR** tempo total de registro. Análise estatística não paramétrica pelo teste de *Mann-Whitney*. Fonte: autoria própria

A frequência das sequências ALMA foi significativamente maior que a frequência das sequências HFT tanto em vigília, *p=0,0008*, quanto em relação ao registro total, *p<0,0001*. A análise da frequência em subestágios do sono revelou que frequência das sequências ALMA foi significativamente maior que a das sequências HFT em sono fases N1, N2 e N3 (Tabela 21).

Tabela 21. Frequência das sequências HFT/ALMA (Hz) quanto ao tipo de evento com estratificação por estágios do registro polissonográfico

Estágio PSG	**ALMA**			**HFT**			***p***	**IC 95%**
	Mediana	**Mín**	**Máx**	**Mediana**	**Mín**	**Máx**		
TTR	2	0,39	5,36	1,38	0,41	4,38	**<0,0001***	**(0,3333;0,6732)**
Vigília	1,07	0,54	2,14	1,52	0,7	4,38	**0,0008***	**(-0,6613;0,1918)**
Sono N1	1,82	0,66	4,26	1,2	0,41	2,73	**0,0001***	**(0,3033;0,8161)**
Sono N2	2,22	0,39	5,36	1,33	0,66	2,09	**<0,0001***	**(0,6566;1,1961)**
Sono N3	3,33	1,9	4,17	1,46	1,36	1,79	**0,0122***	**(0,441;2,703)**
Sono REM	1,95	0,76	4,55	1,04	0,69	3,48	0,1726	(-0,376;1,133)

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **máx** máximo; **mín** mínimo; **PSG** polissonografia; **TTR** tempo total de registro. Análise estatística não paramétrica pelo teste de *Mann-Whitney.* Fonte: autoria própria

Não houve diferença significativa quanto ao número total de surtos de atividade muscular individual por criança na comparação entre os grupos HFT e ALMA, *p=0,0756*, IC 95% (-3,0;44,0).

O número de surtos de atividade muscular individual por sequência foi significativamente maior nas sequências ALMA, *p<0,0001*. A análise do número de surtos de atividade muscular individual por sequência estratificada por vigília e estágios do sono revelou que tal diferença significativa se manteve em sono N1, N2 e REM (Tabela 22).

Tabela 22. Número de surtos musculares individuais quanto ao tipo de sequência com estratificação por estágios do registro polissonográfico

Estágio PSG	**ALMA**			**HFT**			***p***	**IC 95%**
	Mediana	**Mín**	**Máx**	**Mediana**	**Mín**	**Máx**		
TTR	12	4	114	8	4	56	**<0,0001**	**(2,001;5,001)**
Vigília	10	4	114	10	5	40	0,2194	(-1,00;11,00)
Sono N1	14	4	61	8,5	4	46	**0,0152**	**(0,996;8,000)**
Sono N2	10	4	38	6	4	10	**0,0013**	**(1,000;7,001)**
Sono N3	6	5	25	6	4	11	0,5245	(-4,99;19,0)
Sono REM	14,5	4	54	6	4	12	**0,0048**	**(2,001;14,0)**

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **IC 95%** intervalo de confiança de 95%; **máx** máximo; **mín** mínimo; **PSG** polissonografia; **TTR** tempo total de registro. Análise estatística não paramétrica pelo teste de *Mann-Whitney*. Fonte: autoria própria

A duração do surto muscular individual das sequências ALMA quanto ao registro total foi significativamente maior que a duração do surto muscular individual das sequências HFT, *p<0,0001*. A análise da duração do surto muscular individual com estratificação por vigília e estágios do sono revelou que esta diferença significativa se manteve em vigília e sono REM (Tabela 23).

A duração dos intervalos intersurtos foi significativamente maior nas sequências HFT, p<*0,0001*, na análise de registro total. A análise estratificada por estágios do sono revelou que esta diferença significativa se manteve em sono N1, N2, N3 e REM (Tabela 24).

A frequência pontual intersurtos foi significativamente maior nas sequências ALMA, p<0,0001, na análise de registro total. A análise estratificada por vigília e por estágios do sono revelou que esta diferença significativa se manteve em todos os subestágios de registro (Tabela 25).

Tabela 23. Duração dos surtos musculares individuais (mseg) quanto ao tipo de sequência com estratificação por estágios do registro polissonográfico

Estágio PSG	ALMA			HFT			*p*	IC 95%
	Mediana	Mín	Máx	Mediana	Mín	Máx		
TTR	360	40	2725	270	50	2330	**<0,0001***	**(54,99;90,0)**
Vigília	845	40	2725	265	85	1525	**<0,0001***	**(514,98;590,0)**
Sono N1	320	60	2100	270	50	2330	0,0837	(-5,00;45,01)
Sono N2	250	60	1495	275	75	1165	0,6396	(-40,01;25,0)
Sono N3	290	80	500	282,5	135	870	0,6264	(-54,99;24,98)
Sono REM	350	40	2610	240	65	1450	**0,0025***	**(25,02;165,0)**

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **IC 95%** intervalo de confiança de 95%; **máx** máximo; **mín** mínimo; **PSG** polissonografia; **TTR** tempo total de registro. Análise estatística não paramétrica pelo teste de Mann-Whitney. Fonte: autoria própria.

Tabela 24. Duração dos intervalos intersurtos musculares (mseg) quanto ao tipo de sequência com estratificação por estágios do registro polissonográfico

Estágio PSG	ALMA			HFT			*p*	IC 95%
	Mediana	Mín	Máx	Mediana	Mín	Máx		
Vigília	715	75	4240	530	165	1785	**<0,0001***	**(130,00;244,99)**
Sono N1	460	50	2495	662,5	240	3065	**<0,0001***	**(-249,99;-190,00)**
Sono N2	375	50	1560	682,5	195	1955	**<0,0001***	**(-334,99;-240,02)**
Sono N3	275	70	650	570	400	1115	**<0,0001***	**(-345,01;-239,99)**
Sono REM	475	55	2890	885	230	1880	**<0,0001***	**(-430,0;-190,0)**

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **IC 95%** intervalo de confiança de 95%; **máx** máximo; **mín** mínimo; **PSG** polissonografia; **TTR** tempo total de registro. Análise estatística não paramétrica pelo teste de Mann-Whitney. Fonte: autoria própria

Tabela 25. Frequência pontual intersurtos musculares individuais (Hz) quanto ao tipo de sequência com estratificação por estágios do registro polissonográfico

Estágio PSG	ALMA			HFT			*p*	IC 95%
	Mediana	Mín	Máx	Mediana	Mín	Máx		
TTR	2,2	0,24	20	1,7	0,3	6,1	**<0,0001***	**(0,4587;0,6265)**
Vigília	1,9	0,24	13,3	1,9	0,6	6,1	**<0,0001***	**(-0,5708;-0,3221)**
Sono N1	2,9	0,4	20	1,5	0,3	4,2	**<0,0001***	**(0,6048;0,8486)**
Sono N2	3,4	0,64	20	1,5	0,5	5,1	**<0,0001***	**(0,9060;1,3887)**
Sono N3	4,5	1,54	14,3	1,8	0,9	2,5	**<0,0001***	**(1,553;2,456)**
Sono REM	2,8	0,35	18,2	1,1	0,5	4,4	**<0,0001***	**(0,5044;1,0609)**

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **IC 95%** intervalo de confiança de 95%; **máx** máximo; **mín** mínimo; **PSG** polissonografia; **TTR** tempo total de registro. Análise estatística não paramétrica pelo teste de Mann-Whitney. Fonte: autoria própria

A amplitude dos surtos musculares individuais foi significativamente maior nas sequências HFT, *p<0,0001*, na análise de registro total. A análise estratificada por vigília e estágios do sono revelou que tal diferença significativa se manteve em vigília e sono fases N1 e N3 (Tabela 26).

Tabela 26. Amplitude dos surtos musculares (mcV) quanto ao tipo de sequência com estratificação por estágios do registro polissonográfico

Estágio PSG	**ALMA**			**HFT**			***p***	**IC 95%**
	Mediana	**Mín**	**Máx**	**Mediana**	**Mín**	**Máx**		
TTR	68	6	1235	96	7	902	**<0,0001***	**(-24,701;-16,098)**
Vigília	77	9	1235	110	8	902	**<0,0001***	**(-31,21;-17,10)**
Sono N1	71	6	1025	90	11	463	**0,0003***	**(-19,00;-5,80)**
Sono N2	60	8	945	67	7	369	0,2499	(-3,80;15,40)
Sono N3	37	8	264	81	16	211	**0,0002***	**(-51,90;-19,00)**
Sono REM	60	8	431	69	8	680	0,1314	(-27,19;3,22)

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **máx** máximo; **mín** mínimo; **PSG** polissonografia; **TTR** tempo total de registro. Análise estatística não paramétrica pelo teste de Mann-Whitney. Fonte: autoria própria.

Em relação à posição corporal, as sequências motoras estudadas ocorreram predominantemente em posição supina e em decúbito lateral esquerdo, com diferenças significativas nas proporções de eventos HFT/ALMA quanto a todas as posições avaliadas, *p ≤ 0,001*, com destaque para a proporção de eventos em supino nas sequências HFT (77,3%) significativamente superior à das sequências ALMA (32,6%), *p<0,001*, intervalo de confiança de 95% (0,408037;0,485963), bem como para a proporção de eventos em decúbito esquerdo em HFT (9,1%), significativamente menor que em ALMA (41,9%), *p=0,000*, intervalo de confiança de 95% (-0,363397;-0,292603).

5 DISCUSSÃO

Eventos motores rítmicos relacionados ao sono, caracterizados por ativações musculares de curta duração e elevada frequência, habitualmente registrados durante a polissonografia nos membros inferiores, têm sido descritos na literatura de Medicina do Sono desde 1988 sob diferentes terminologias: Tremor Hipnagógico dos Pés, Movimentos Rítmicos dos Pés ao Adormecer, Ativação Muscular Alterna das Pernas e Movimentos das Pernas de Alta Frequência (BROUGHTON, 1988; WICHNIAK et al., 2001; CHERVIN; CONSENS; KUTLUAY, 2003; YANG; WINKELMAN, 2010; FRAUSCHER et al., 2014).

A figura que ilustra o trabalho pioneiro de Broughton (1988) sobre Tremor Hipnagógico dos Pés (HFT) exibe uma sequência de ativações musculares que se alternam entre ambas as pernas, o que poderia ser classificado como Ativação Muscular Alterna das Pernas (ALMA) segundo as normas atuais (BERRY et al., 2018). Frente a tal constatação, é possível supor que o sentido original do termo HFT fosse mais amplo e talvez fizesse referência às sequências motoras independentemente da alternância ou não das ativações musculares entre as pernas.

Wichniak e cols. (2001) descreveram sequências de atividade muscular rítmica ao adormecer e propuseram adoção da nomenclatura de Movimentos Rítmicos dos Pés ao adormecer (RFM) em substituição ao termo HFT. Argumentou-se que o termo RFM faria melhor referência às principais características dos eventos descritos: ritmicidade, ocorrência de movimentação dos pés e relação com o adormecer. Apesar de não fazer clara menção à alternância ou não entre os membros inferiores, as ilustrações da publicação de Wichniak e cols. (2001) exibem padrões motores tanto unilaterais, que seriam compatíveis com HFT, quanto alternantes, compatíveis com ALMA.

Chervin, Consens e Kutluay (2003) estudaram especificamente as sequências motoras rítmicas com padrão alternante e adotaram o termo Ativação Muscular Alterna das Pernas. Em seu estudo, foram citados movimentos rítmicos que ocorreram em apenas uma das pernas, possivelmente se tratando do padrão de HFT, sem maiores especificações pelos autores.

Yang e Winkelman (2010) observaram sequências motoras rítmicas de alta frequência relacionadas ao sono e adotaram o termo Movimentos das Pernas de Alta Frequência (HFLM), a ser aplicado a todos os padrões de sequências, unilaterais,

bilaterais alternantes, mistas ou bilaterais síncronas. Apesar da extrema semelhança de morfologia, frequência e relação com o sono entre HFLM e os eventos HFT, RFM e ALMA já descritos previamente, os autores argumentaram que HFLM seriam eventos distintos; a não ser pelo reconhecimento de eventos bilaterais síncronos ou mistos, os demais exemplos ilustrados nesse trabalho atenderiam todos os critérios para classificação como HFT e/ou ALMA.

Por fim, Frauscher e cols. (2014), realizaram um estudo quantitativo sobre eventos motores durante o sono em indivíduos adultos saudáveis e pesquisaram sequências motoras de acordo com os critérios para HFLM segundo Yang e Winkelman (2010), mas não consideraram o termo HFLM como uma categoria distinta, mas sim uma classificação sobreponível aos termos HFT ou ALMA.

Apesar das semelhanças e controvérsias nos estudos originais sobre o tema, ambos os termos HFT e ALMA foram incorporados na II Classificação Internacional dos Transtornos do Sono (*AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE*, 2005) e também no primeiro Manual da Academia Americana de Medicina do Sono para Estadiamento do Sono e Eventos Associados publicado em 2007; os critérios de estadiamento para HFT e ALMA permanecem sem alterações nas sucessivas atualizações deste manual nos últimos anos (IBER et al., 2007; BERRY et al., 2018).

Os poucos estudos disponíveis sobre o tema, apesar de algumas contradições e limitações, representam o embasamento para os critérios de estadiamento de HFT/ALMA em vigência atualmente; uma característica relevante e comum a todos esses estudos é que as amostras estudadas foram formadas por adultos e idosos, com média de idade na quarta ou quinta década de vida. As únicas exceções, dentre todos os estudos publicados, foram dois indivíduos com idades abaixo dos 25 anos, especificamente com 12 e 14 anos. De acordo com o conhecimento do autor, não existem relatos ou séries de casos de HFT/ALMA ou de eventos equivalentes como RFM/HFLM na população pediátrica até o momento.

Quanto a terminologia, em contraponto aos proponentes originais Yang e Winkelman (2010), mas em acordo com interpretação de Frauscher e cols. (2014) e Bergmann e cols. (2019), consideramos que o termo HFLM abrange ambas as categorias HFT e ALMA, de forma semelhante ao sentido original do termo HFT e do termo RFM em desuso.

No presente estudo, justificamos a adoção de uma amostra da população pediátrica, em razão da existência de especificidades maturacionais e neurobiológicas

que possivelmente poderiam implicar em necessidade de adequação dos critérios de estadiamento de HFT/ALMA na infância, de forma a contribuir na resolução desta lacuna na literatura científica sobre o tema.

O presente estudo demonstrou que sequências HFT/ALMA ocorreram de forma relativamente comum na amostra pediátrica, esta oriunda da casuística habitual de um laboratório de polissonografia, sendo prevalência amostral de 14,8% para quaisquer eventos HFT/ALMA, 13,1% para ALMA, e 10,7% para HFT isoladamente. A prevalência amostral identificada foi maior que as descritas nos estudos de Wichniak e cols. (2001), Chervin, Consens e Kutluay (2003), e Yang e Winkelman (2010), as quais foram de 7,5%, 1,1% e 7,6% respectivamente. Apenas o estudo de Frauscher e cols. (2014) em indivíduos saudáveis adultos, identificou prevalência de 33%, superior à identificada no presente trabalho; nesse estudo não houve discriminação quanto às frequências dos subtipos de eventos ALMA/HFT separadamente.

O paciente mais novo com HFT/ALMA no presente estudo apresentava a idade de apenas 2 anos no momento da realização da polissonografia. É possível que sequências ALMA/HFT possam ocorrer em crianças ainda mais jovens, caso uma amostra maior de indivíduos mais jovens possa ser examinada.

O achado de HFT/ALMA de forma relativamente comum na faixa etária pediátrica contrasta com a idade média por volta da quarta ou quinta década de vida encontrada nos demais estudos sobre o tema.

Apenas dois dos estudos publicados sobre HFT/ALMA contaram com grupos comparação. No estudo de Chervin, Consens e Kutluay (2003), a única análise realizada em relação ao grupo comparação, formado pelos 10 primeiros indivíduos admitidos para realização de polissonografia em cada mês, por 10 meses consecutivos, foi quanto ao uso de antidepressivos.

O estudo de Yang e Winkelman (2010) foi o único a realizar a análise dos dados clínico-demográficos e polissonográficos em relação ao grupo comparação, sendo este pareado por sexo e idade na proporção 1:1, constituído pelos primeiros quatro indivíduos admitidos no início de cada mês, e a única diferença significativa encontrada foi a maior frequência (40,5%) de Síndrome das Pernas Inquietas/doença de Willis-Ekbom (SPI/DWE), no grupo HFLM em relação ao grupo comparação (16,2%).

Nosso estudo, ao incluir um grupo comparação pareado por sexo e idade, com análise de parâmetros tanto clínico-demográficos, quanto polissonográficos

gerais, contribuiu com dados adicionais para o estudo do significado dos eventos motores HFT/ALMA.

5.1 Características clínico-demográficas

A amostra estudada no presente estudo foi constituída pela casuística habitual de crianças admitidas sequencialmente no laboratório de polissonografia, com forte representação dos Transtornos Respiratórios do Sono. Com exceção do estudo em adultos hígidos de Frauscher e cols. (2014), todos os demais relatos e séries de caso em HFT/ALMA foram realizados em casuísticas habituais de laboratórios de polissonografia, com representação majoritária dos Trantornos Respiratórios do Sono.

No presente trabalho, as elevadas prevalências de rinite alérgica (61,1%), sobrepeso (11,1%) e obesidade (38,9%) no grupo HFT/ALMA poderiam ser explicadas pelo fato que 88,9% das PSGs foram indicadas em virtude de AOS, cujo diagnóstico foi confirmado em 77,8% das crianças.

O diagnóstico de AOS foi observado em 78,6% dos indivíduos no estudo de Wichniak e cols. (2001), 81,3% no de Chervin, Consens e Kutluay (2003) e em 62,2% no estudo de Yang e Winkelman (2010). A prevalência de HFT/ALMA/HFLM (33%) foi ainda maior no estudo com população hígida e isenta de AOS de Frauscher e cols. (2014).

Outro achado relevante foi a documentação de que as sequências HFT/ALMA raramente ocorreram em proximidade aos eventos respiratórios neste estudo, de forma semelhante ao que foi observado por Wichniak e cols. (2001) e Chervin, Consens e Kutluay (2003). O presente estudo também observou a baixa associação temporal entre as sequências HFT/ALMA e os eventos respiratórios do sono. Frente a tais achados, seria possível questionar se a instabilidade geral do sono resultante do conjunto de eventos respiratórios poderia ter contribuído para a expressão de HFT/ALMA no presente estudo.

No presente estudo, a análise das variáveis clínico-demográficas em relação ao grupo comparação revelou diferença estatisticamente significativa apenas para o uso de qualquer medicação com efeito monoaminérgico, que foi maior tanto na análise do grupo HFT/ALMA combinado, quanto na análise dos subgrupos HFT e ALMA.

O indivíduo 5 do presente estudo apresentou o maior número de sequências registradas, 106 ao total, sendo 86 sequências ALMA, 14 HFT e 6 mistas HFT/ALMA.

Na consulta imediatamente anterior à realização da polissonografia estudada, houve aumento na dose de fluoxetina usada para tratamento de transtorno do humor, de 20 para 40 mg ao dia. Chervin, Consens e Kutluay (2003) observaram o uso de antidepressivos em 75% da amostra com ALMA e em 22% no grupo comparação, e especularam se o aumento da transmissão serotoninérgica descendente poderia influenciar geradores de padrão central medulares na expressão de ALMA.

No estudo e Yang e Winkelman (2010), 32,4% dos indivíduos estavam em uso de antidepressivos, o que foi registrado em apenas um indivíduo no estudo de Wichniak e cols. (2001). Os estudos de Broughton (1988) e Berry (2007) não fizeram menção quanto ao uso de antidepressivos. Nos estudos de Cosentino e cols. (2006), Frauscher e cols. (2014) e Bergmann e cols. (2019) não foi registrado uso de quaisquer antidepressivos.

Nos estudos prévios em HFT/ALMA não foi feita análise por categorização de medicamentos com efeito monoaminérgico, como a realizada em nosso estudo. Nossos achados poderiam corresponder a uma possível influência farmacológica sobre geradores de padrão central, induzindo ou facilitando a expressão de padrões motores HFT/ALMA.

Uma contribuição adicional do presente estudo é o achado de que talvez medicamentos com ação beta-agonista frequentemente usados por crianças com asma, como salbutamol ou salmeterol, talvez contribuam para a liberação dos geradores de padrão central medulares na população pediátrica.

A frequência de pacientes com epilepsia (22,2%), ou em uso de anticonvulsivantes (27,8%), foi considerável no grupo com HFT/ALMA. Entretanto, não houve diferença significativa na comparação destes parâmetros em relação ao grupo comparação e não foi observada relação dos eventos HFT/ALMA com atividade interictal ou ictal à análise dos canais de eletroencefalograma. Epilepsia foi observada em 7,1% dos pacientes com RFM no estudo de Wichniak e cols. (2001). No estudo de Chervin, Consens e Kutluay (2003), apesar de não ter sido citada diretamente a prevalência amostral de epilepsia, apenas um indivíduo (6,3%) fazia uso de anticonvulsivantes (associação de fenobarbital e fenitoína). No estudo de Yang e Winkelman (2010) não houve menção quanto à frequência de epilepsia, sendo citado o uso de anticonvulsivantes por 10,8% do grupo de pacientes com HFLM, frente a 2,7% no grupo comparação, mas sem significância estatística, $p = 0,1647$.

A maior representação de crianças com epilepsia no presente estudo possivelmente ocorreu em razão de o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Univerisade de São Paulo de Ribeirão Preto ser um serviço de referência para a investigação e tratamento das epilepsias.

Em relação aos dados clínicos, uma limitação do presente estudo foi ausência dos dados referentes a prevalência da síndrome das Pernas Inquietas/doença de Willis-Ekbom (SPI/DWE).

SPI/DWE foi observada em 21,4% dos indivíduos com RFM no estudo de Wichniak e cols. (2001), e em 25% dos indivíduos com ALMA no estudo de Chervin, Consens e Kutluay (2003). No estudo de Yang e Winkelman (2010), 40,5% do indivíduos com HFLM tiveram diagnóstico de SPI/DWE através de aplicação de questionário, sendo o *Odds Ratio* para SPI de 3,52, $p<0,05$. Já nos estudos de Broughton (1988), Cosentino e cols. (2006), Berry (2007), Frauscher e cols. (2014) e Bergmann e cols. (2019), os indivíduos não apresentaram sintomas de SPI/DWE.

5.2 Parâmetros polissonográficos gerais

A análise realizada no presente trabalho foi baseada na comparação dos parâmetros polissonográficos entre os indivíduos HFT/ALMA e o grupo comparação, avaliação da associação temporal entre as sequências HFT/ALMA e eventos gerais do sono, além do estudo da correlação dos índices das sequências HFT e ALMA, estratificados por estágios do registro polissonográfico e os parâmetros polissonográficos gerais.

O único outro trabalho a realizar análise dos parâmetros polissonográficos em relação a um grupo comparação foi o estudo Yang e Winkelman (2010). Ressalta-se que tal estudo abordou os eventos motores estudados sob a terminologia HFLM, ou seja, não houve distinção se os eventos foram unilaterais (com padrão HFT), ou alternantes (com padrão ALMA), resultando em limitações para a comparação em relação à análise realizada em nosso estudo.

Não foi possível comparar os dados obtidos referentes à análise de correlação dos índices de HFT/ALMA com dados da literatura, uma vez que análise semelhante não foi realizada em outros estudos sobre o tema até o presente momento.

5.2.1 Arquitetura e continuidade do sono

O estudo dos parâmetros polissonográficos gerais revelou aumento do teor de sono superficial N1 na análise combinada do grupo HFT/ALMA em relação ao grupo comparação. Não houve diferenças significativas na subanálise do grupo ALMA isoladamente. Na subanálise do grupo HFT isoladamente, o número de microdespertares, índice de microdespertares e o teor de sono fase N1 foram maiores no grupo HFT, sem diferenças quanto aos demais parâmetros estudados.

O estudo sobre HFLM de Yang e Winkelman (2010), a despeito da tendência a uma menor latência ao sono (*p=0,0534*), não encontrou diferenças estatisticamente significativas quanto à distribuição dos estágios do sono, índice de distúrbios respiratórios, índice de microdespertares ou o índice de Movimentos Periódicos dos Membros.

A constatação da associação da fase A3 do Padrão Alternante Cíclico (do Inglês, CAP: *"Cyclic Alternating Pattern"*) permitiram que Cosentino e cols. (2006) sugerissem que ALMA poderia ser considerada como um fenômeno adicional relacionado com a instabilidade do sono NREM. Os achados do presente estudo de aumento do teor de sono superficial no grupo combinado HFT/ALMA e no subgrupo HFT, bem como aumento do número e do índice de microdespertares no subgrupo HFT, suscitam o questionamento se os padrões HFT/ALMA poderiam resultar em fragmentação do sono, ou se corresponderiam expressão da fragmentação e instabilidade do sono desencadeada por outros processos fisiopatológicos.

Em relação aos microdespertares, as sequências ALMA ocorreram de forma balanceada tanto os precedendo (38,3), quanto os sucedendo (31,5%) ou sem relação com os mesmos (30,2%); as sequências HFT apresentaram discreto predomínio de ocorrência após os microdespertares (52,7%), com 20,0% de suas sequências os antecedendo, além de 27,3% ocorrendo em sono estável sem qualquer relação com os microdespertares. Broughton (1988) obvervou a recorrência de HFT ao longo da noite durante despertares parciais ou completos. Wichniak e cols. (2001) relatou que a maioria das sequências RFM identificadas ocorreu após microdespertares de sono NREM superficial. Em 25% das indivíduos com ALMA descritos por Chervin, Consens e Kutluay (2003) não houve qualquer relação das sequências observadas com microdespertares; em 43,7% dos casos as sequências ALMA consistentemente sucederam os microdespertares, em 18,8% dos indíviduos as séries antecederam os

microdespertares, e em 12,5% dos casos ocorreram tanto os antecedendo quanto os sucedendo. No caso relatado por Cosentino e cols. (2006) as sequências ALMA ocorreram habitualmente durante um microdespertar; em sono REM, foram registradas exclusivamente em associação com microdespertares. Yang e Winkelman (2010) relataram que, das sequências HFLM identificadas, 28,0% ocorreram independentemente dos microdespertares, 24,4% ocorreram durante os mesmos e 47,6% se iniciaram imediatamente antes dos microdespertares (com intervalo <2 seg.). Bergmann e cols. (2019) registraram eventos HFT/ALMA/HFLM sutis, não acompanhados por microdespertares ou taquicardia.

Os achados do presente estudo quanto a relação das sequências HFT/ALMA com os microdespertares/despertares foram semelhantes aos achados de Chervin, Consens e Kutluay (2003) e Yang e Winkelman (2010).

A proporção de aproximadamente 30% de sequências HFT/ALMA em sono ocorrendo independentemente de microdespertares é considerável. É possível que parte das sequências HFT/ALMA sejam a expressão de processos neurobiológicos com intensidade inferior à necessária para o desencadeamento de microdespertares ou despertares.

Os índices de ALMA em sono N1 apresentaram correlação positiva com o Tempo Total de Sono (TTS) e os índices de ALMA em sono total mostraram correlação negativa com a latência ao sono REM. Os índices HFT em sono N1 apresentaram correlação negativa com o teor de sono REM. Se as sequências ALMA estiverem associadas a fragmentação e instabilidade do sono, o aumento do TTS e redução da latência ao REM poderiam representar os efeitos da pressão de sono acumulada decorrente de tal processo. 0

Em sono N2, os índices de ALMA tiveram correlação positiva com número de microdespertares (MCD), Índice de Microdespertares (MCDi) e correlação negativa com o teor de sono N2. Os achados dos índices ALMA em sono N2 sugerem que talvez este estágio do sono seja mais vulnerável às possíveis consequências negativas das sequências ALMA, com maiores índices de sequências resultando em fragmentação e redução deste subestágio do sono.

Em sono N3, os índices de ALMA mostraram correlação positiva com a latência a sono e os índices HFT apresentaram correlação positiva com a latência ao sono REM. Sequências HFT ou ALMA em sono N3 são pouco comuns e sua correlação com parâmetros de latências ao ínicio do sono e ao sono REM suscita o

questionamento se sua ocorrência poderia representar a expressão de intensidade de processsos neurobiológico de regulação geral do sono.

Quanto aos índices HFT em sono REM, houve correlação positiva com número de despertares e com o teor de sono REM, com tendência de correlação positiva com o índice de despertares, além de correlação negativa com a latência ao sono REM. Os achados referentes aos despertares reforçam a possibilidade de efeito de fragmentação do sono com vulnerabilidade estágio-específica das sequências HFT, de forma que o aumento do teor de sono REM poderia representar um efeito compensatório de recuperação secundário.

5.2.2 Eventos respiratórios

Em relação aos eventos respiratórios, 91,6% das sequências ALMA e 80,7% das sequências HFT ocorreram sem qualquer relação temporal com as hipopneias, apneias ou RERAs. Este resultado do presente estudo é intrigante, ao considerarmos que a amostra estudada corresponde predominantemente a indivíduos com AOS. De forma semelhante, Wichniak e cols. (2001) relatou que os eventos RFM não ocorreram em associação com roncos, apneias, hipopneias ou hipóxia. O caso relatado por Cosentino e cols. (2006) não teve diagnóstico de AOS. Yang e Winkelman (2010) ressaltou que os microdespertares aos quais os eventos HFLM estiveram relacionados raramente foram associados com eventos respiratórios, a despeito do Índice de Distúrbio Respiratório (IDR) médio da amostra estudada ser de 18,8/h. Os eventos do estudo de Frauscher e cols. (2014) ocorreram em indivíduos hígidos e livres de AOS.

Sendo os eventos HFT/ALMA frequentemente relacionados aos microdespertares, sua baixa associação com os microdespertares decorrentes dos eventos respiratórios observada no presente estudo, em concordância com achados semelhantes da literatura, permenece sem explicação. Uma possibilidade é a de que particularidades neurobiológicas específicas dos eventos respiratórios, em termos qualitativos e/ou quantitativos, resultem em microdespertares paralelamente à inibição e/ou não liberação dos padrões motores dos geradores centrais medulares responsáveis pela gênese das sequências HFT/ALMA.

Em sono N2, os índices de ALMA apresentaram correlação positiva com o IDR, Índice de Apneias+Hipopneias (IAH) e de Apneias Obstrutivas+Hipopneias

(IAoH); os índices de HFT apresentaram tendência de correlação positiva com o IDR e o IAoH. Não houve correlação significativa na análise quanto aos parâmetros respiratórios nos demais estágios da PSG.

O conjunto dos achados acima sugerem que, apesar de os eventos respiratórios não mostrarem associação temporal imediata com as sequências HFT/ALMA, a instabilidade geral do sono decorrente das apneias e hipopneias poderia influenciar a expressão de HFT e ALMA, particularmente em sono N2.

5.2.3 Frequência cardíaca/flutuações autonômicas

Nosso estudo documentou flutuações de frequência cardíaca ocorrendo em associação com as sequências HFT/ALMA, independentemente da ocorrência de microdespertares, eventos respiratórios ou quaisquer outros eventos relacionados ao sono. De forma semelhante, Yang e Winkelman (2010) observaram sequências HFLM associadas a acelerações da frequência cardíaca durante o sono, mesmo na ausência de microdespertares. Cosentino e cols. (2006) observaram que as sequências ALMA foram precedidas em até 10 segundos por aumento importante da frequência cardíaca.

Em analogia aos estudos que tratam das possíveis repercussões cardiovasculares da ativação autonômica associada aos Movimentos Periódicos dos Membros (LAVOIE et al., 2004; ROCHE et al., 2005; PENNESTRI et al., 2007, 2013), a relação das sequências HFT/ALMA com ativação autonômica/flutuações de frequência cardíaca suscita a consideração da possibilidade de consequências clínicas cardiovasculares, particularmente no subgrupo de indivíduos com sequências excessivas e/ou prolongadas.

5.2.4 Parâmetros motores

Não observamos relação temporal entre as sequências HFT/ALMA e os Movimentos Periódicos dos Membros (PLMs) no presente estudo, de forma semelhante ao que foi descrito por Wichniak e cols. (2001), Chervin, Consens e Kutluay (2003) e Cosentino e cols. (2006). Os demais autores, Broughton (1988), Berry (2007), Yang e Winkelman (2010), Frauscher e cols. (2014) e Bergmann e cols.

(2019) não especificaram a relação temporal entre as sequências descritas e os PLMs em suas publicações.

No estudo de Chervin, Consens e Kutluay (2003), foram observadas algumas sequências ALMA com duração de 5 a 10 segundos, recorrendo de forma periódica a intervalos de 20 a 30 segundos, de forma semelhante ao que pode ser observado nas sequências de PLMs. No presente estudo, não notamos a ocorrência de padrão semelhante.

As medianas de PLMi no grupo ALMA de 1,15 (0-9,8) e no grupo HFT de 1,1 (0-9,8) encontradas no presente estudo contrastam com os valores mais elevados descritas nos estudos de Chervin, Consens e Kutluay (2003), Berry (2007), Yang e Winkelman (2010), Frauscher e cols. (2014) e Bergmann e cols. (2019). Provavelmente, tal diferença pode ser explicada, ao menos em parte, pelo aumento da prevalência dos PLMs com o aumento da idade (LEARY et al., 2018), uma vez que os demais estudos em HFT/ALMA foram baseados em amostras constituídas por adultos e idosos.

Chervin, Consens e Kutluay (2003) documentaram índice de PLM maior ou igual a 5 em 63% do grupo ALMA, em contraste com a taxa de 24% em uma amostra geral de polissonografias realizadas no mesmo laboratório de sono. Yang e Winkelman (2010) observaram maiores índices de PLM no grupo HFLM, mas não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo comparação.

No presente estudo, houve correlação negativa entre os índices de ALMA em sono N1 e sono total com o PLMi e PLMi relacionado a microdespertares. Já os índices de HFT em sono N1 e sono total apresentaram correlação negativa apenas com o PLMi. Tais achados foram inesperados, considerando as sugestões da existência de uma possível associação entre HFT/ALMA e PLM (WICHNIAK et al., 2001; YANG; WINKELMAN, 2010). Tais achados sugerem que, na população pediátrica, HFT/ALMA e PLM seriam fenômentos distintos e com possível interação negativa entre ambos.

A análise referente ao teor de sono REM sem atonia não revelou diferenças significativas entre os grupos HFT/ALMA e os grupos comparação. Houve tendência a correlação positiva entre os índices de HFT em sono REM e o percentual de sono REM sem atonia. A variável REM sem atonia não foi avaliada nos demais estudos sobre HFT/ALMA publicados até o momento. É necessária a avaliação de amostra

maior de indivíduos em estudos futuros para a definição quanto a possível correlação do sono REM sem atonia com o índice de HFT.

5.2.5 Posição de decúbito e distribuição corporal de HFT/ALMA

No presente estudo, houve diferenças significativas entre as proporções de eventos HFT/ALMA segundo todas as quatro posições de decúbito avaliadas, com destaque para a maior frequência de eventos em supino em HFT (77,3%) e maior frequência de ALMA (67,4%) na soma das demais posições (decúbitos laterais e prono). Os demais estudos publicados sobre HFT/ALMA/RFM/HFLM não fizeram análise da distribuição dos eventos segundo a posição corporal. Considerando as influências das aferências gravitacionais e proprioceptivas sobre a complexa rede neural de controle motor (BROOKS, 1983; SHADMEHR, 2017; MULLICK et al., 2018), é possível que a expressão de HFT/ALMA seja um fenômeno influenciado pela posição corporal do indivíduo. Os achados do presente estudo, portanto, sugerem que a posição corporal possivelmente é uma variável relevante a ser considerada em estudos sobre o tema HFT/ALMA.

Em relação à distribuição corporal, o presente estudo não pôde pesquisar atividade muscular em outros segmentos corporais pois não houve aplicação de eletrodos de eletromiograma nos membros superiores ou tronco. Wichniak e cols. (2001) documentaram padrão alternante de ativação do músculo tibial anterior/gastrocnêmio durante a sequência RFM em um indivíduo. No estudo de Chervin, Consens e Kutluay (2003) foi registrado padrão de ativação muscular alternante nos membros superiores, com semelhança à atividade ALMA ocorrendo simultaneamente nos membros inferiores. Yang e Winkelman (2010) registraram que houve limitação no estudo sobre a distribuição corporal, pois os eletrodos de eletromiograma foram aplicados apenas nos membros inferiores.

5.2.6 Análise do vídeo sincronizado

Movimentação alternante em flexão e extensão dos pés durante sequências ALMA foi documentada por vídeo em dois indivíduos no presente estudo. Movimentação visível durante as sequências HFT/ALMA também foi relatada por Broughton (1988), Wichniak e cols. (2001) e Bergmann e cols. (2019). Entretanto, pela

grande variabilidade na voltagem dos surtos musculares individuais registrados, com alguns surtos com amplitude próxima de 10 microvolts, acreditamos que em muitas sequências, movimentação visível dos membros inferiores possa não ocorrer, o que possivelmente não reduziria o significado neurobiológico dessas sequências HFT/ALMA registradas.

5.3 Parâmetros polissonográficos específicos das sequências HFT/ALMA

5.3.1 Frequência das sequências

Além da alternância ou não da ativação muscular entre as pernas, o critério de frequência representa o outro parâmetro diagnóstico fundamental que diferencia HFT de ALMA segundo o manual mais recente da AASM - Academia Americana de Medicina do Sono (BERRY et al., 2018), de forma que ALMA pode variar de 0,5 a 3,0Hz, e HFT de 0,3 a 4,0 Hz.

Os parâmetros de mediana e intervalo de variação quanto a frequência das sequências ALMA e HFT no presente estudo foram de 2 Hz (0,39-5,36 Hz), e 1,38 Hz (0,41-4,38 Hz), respectivamente. Os critérios de estadiamento do manual a AASM seriam, portanto, inadequados para a detecção da totalidade de eventos HFT/ALMA nesta amostra de população pediátrica.

A mediana de frequência das sequências ALMA encontrada (2,0 Hz) foi semelhante à mediana de 2,1 Hz reportada no estudo de Frauscher e cols. (2014), ressaltando-se que a mediana apresentada nesse estudo se referiu à totalidade de eventos HFLM, sem individualização dos subtipos HFT e ALMA.

As frequências máximas das sequências ALMA (5,4 Hz) e HFT (4,4 Hz) encontradas no presente estudo foram maiores que as frequências máximas de 1,5Hz relatada por Broughton (1988), 3,3 Hz segundo Wichniak e cols. (2001), 3,0 Hz no estudo de Chervin, Consens e Kutluay (2003), 3,7 Hz no estudo de Yang e Winkelman (2010) e de 4,0 Hz no trabalho de Frauscher e cols. (2014).

As frequências das sequências ALMA foram significativamente maiores que as das sequências HFTem todos os estágios de registro, exceto em vigília e sono REM. Tal achado foi discordante em relação aos critérios do manual da AASM, no qual o limite superior de frequência para HFT (4 Hz) é maior que o limite superior das

sequências ALMA (3Hz). Não houve análise estatística comparando sequências ALMA e HFT nos demais estudos prévios.

As sequências ALMA registradas apresentaram tendência a aumento da frequência na progressão de vigília para sono N3 (1,1 > 1,8 > 2,2 > 3,3 Hz), com valores intermediários em sono REM (2,0 Hz). Tal comportamento não foi observado em relação às sequências HFT, que mantiveram as medianas de frequência na faixa de 1,0 a 1,5 Hz em todos os estágios de registro.

Os achados do presente estudo sugerem que o parâmetro de frequência das sequências HFT/ALMA apresentam especificidades para a população pediátrica em comparação aos parâmetros de estadiamento vigentes, os quais derivam de estudos com população adulta.

5.3.2 Duração das sequências

No presente estudo, a mediana de duração das sequências ALMA foi de 6,1 seg (1,1-101 seg) e a das sequências HFT foi 5 seg (1,4-34,3 seg). A maioria das sequências no estudo de Wichniak e cols. (2001) teve duração de 10 a 15 seg, chegando até 1-2 min. No estudo de Chervin, Consens e Kutluay (2003) a duração variou de 1,4 a 22 seg. No de Cosentino e cols. (2006), variou de 7,0 a 18,5 seg. Os achados de Yang e Winkelman (2010) revelaram duração média de 17,6 seg (1,5 seg-6,1 min). Por fim, Frauscher e cols. (2014) relataram mediana de duração das sequências de 3,4 seg (1,4-17,5 seg). A duração mínima foi encontrada em nosso estudo foi menor que as durações mínimas descritas nos demais estudos; a duração máxima também foi superior em relação às descrições prévias, exceto quanto ao trabalho de Yang e Winkelman (2010).

A mediana de duração das sequências encontrada no presente estudo se mostrou superior à encontrada no estudo com indivíduos hígidos de Frauscher e cols. (2014). Esta observação levanta o questionamento se a duração excessiva das sequências HFT/ALMA poderia ser uma das consequências do sono acometido por variados distúrbios do sono.

As sequências ALMA registradas apresentaram tendência à redução da duração na progressão de vigília para sono N3 (vigília 9,7s > N1 7,9s > N2 3,9s > N3 2,0s), com valores em sono REM semelhantes ao da vigília (8,6s). Tal comportamento não foi observado em relação às sequências HFT. Os achados de redução

progressiva da duração das sequências ALMA na progressão do sono fase N1 até N3 no estudo de Cosentino e cols. (2006) foram semelhantes aos achados do presente estudo, com a exceção de que tais autores reportaram duração das sequências em sono REM ainda menores.

Em nosso estudo, as sequências ALMA apresentaram duração significativamente maior em relação às sequências HFT na análise em vigília, sem diferenças significativas nos demais estágios. Não houve análise estatística comparando a duração das sequências ALMA e HFT nos outros estudos já publicados sobre o tema.

A variação gradual dos parâmetros ALMA segundo os estágios do sono poderia implicar tais sequências como expressão dos processos neurobiológicos centrais do sono.

5.3.3 Quantidade de sequências

No presente estudo, os achados de mediana da quantidade de sequências ALMA por indivíduo de 3 (1-86) e HFT de 3 (1-45). Do grupo HFT/ALMA, apenas cinco crianças apresentaram quantidade superior a cinco sequências ALMA e apenas três apresentaram mais do que cinco sequências HFT. Ou seja, nas crianças com HFT/ALMA, o cenário mais comum seria a presença de sequências isoladas ou em pequena quantidade.

De forma semelhante aos achados do presente estudo, Wichniak e cols. (2001) observaram o predomínio de sequências únicas no registro polissonográfico, com achados semelhantes no estudo de Frauscher e cols. (2014), que revelou mediana de 2 eventos por exame, variando de uma a 24 sequências por indivíduo, sendo o percentil 90 de 4 sequências por indivíduo.

Em contraste aos achados do presente estudo, Chervin, Consens e Kutluay (2003) relataram sequências ALMA geralmente registradas várias vezes em cada polissonografia, variando de 1 a 40 eventos por exame, com média de 13 e desvio padrão de 12 séries motoras. Yang e Winkelman (2010) observaram a ocorrência de 2 a 111 sequências por indivíduo, com média 26,5 e desvio padrão de 30,5 eventos.

O caso relatado por Cosentino e cols. (2006) apresentou 82 sequências ALMA na avaliação inicial, evoluindo com redução para 23 eventos após o tratamento com

pramipexol. A quantidade total de sequências observadas não foi relatada nos estudos de Broughton (1988), Berry (2007) e Bergmann e cols. (2019).

A criança do nosso estudo com a maior quantidade de eventos motores apresentou 86 sequências ALMA, 14 sequências HFT e 6 sequências mistas HFT/ALMA. No caso relatado por Cosentino e cols. (2006), quantidade semelhante de sequências ALMA esteve associado à ocorrência de sonolência diurna excessiva, com resposta clínica e polissonográfica após terapia dopominérgica com pramipexol, sendo este o único caso de intervenção terapêutica em ALMA já descrito na literatura.

Não foi realizada intervenção específica para o tratamento das sequências HFT/ALMA na paciente com 106 sequências reportada no presente estudo, como ocorreu no relato de caso de Cosentino e cols. (2006).

Nossos achados, em conjunto com os dados da literatura sobre a quantidade de sequências HFT/ALMA por indivíduo, permitiriam inferir que o achado de um ou poucos eventos por exame poderia ocorrer como expressão da flutuação esperada para o sono normal; quantidade excessiva, porém, seria achado suspeito com possibilidade de repercussões clínicas e eventualmente passível de tratamento farmacológico.

5.3.4 Distribuição por estágios/terços/metades do registro

No presente estudo, sequências ALMA e HFT foram registradas em todos os estágios da polissonografia.

Apenas 13,4% das sequências ALMA ocorreram em vigília; das sequências em sono, houve equivalência entre a ocorrência em sono N1 (34,3%) e sono N2 (37,8%), com 2,9% ocorrendo em N3 e 11,6% em REM. Maior proporção de sequências HFT ocorreram em vigília (37,5%) quando comparadas com as sequências ALMA (13,4%); 29,5% das sequências HFT ocorreram em sono N1, 15,9% em sono N2, 5,7% em sono N3 e 11,4% em sono REM.

No trabalho pioneiro de Broughton (1988) as sequências HFT ocorreram em vigília pré-sono e sono N1, com redução em sono N2, e foram ausentes em sono N3 e REM. No trabalho de Wichniak e cols. (2001), a maioria das sequências RFM ocorreu em vigília pré-sono, as quais foram registradas em 94,4% dos indivíduos; em 67,9% dos casos houve persistência em sono fases N1/N2 e 14,3% dos indivíduos apresentaram sequências RFM após microdespertares de sono REM, sem registro de

quaisquer sequências em sono N3. No estudo de Chervin, Consens e Kutluay (2003), sequências ALMA foram registradas em todos os estágios do sono, sem menção de ocorrência em vigília pré-sono. Cosentino e cols. (2006) não relataram eventos em vigília pré-sono; anteriormente ao tratatamento com pramipexol, sequências ALMA ocorreram em todos os estágios do sono (N1 29,3%, N2 63,4%, N3 1,2% e REM 6,1%), com mudança da distribuição após o tratamento (N1 4,3%, N2 91,3%, N3 0%, REM 4,3%). No estudo de Yang e Winkelman (2010), 64,3% das sequências ocorreram em vigília, 16% em sono N1, 16,1% em sono N2, 0,2% em sono N3 e 3,4% em REM. Na recente publicação de Bergmann e cols. (2019), sequências HFT e ALMA forma registradas em vigília e sono fases N1e N2. Não houve detalhamento da distribuição dos eventos quanto aos estágios do sono nos trabalhos publicados por Berry (2007) e Frauscher e cols. (2014).

Os achados do presente trabalho diferem dos resultados de Wichniak e cols. (2001) e Yang e Winkelman (2010), pois documentamos o claro predomínio das sequências HFT/ALMA em sono, particularmente na categoria ALMA. A identificação de sequências ALMA em vigília pré-sono em nosso estudo contrastam com a ausência do relato de achado semelhante nos estudos sobre ALMA de Chervin, Consens e Kutluay (2003) e Cosentino e cols. (2006).

O registro de sequências em sono N3, como no presente estudo, somente ocorreu nos estudos de Chervin, Consens e Kutluay (2003), Cosentino e cols. (2006), Yang e Winkelman (2010), que trataram sobre ALMA e HFLM; o nosso estudo foi, portanto, o único a relatar a ocorrência de HFT em sono N3. A documentação de sequências HFT em sono estável em nosso estudo sugere que o termo tremor hipnagógico não seria totalmente adequado para designá-las. Assim como no estudo de Chervin, Consens e Kutluay (2003), observamos algumas sequências em sono REM constituídas por surtos musculares mais rápidos e irregulares.

A identificação de eventos em vigília pré-sono, 13,4% em ALMA, 37,5% em HFT, levanta o questionamento sobre a consciência e potencial de controle voluntário/supressibilidade de tais eventos. Um dos pacientes do trabalho original sobre HFT de Broughton (1988) relatou percepção da movimentação involuntária das pernas. De forma semelhante, seis indivíduos (21,4%) da série de Wichniak e cols. (2001) relataram perceber a movimentação das pernas antes de adormecer, sendo que um dos mesmos, cujo contexto envolvia queixas de insônia, relatou movimentação voluntária das pernas para obter relaxamento antes de dormir; todos

os pacientes que percebiam a movimentação relataram ter capacidade de suprimi-la voluntariamente.

No presente estudo, em razão do seu desenho, não houve análise dos parâmetros de percepção da movimentação e capacidade de supressibilidade no estágio de vigília.

Em relação aos terços de registro, houve aumento da proporção de ALMA na progressão do primeiro (18,0%) ao segundo (27,3%), até o terceiro terço da polissonografia (54,7%); 69,2% das sequências ALMA ocorreram na segunda metade do exame. Quanto aos eventos HFT, houve predomínio no segundo terço (45,5%), com proporções semelhantes entre o primeiro (29,5%) e terceiro terços polissonográficos (25,0%); 56,8% das sequências HFT ocorreram na primeira metade da polissonografia. Apenas Yang e Winkelman (2010) descreveram a distribuição dos eventos por terços do registro e reportaram a ocorrência de 35,3% no primeiro, 27,9% no segundo e 36,7% no terceiro terço, os quais foram significativamente menos comuns no segundo terço, $p < 0,05$. O tratamento das sequências motoras sob a categoria única HFLM por Yang e Winkelman (2010) limita a comparação com os dados encontrados em nosso estudo. É possível que especificidades da neurobiologia do sono da população pediátrica resultem na distribuição de eventos de forma distinta ao observado no sono de adultos. O maior teor de sono N3 no primeiro terço/primeira metade da noite poderia acentuar a distribuição diferencial dos eventos HFT/ALMA em crianças, considerando a baixa probabilidade da ocorrência de tais sequências no sono de ondas lentas. Nenhum outro estudo discriminou a distribuição das sequências segundo as metades do registro polissonográfico; a análise do hipnograma do estudo de Cosentino e cols. (2006), no entanto, permite inferir que houve predomínio das sequências ALMA na segunda metade do registro, de forma semelhante aos achados do nosso estudo.

As diferenças observadas nas distribuições das sequências HFT/ALMA por estágios, terços e metades da polissonografia também favoreceriam a argumentação pela individualização de ambos os eventos, em contraponto à unificação sob um termo comum como HFLM ou RFM.

5.3.5 Índices de sequências HFT/ALMA por estágios da polissonografia

O cálculo dos índices de eventos (número de sequências/duração do estágio do registro em horas) realizado no presente estudo permitiu refinar a avaliação quantitativa dos parâmetros HFT/ALMA em relação aos estágios do registro polissonográfico. Apenas três indivíduos (16,7%) apresentaram índices de sequências ALMA ou HFT por registro total superior a 2 eventos/h. Os mesmos três indivíduos corresponderam aos únicos três casos com índices de HFT ou ALMA superior a 1 evento/hora em sono N3.

A análise do índice de eventos quanto aos estágios do sono revelou que os maiores índices foram registrados em sono fase N1, geralmente reduzindo em sono N2, com menores índices em sonos N3 e REM.

A análise isolada dos índice HFT ou ALMA quanto ao registro total poderia subestimar elevados índices em estágios específicos do sono, como ocorreu nos indíviduos 1, 11, 15 e 18 do presente estudo, cujos índices ALMA totais foram de 1,6/h, 0,6/h, 1,6/h, 0,3/h, com índices de ALMA em sono N1 de 10,6/h, 7,3/h, 13,2/h e 3,2/h, respectivamente, e os indivíduos 2, 11, e 18, cujos índices HFT por registro total foram de 3,0/h, 0,4/h, 0,3/h, com índices em sono fase N1 de 17,1/h, 5,5/h e 3,2/h, respectivamente.

O estudo de Yang e Winkelman (2010) calculou o índice de surtos musculares em relação ao tempo total de registro (107,7/h, ± 42,4), mas não apresentou os índices de sequências ou qualquer estratificação quanto aos estágios de sono.

No estudo de Cosentino e cols. (2006), sequências ALMA ocorreram na primeira polissonografia realizada claramente associados aos estágios N1 e N2, e, após o tratamento com pramipexol, passaram a ocorrer quase exclusivamente em sono N2. Em tal estudo, os índices de ALMA pré-tratamento foram: 28,5/h em N1, 13,7/h em N2, 0,6/h em N3 e 3,0/h em REM. Após o tratamento, os índices foram: 1,8/h em N1, 4,1/h em N2, 0/h em N3 e 0,8/h em REM.

Os demais estudos sobre o tema não apresentaram dados semelhantes aos índices de HFT/ALMA calculados em nosso trabalho.

É possível que o significado e possíveis repercussões clínicas das sequências HFT/ALMA variem segundo o estágio de sono. Os achados do nosso estudo quanto aos índices de HFT/ALMA e a demonstração de suas variações quanto aos estágios de registro, bem como os achados pré e pós-tratamento de Cosentino e cols. (2006),

sugerem que análise do índice de eventos estratificada por estágios deva ser incluída em outros estudos sobre o tema para o melhor esclarecimento do significado clínico e polissonográfico desses eventos motores.

5.3.6 Duração dos surtos musculares individuais

A duração dos surtos musculares individuais das sequências HFT/ALMA identificados no nosso estudo apresentou faixa de variação mais ampla do que os achados dos estudos prévios sobre o tema (Tabela 23). Os surtos ALMA foram mais prolongados em vigília do que em sono. Os surtos das sequências HFT apresentaram mediana de duração semelhante em todos os estágios de registro. Wichniak e cols. (2001) observaram surtos variando de 75 a 2200 mseg, com maioria na faixa de 300 a 700 mseg, média de 510 mseg. Chervin, Consens e Kutluay (2003) descreveram a duração dos surtos variando aproximadamente de 100 a 500 mseg, com surtos ocasionalmente mais longos de até um a dois segundos iniciando as sequências ALMA. Yang e Winkelman (2010) observaram surtos de 100 a 700 mseg. Broughton (1988), Cosentino e cols. (2006), Berry (2007), Frauscher e cols. (2014) e Bergmann e cols. (2019) não especificaram a duração dos surtos musculares individuais encontrados.

Os achados do presente estudo revelaram que os surtos musculares das sequências ALMA tiveram maior duração que nas sequências HFT, sendo a diferença estatisticamente significativa na análise por registro total e vigília. Tal achado contrasta com os critérios do estadiamento do manual da AASM (BERRY et al., 2018), no qual a faixa de duração habitual dos surtos HFT é superior à das sequências ALMA. Tal achado pode corresponder a uma particularidade de tais sequências na população pediátrica.

5.3.7 Quantidade de surtos musculares por sequência

A mediana de surtos musculares individuais em registro total foi de 12 (4-114) para ALMA e 8 (4-46) para HFT (Tabela 22), com menores medianas na análise de subestágios N2 e N3.

O único outro estudo a quantificar os surtos musculares individuais foi o de Yang e Winkelman (2010) sobre HFLM, com achado de média de 30,1

surtos/sequência, DP 68,5, variando de 4 a 736 surtos por sequência. Nossos achados indicam sequências constituídas por menor quantidade de surtos musculares individuais em crianças em comparação com os indivíduos adultos.

5.3.8 Amplitude dos surtos musculares

A amplitude dos surtos musculares individuais em ambas as sequências HFT e ALMA foram maiores em vigília, com redução na progressão para sono fases N1 e N2. Houve diferenças significativas entre as amplitudes das sequências HFT e ALMA quanto ao registro total, vigília e sono fases N1 e N3 (Tabela 26).

Broughton (1988) não apresentou dados sobre a amplitude dos surtos musculares individuais, mas observou a redução de sua amplitude com aprofundamento do sono. Wichniak e cols. (2001) encontraram amplitudes muito variáveis, entre 60-650 mcV. Não houve especifição quanto à voltagem dos surtos musculares nas publicações de Chervin, Consens e Kutluay (2003), Cosentino e cols. (2006), Berry (2007), Yang e Winkelman (2010), Frauscher e cols. (2014) e Bergmann e cols. (2019).

Aproximadamente 50% dos surtos musculares individuais ALMA e 25% dos surtos HFT identificados no presente estudo apresentaram voltagem inferior a 60 mcV, sendo este o limite inferior da faixa de variação de amplitude descrita por Wichniak e cols. (2001). A menor voltagem observada no presente estudo pode ser decorrente das características de constituição e dimensões muscular inerentes à faixa etária pediátrica e tais achados podem ser úteis para a elaboração de algoritmos de detecção automática de eventos motores em sono.

5.3.9 Duração dos intervalos e frequência pontual intersurtos

A análise visual das sequências HFT/ALMA frequentemente revelou pequenas irregularidades e flutuações na frequência das ativações musculares em nosso estudo. A análise do intervalo intersurto muscular em nosso estudo permitiu o cálculo da frequência ponto a ponto, possibilitando uma melhor caracterização do comportamento de variabilidade dessas sequências motoras relacionadas ao sono. Não houve análise similiar nos demais estudos sobre o tema.

A análise dos intervalos intersurtos e frequências pontuais revelou diferenças significativas entre as sequências HFT e ALMA em todos os estágios de registro

polissonográfico analisados, sendo as frequências pontuais significativamente maiores nas sequências ALMA, chegando ao máximo de 20 Hz frente ao máximo de 6,1 Hz nas sequências HFT (Tabela 25). Tais achados se somariam à argumentação em favor da diferenciação polissonográfica das sequências HFT e ALMA.

É possível que as variações da frequência pontual intersurtos sejam uma das formas de expressão da flutuação dinâmica dos processos neurobiológicos envolvidos no controle e regulação do sono.

5.3.10 Lateralidade das sequências HFT

No presente estudo, a análise das sequências HFT quanto à distribuição das ativações revelou que 83% dos surtos musculares individuais foram registrados na perna direita. O claro predomínio no membro inferior direito também foi observado no artigo pioneiro sobre HFT publicado por Broughton (1988). A proporção encontrada foi semelhante à taxa de dominância manual direita na população pediátrica (ARIENTI et al., 2018), de forma que talvez HFT seja um fenômeno cuja expressão seja influenciada pela dominância manual ou dominância hemisférica cerebral, possivelmente sujeito a influências não apenas medulares ou de tronco cerebral, mas também de regiões corticais/subcorticais envolvidas com funções superiores.

5.4 Eventos mistos/atípicos

A avaliação detalhada das sequências motoras no presente estudo revelou que 6,8% dos eventos motores com padrão de ativação muscular de curta duração e alta frequência exibiram características atípicas, como ativação bilateral síncrona, padrão misto HFT/ALMA ou HFT bilateral, os quais não poderiam ser classificados adequadamente como HFT ou ALMA de forma inequívoca segundo os critérios do manual da AASM (BERRY et al., 2018). Discretas irregularidades, como omissão de alguns surtos musculares alternantes nas sequências ALMA, foram relativamente comuns, mas não resultaram em comprometimento para o correto reconhecimento quanto ao tipo das sequências. O reconhecimento de eventos bilaterais síncronos foi relatado, de forma específica, apenas por Yang e Winkelman (2010), sendo classificados sob o termo geral HFLM e não houve apresentação dos dados sobre referentes à sua proporção em relação ao total de eventos identificados.

O reconhecimento da existência de eventos mistos e atípicos, bem como das pequenas irregularidades nas sequências alternantes ALMA, é relevante perante as dúvidas que podem ocorrer durante prática cotidiana de estadiamento e geração de relatórios nos laboratórios de polissonografia.

5.5 Estudos seriados e variabilidade intraindividual

Wichniak e cols. (2001) obervaram grande variabilidade quanto à ocorrência e intensidade dos eventos em exames seriados e documentaram que os 10,7% dos indivíduos que haviam realizado duas ou mais PSGs apresentaram sequências RFM em todos os seus registros. No estudo de Chervin, Consens e Kutluay (2003), nove indivíduos tiveram tanto a polissonografia basal quanto a de titulação de pressão positiva avaliadas, sendo a taxa de persistência de ALMA de 88,9%.

O presente estudo não dispôs de polissonografias seriadas para pesquisar o padrão de persistência dos eventos HFT/ALMA. Sabe-se que outros eventos motores relacionados ao sono podem apresentar grande variabilidade entre noites consecutivas, como foi demonstrado por Trotti e cols. (2009) em seu estudo sobre a variabilidade dos Movimentos Periódicos dos Membros. É possível que a prevalência de HFT/ALMA na população pediátrica se revele ainda maior que a demonstrada no presente estudo no cenário de avaliação de polissonografias seriadas.

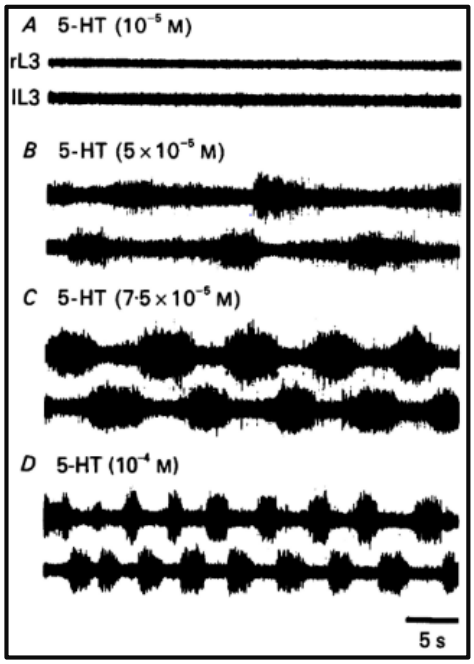
5.6 Neurobiologia das sequências HFT/ALMA

O padrão estereotipado e rítmico de ativação das sequências HFT/ALMA documentadas no presente estudo é a expressão muscular periférica da atividade eferente dos grandes motoneurônios alfa situados no corno anterior da medula espinhal. Por sua vez, a atividade rítmica e integrada entre diferentes grupos musculares, seria o resultado dos comandos oriundos dos geradores de padrões centrais motores (do Inglês, CPG: *"Central Pattern Generator"*). A semelhança da duração e frequência de ativação de HFT e ALMA com o padrão observado na locomoção humana suscita a possibilidade de que os CPGs envolvidos sejam os mesmos em ambos os eventos.

Estudos pioneiros em modelos animais de isolamento da medula espinhal obtiveram sucesso na indução de atividade neural com padrão de locomoção

(GRILLNER; WALLEN, 1985; CAZALETS; SQALLI-HOUSSAINI; CLARAC, 1992). No estudo de Cazalets e colaboradores (1992), preparados de medula de ratos recém-nascidos foram expostos a banhos de solução contendo diferentes concentrações de serotonina e aminoácidos excitatórios (glutamato, aspartato, N-metil-D-aspartato e cainato). O resultado foi a indução de atividade eferente motora registrada nas raízes ventrais, como variação da frequência de ativação de forma dose-dependente; a reprodução mostrada na Figura 10 demonstra o padrão motor obtido pela exposição do preparado medular a concentrações crescentes de serotonina; sua alternância é muito semelhante ao padrão característico das sequências ALMA registradas em nosso estudo, com menor frequência de alternância.

Figura 10. Registro de atividade motora eferente alternante nas raízes L3 em preparado medular de ratos recém-nascidos, sob indução de concentrações crescrentes de serotonina.



Fonte: Cazalets, Sqalli-Houssaini e Clarac (1992).

A compreensão sobre a organização e funcionamento dos CPGs em modelos animais tem avançado, com sua caracterização cada vez mais detalhada como um circuito de interneurônios que trabalham de forma integrada para a geração dos padrões alternantes de flexão e extensão entre musculatura agonista e antagonista (GOULDING, 2009; ZHANG et al., 2014).

Apesar da controvérsia sobre a presença e papel dos CPGs em humanos, são várias as evidências que apontam para a sua existência, oriundas tanto de estudos em modelos animais, com a demonstração de atividade motora espontânea após a eliminação das aferências supraespinhais e periféricas, quanto de estudos em seres humanos, com a demonstração de ocorrência de atividade motora medular espontânea ou induzida por estímulos de natureza elétrica ou farmacológica em indivíduos com contexto de traumatismo medular completo (MINASSIAN et al., 2017).

A influência aferente proprioceptiva oriunda dos músculos da articulação do quadril foi implicada na modulação dos CPGs em um estudo experimental com modelo animal (ANDERSSON; GRILLNER, 1983). É possível que tais influências possam contribuir para as diferenças significativas quanto a posição de decúbito entre as sequências HFT/ALMA no presente estudo. Apesar da determinação da posição de decúbito, nosso estudo teve a limitação de não poder documentar a exata posição de cada articulação dos membros inferiores no momento das sequências HFT/ALMA. É possível que achados adicionais sobre influências posturais e proprioceptivas sejam encontrados na eventualidade de tal análise.

Outra possível fonte de influência periférica seriam os estímulos nociceptivos e mediadores inflamatórios. Nadeau e colaboradores (2010) observaram movimentos rítimicos involuntários, tanto alternantes quanto bilaterais síncronos, no tronco e membros inferiores em um indivíduo vítima de lesão medular torácica completa. No citado estudo houve persistência dos movimentos a despeito da administração de baclofeno intratecal; a extensão do quadril resultou em modulação da frequência da ativide rítmica observada. A análise da radiografia do quadril revelou osteartrite moderada, que motivou tratamento com injeção de corticosteróides. Após o tratamento, os movimentos rítimicos cessaram completamente.

É possível que aferências nociceptivas relacionadas à lesão potencial por pressão e isquemia secundária a posturas prolongadas durante o sono possam contribuir para a excitação dos CPGs. É possível, ainda, que a ativação autonômica que antecede algumas das sequências HFT/ALMA possam ser uma expressão mais precoce de tais estímulos nociceptivos.

Nossos achados apontam para a possível influência medicamentosa na expressão de HFT/ALMA, em concordância com os achados de Chervin, Consens e Kutluay (2003). A indução farmacológica da expressão motora dos CPGs medulares por monoaminas e aminoácidos excitatórios em modelos animais fornecem

plausibilidade biológica aos nossos achados (ANDERSSON; GRILLNER, 1983; GRILLNER; WALLEN, 1985; CAZALETS; SQALLI-HOUSSAINI; CLARAC, 1992). Quanto às evidências em humanos, em ensaio clínico recente, Radhakrishna e colaboradores administraram levodopopa+carbidopa+buspirona e evocaram padrão motor rítmico e bilateralmente alternante nos membros inferiores de voluntários portadores de lesão medular (RADHAKRISHNA et al., 2017). Estimulação elétrica epidural no segmento lombar da medula espinhal demonstrou ser capaz de induzir atividade rítmica, oscilatória e coordenada entre antagonistas e agonistas nos membros inferiores (TATOR; MINASSIAN; MUSHAHWAR, 2012).

É possível, portanto, que HFT/ALMA tenham sua gênese em CPGs medulares sob a regulação fisiológica dos estímulos descendentes supratentoriais e das aferências proprioceptivas, sendo tal sistema passível de modulação adicional por aferências nociceptivas, estimulação farmacológica e flutuações relacionadas a instabilidade do sono.

As flutuações graduais em duração, frequência e amplitude dos surtos musculares poderiam corresponder a uma expressão objetiva e momentânea da intensidade dos processos internos dos geradores de padrões centrais implicados na gênese de HFT/ALMA.

5.7 Significado clínico das sequências HFT/ALMA

Broughton (1988) sugeriu em seu estudo pioneiro que formas mais graves de HFT poderiam estar associadas a efeitos negativos sobre o sono e que HFT poderia ser uma complicação do traumatismo crânioencefálico. Em contraste a tais achados, nenhuma das crianças em nosso estudo apresentou passado de traumatismo crânioencefálico.

Wichniak e cols. (2001) argumentaram que os RFM, por serem involuntários, apresentarem frequência de 1 a 2 Hz e ocorrerem exclusivamente antes do início do sono ou durante o sono leve, deveriam ser considerados parte do Transtorno de Movimentos Rítmicos do Sono. Assim como nos estudos Chervin, Consens e Kutluay (2003) e Yang e Winkelman (2010), as sequências HFT/ALMA identificadas em nosso estudo ocorreram em todos os estágios de sono, o que seria menos sugestivo de Transtorno de Movimentos Rítmicos do Sono. A predominância de eventos HFT/ALMA em sono, com elevada taxa de eventos não associados a despertares, foi

outro achado do presente estudo que poderia refutar tal associação sugerida por Wichniak e cols. (2001). Em seu estudo, Wichniak e cols. (2001), defenderam que formas mais graves de RFM com efeitos negativos sobre o sono deveriam ser consideradas patológicas.

Chervin, Consens e Kutluay (2003) observaram a associação entre ALMA e uso de antidepressivos, e aventaram a hipótese de que tais fenômenos poderiam resultar da facilitação dos CPGs medulares pela atividade serotoninérgica descendente; todavia, os autores reconheceram que o significado desses eventos motores seria incerto e que seu esclarecimento demandaria mais estudos sobre o controle motor durante o sono. O achado da associação das sequências HFT/ALMA com medicamentos com efeito monoaminérgico no presente estudo reforça as observações de Chervin, Consens e Kutluay (2003) sobre a possível influência farmacológica sobre os geradores de padrões centrais.

Cosentino e cols. (2006) consideraram ALMA como eventos de causa desconhecida e que poderiam, ao menos em alguns casos, ocorrer independentemente de outros fenômenos e se associarem a distúrbios de sono. Em seu estudo, a melhora clínica e polissonográfica obtida pelo uso de pramipexol indicou que as redes neurais medulares envolvidas na gênese das sequências ALMA poderiam estar sob o controle inibitório dopaminérgico, de forma semelhante ao observado em PLMS e SPI/DWE. Segundo Cosentino e cols. (2006), a demonstração da associação das sequências ALMA com estágios do CAP em seu estudo poderia indicar que as sequências ALMA seriam mais uma manifestação possivelmente influenciada pela instabilidade do sono.

Berry (2007) citou que HFT seria geralmente considerado um fenômeno benigno, sendo seu tratamento usualmente desnecessário. No estudo de Yang e Winkelman (2010), os autores estabeleceram que as consequências clínicas das sequências HFLM não estavam claras; o achado de maior prevalência na população com SPI/DWE levantou o questionamento sobre a existência de uma possível etiologia comum entre essas entidades.

Yang e Winkelman (2010) também reconheceram que sequências repetitivas ou com longa duração poderiam ter repercussões clínicas em termos de insônia/continuidade do sono, consequências clínicas diurnas por sonolência excessiva, além de possíveis consequências cardiovasculares e cerebrovasculares, pela associação com a ativação autonômica observada.

Os achados do presente estudo quanto à correlação dos índices de ALMA e HFT, estratificados por estágios da PSG, com os parâmetros de arquitetura do sono corroboram com a suspeição de que as sequências HFT/ALMA, quando excessivas, poderiam estar associadas com consequências negativas.

Frauscher e cols. (2014) encontraram maior prevalência de HFT/ALMA/HFLM em sua amostra de adultos saudáveis, porém as sequências ocorreram em menor quantidade e com menor duração quando comparadas com os dados dos estudos prévios, estes realizados com a casuística habitual dos laboratórios de sono, e sugeriram a existência de um maior número de sequências HFT/ALMA/HFLM abortivas no sono saudável. Tais autores também reconheceram a etiologia incerta desses eventos motores e sugeriram que talvez os mesmos poderiam representar PLMS abortivos, ou fazerem parte de um espectro mais amplo de PLMS. Esses autores, elaboraram a hipótese de que as sequências HFT/ALMA/HFLM poderiam ser parcialmente desencadeadas por sensações desagradáveis, como ocorreria no contexto de DWE/SPI.

O presente estudo foi realizado em uma amostra predominantemente constituída por crianças com distúrbios do sono; a quantidade e duração das sequências HFT/ALMA foram claramente superiores ao observado no estudo com adultos saudáveis de Frauscher e cols. (2014).

Nossos achados, alinhados os com dados apresentados por Wichniak e cols. (2001), Chervin, Consens e Kutluay (2003), Cosentino e cols. (2006) e Yang e Winkelman (2010), apontam para um possível significado patológico das sequências HFT/ALMA quando excessivas.

Bergmann e cols. (2019) sugeriram que as sequências HFT/ALMA/HFLM relatadas nos dois indivíduos estudados seriam apenas achados incidentais e enfatizaram a necessidade de que SPI/DWE deveria ser pesquisada cuidadosamente na ocasião da identificação de sequências HFT/ALMA/HFLM. Algumas das crianças em nosso estudo apresentaram poucas sequências HFT/ALMA, possivelmente achados indidentais sem significado patológico necessariamente, como sugerido nos casos descritos por Bergmann e cols. (2019).

Sugerimos, em face do conjunto de dados obtidos no presente estudo, somados às contribuições dos estudos prévios apresentados, que a ocorrência de sequências HFT/ALMA isoladas, em pequena quantidade e de curta duração, poderiam ocorrer como fenômeno de liberação dos geradores de padrões centrais

medulares como resultado das flutuações dos sistemas de controle características do sono saudável.

Quanto às sequências HFT/ALMA excessivas ou muito prolongadas, sugerimos que as mesmas poderiam ser consideradas marcadores patológicos, em razão das associações com alterações da arquitetura do sono, com potencial indução de consequências diurnas, além de possibilidade quanto a consequências cardiovasculares pela ativação autonômica recorrente.

Possivelmente a expressão patológica de HFT/ALMA não seria uma condição com etiologia única, mas provavelmente resultaria de várias condições que compartilham a capacidade de influenciar os geradores de padrões centrais motores.

O limiar sobre a quantidade de eventos e a duração das sequências a partir dos quais as sequências HFT/ALMA deveriam ser consideradas excessivas ainda seria incerto. Análises futuras envolvendo a análise da microarquitetura das sequências HFT/ALMA, como a análise de variação da frequência surto a surto podem fornecer dados adicionais que auxiliem tal dicotomização.

Para fins práticos, considerando os achados dos trabalhos prévios em HFT/ALMA/RFM/HFLM na população adulta, reconhecendo que 90% dos indivíduos saudáveis apresentaram no máximo quatro sequências HFT/ALMA/HFT conforme demonstrado por Frauscher e cols. (2014), sugerimos que o índice de HFT/ALMA superior a um evento/hora seja considerado possivelmente anormal, e o índice superior a dois eventos/hora, provavelmente anormal, na população adulta. No cenário de melhora clínica sintomática, com resposta polissonográfica de redução da quantidade e duração das sequências HFT/ALMA, como no estudo de Cosentino e cols. (2006), acreditamos que tais eventos poderiam ser classificados como definitivamente anormais. Tal sugestão não poderia, por ora, ser extrapolada para a população pediátrica em razão da ausência de estudos em amostras de indivíduos hígidos.

5.8 Diferenciação entre HFT/ALMA e HFLM

ALMA e HFT apresentam semelhanças e diferenças. A natureza neurobiológica que possivelmente envolve geradores de padrões centrais motores, semelhaças gerais de estereotipia de ativação, frequente coexistência entre HFT/ALMA no mesmo paciente e a ocorrência de sequências com características

mistas HFT/ALMA, são atributos que apontam para a possibilidade de que ambos os eventos poderiam corresponder a manifestações de um mesmo processo. Entretanto, em relação ao aspecto estritamente polissonográfico, os achados apresentadas no presente trabalho sobre as diferenças significativas nos parâmetros de frequência, intervalos intersurtos, frequência pontual e padrão de variação segundo os estágios do sono, justificariam que ambos os eventos fossem diferenciados.

Nossos achados sobre as sequências HFT/ALMA não permitiriam sustentar, na amostra pediátrica, a argumentação de Yang e Winkelman (2010) para o reconhecimento de HFLM como um fenômeno motor distinto de HFT/ALMA.

A adoção do termo HFLM, ao unir as sequências HFT/ALMA aos eventos mistos e atípicos, resultaria em praticidade no processo de reconhecimento e estadiamento dos eventos observados na polissonografia. Entretanto, frente às diferenças entre as sequências HFT/ALMA encontradas em nosso estudo, e considerando a necessidade de estudos adicionais sobre o tema, a manutenção da subclassificação quanto aos tipos ALMA e HFT, com a inclusão das categorias HFT bilateral e eventos mistos HFT/ALMA, seria possivelmente o procedimento mais adequado.

5.9 Limitações do estudo

A amostra de crianças do presente estudo foi procedente da casuística admitida sequencialmente no laboratório de polissonografia, com forte representação dos transtornos respiratórios do sono, resultando, portanto, em limitações significativas para a extrapolação dos achados para a população pediátrica de forma geral. Em relação aos achados clínicos, uma limitação do presente estudo, decorrente da metodologia de estudo retrospectivo baseado em análise de prontuários, foi a ausência de dados referentes à prevalência de Síndrome das Pernas Inquietas/doença de Willis-Ekbom na amostra estudada.

A quantidade de sequências ALMA identificadas foi superior ao número de sequências HFT, o que poderia explicar algumas das diferenças encontradas na análise dos coeficientes de correlação entre os índices HFT/ALMA e os parâmetros polissonográficos gerais.

O grupo estudado neste trabalho contou com uma maioria de indivíduos com sequências HFT/ALMA ocorrendo em pequeno número/curta duração, resultando em

limitação da capacidade de detecção de possíveis consequências das sequências HFT/ALMA em indíviduos acometidos por grande quantidade de sequências. Para a melhor compreensão do significado clínico das sequências HFT/ALMA excessivas ou muito prolongadas, seria necessário recrutar um grupo maior de indivíduos com essas características do que o avaliado no presente estudo.

6 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados relacionados ao estudo, sugere-se que, em uma amostra de crianças proveniente da casuística habitual do Laboratório de Sono:

- Tremor Hipnagógico dos Pés e Ativação Muscular Alterna das Pernas sejam eventos motores relacionados ao sono relativamente comuns, com prevalência de 14,8% para qualquer evento HFT/ALMA, 13,1% para ALMA e 10,7% para HFT.

- Sequências de Tremor Hipnagógico dos Pés e Ativação Muscular Alterna das Pernas frequentemente coexistem na maioria das crianças (61,1%) do grupo HFT/ALMA.

- Os parâmetros de frequência da sequência, duração do surto muscular individual, amplitude do surto muscular individual e frequência pontual intersurtos musculares apresentam faixa de variação mais ampla em relação aos parâmetros de estadiamento vigentes derivados de estudos com população adulta.

- Sequências HFT/ALMA ocorrem em todos os estágios de registro, predominando em sono N1 e N2.

- Em relação aos microdespertares, as sequências ALMA ocorrem de forma balanceada tanto os precedendo (38,3), quanto os sucedendo (31,5%) ou sem relação com os mesmos (30,2%), e as sequências HFT apresentem discreto predomínio de ocorrência após os microdespertares (52,7%), com 20,0% de suas sequências os antecedendo, além de 27,3% ocorrendo em sono estável sem qualquer relação com os microdespertares.

- Em relação aos eventos respiratórios, 91,6% das sequências ALMA e 80,7% das sequências HFT ocorrem sem qualquer relação temporal com as hipopneias, apneias ou RERAs.

- Em sono N2, os índices de ALMA apresentam correlação positiva com o Índice de Distúrbios Respiratórios (IDR), Índice de Apneias+Hipopneias (IAH) e de Apneias Obstrutivas+Hipopneias (IAoH), e os índices de HFT apresentam tendência de correlação positiva com o IDR e o IAoH.

- Ativação autonômica com flutuações de frequência cardíaca ocorrem frequentemente em associação com as sequências HFT/ALMA.

- A proporção de eventos por posição corporal é distinta entre os eventos HFT e ALMA.

- A maioria dos surtos musculares (83%) das sequências HFT ocorreu no membro inferior direito.

- Os índices de ALMA em sono N1 apresentaram correlação positiva com o Tempo Total de Sono (TTS).

- Os índices de ALMA em sono total mostraram correlação negativa com a latência ao sono REM.

- Em sono N2, os índices de ALMA tiveram correlação positiva com número de microdespertares (MCD), Índice de Microdespertares (MCDi) e correlação negativa com o teor de sono N2.

- Em sono N2, houve correlação positiva entre os índices HFT e a latência ao sono REM.

- Quanto aos índices HFT em sono REM, houve correlação positiva com número de despertares e com o teor de sono REM, com tendência de correlação positiva com o índice de despertares.

- A susceptibilidade e/ou vulnerabilidade para a expressão de HFT/ALMA possivelmente apresentam especificidade por estágios do sono.

- Medicamentos com efeito monoaminérgico possivelmente têm a capacidade de provocar ou exacerbar a ocorrência de HFT/ALMA.

- Presença de sequências HFT/ALMA na polissonografia está associada ao maior teor de sono superficial N1.

- Sequências HFT/ALMA isoladas, em pequena quantidade e de curta duração, possivelmente ocorram como achado incidental da flutuação fisiológica esperada do sono normal.

- Sequências HFT/ALMA excessivas ou muito prolongadas, possivelmente deveriam ser consideradas marcadores patológicos, com potencial de efeitos negativos sobre a arquitetura do sono, além de possíveis consequências cardiovasculares pela ativação autonômica associada.

- A maior vulnerabilidade clínica frente aos transtornos do sono na infância justificaria a necessidade do estadiamento polissonográfico de rotina em relação às sequências HFT/ALMA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS[1]

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual**. 2. ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.

AMERICAN SLEEP DISORDERS ASSOCIATION. **The international classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual**. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.

ANDERSSON, O.; GRILLNER, S. Peripheral control of the cat's step cycle. II. Entrainment of the central pattern generators for locomotion by sinusoidal hip movements during fictive locomotion. **Acta physiologica Scandinavica**, v. 118, n. 3, p. 229–39, jul. 1983.

ANTELMI, E.; PROVINI, F. Propriospinal myoclonus: The spectrum of clinical and neurophysiological phenotypes. **Sleep Medicine Reviews**, v. 22, p. 54–63, 2015.

ARIENTI, C. et al. Trunk asymmetry is associated with dominance preference: results from a cross-sectional study of 1029 children. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, 2018.

ASERINSKY, E.; KLEITMAN, N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. **Science**, v. 118, n. 3062, p. 273–4, 4 set. 1953.

ASSOCIATION OF SLEEP DISORDERS CENTERS; ASSOCIATION FOR THE PSYCHOPHYSIOLOGICAL STUDY OF SLEEP. Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. **Sleep**, v. 2, n. 1, p. 1–154, 1979.

BERGMANN, M. et al. Hypnagogic Foot Tremor, Alternating Leg Muscle Activation or High Frequency Leg Movements: clinical and phenomenological considerations in two cousins. **Sleep Medicine**, v. 54, p. 177–180, 2019.

BERRY, R. B. A woman with rhythmic foot movements. **Journal of clinical sleep medicine**, v. 3, n. 7, p. 749–51, 15 dez. 2007.

BERRY, R. B. et al. **The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications**. Version 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2018.

BROOKS, V. B. Motor control. How posture and movements are governed. **Physical Therapy**, v. 63, n. 5, p. 664–673, 1983.

BROUGHTON, R. Pathological fragmentary myoclonus, intensified 'hypnic jerks' and hypnagogic foot tremor: three unusual sleeprelated movement disorders. In: Koella WP, Obal F, Schulz H, et al., editors. **Proceedings in the eighth European congress**

[1] De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas, sistema autor-data (ABNT NBR 6023).

on sleep research. Szeged, September 1986. Stuttgart, New York: Gustav Fischer Verlag; 1986. p. 240-3.

BROUGHTON, R.; TOLENTINO, M. A. Fragmentary pathological myoclonus in NREM sleep. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 57, n. 4, p. 303–9, 1984.

CAZALETS, J. R.; SQALLI-HOUSSAINI, Y.; CLARAC, F. Activation of the central pattern generators for locomotion by serotonin and excitatory amino acids in neonatal rat. **The Journal of physiology**, v. 455, n. 1, p. 187–204, 1 set. 1992.

CHERVIN, R. D.; CONSENS, F. B.; KUTLUAY, E. Alternating leg muscle activation during sleep and arousals: a new sleep-related motor phenomenon**? Movement disorders**, v. 18, n. 5, p. 551–9, maio 2003.

COSENTINO, F. I. I. et al. The neurophysiology of the alternating leg muscle activation (ALMA) during sleep: Study of one patient before and after treatment with pramipexole. **Sleep Medicine**, v. 7, n. 1, p. 63–71, 2006.

DYKEN, M. E.; LIN-DYKEN, D. C.; YAMADA, T. Diagnosing rhythmic movement disorder with video-polysomnography. **Pediatric neurology**, v. 16, n. 1, p. 37–41, 1997.

FERRI, R.; FULDA, S. Quantifying Leg Movement Activity During Sleep. **Sleep Medicine Clinics**, v. 11, n. 4, p. 413–420, 2016.

FRAUSCHER, B. et al. Motor Events during Healthy Sleep: A Quantitative Polysomnographic Study. **Sleep**, v. 37, n. 4, 2014.

GOULDING, M. Circuits controlling vertebrate locomotion: Moving in a new direction. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 7, p. 507–518, 2009.

GRILLNER, S.; WALLEN, P. Central Pattern Generators for Locomotion, with Special Reference to Vertebrates. **Annual Review of Neuroscience**, v. 8, n. 1, p. 233–261, mar. 1985.

IBER, C. et al. **The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications**. Westchester, IL:
American Academy of Sleep Medicine, 2007.

LAVOIE, S. et al. Influence of sleep stage and wakefulness on spectral EEG activity and heart rate variations around periodic leg movements. **Clinical Neurophysiology**, v. 115, p. 2236–2246, 2004.

JOUVET, M.; MICHEL, F. [Electromyographic correlations of sleep in the chronic decorticate & mesencephalic cat]. **Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales**, v. 153, n. 3, p. 422–5, 1959.

LEARY, E. B. et al. Clinical Neurophysiology Periodic limb movements in sleep: Prevalence and associated sleepiness in the Wisconsin Sleep Cohort. **Clinical Neurophysiology**, v. 129, n. 11, p. 2306–2314, 2018.

MERLINO, G.; GIGLI, G. L. Sleep-related movement disorders. **Neurological Sciences**, v. 33, n. 3, p. 491–513, 2012.

MILANOV, I. Electromyographic differentiation of tremors. **Clinical Neurophysiology**, v. 112, n. 9, p. 1626–1632, 2001.

MINASSIAN, K. et al. The Human Central Pattern Generator for Locomotion: Does It Exist and Contribute to Walking? **Neuroscientist**, v. 23, n. 6, p. 649–663, 2017.

MORRISON, A. R. Motor control in sleep. In: **Handbook of Clinical Neurology**, 1. ed. [s.l.] Elsevier B.V., v. 99, 2011.

MULLICK, A. A. et al. Referent control of the orientation of posture and movement in the gravitational field. **Experimental Brain Research**, v. 236, n. 2, p. 381–398, 2018.

NADEAU, S. et al. Spontaneous motor rhythms of the back and legs in a patient with a complete spinal cord transection. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 24, n. 4, p. 377–83, 2010.

PENNESTRI, M. et al. Blood pressure changes associated with periodic leg movements during sleep in healthy subjects. **Sleep Medicine**, v. 14, n. 6, p. 555–561, 2013.

PENNESTRI, M. H. et al. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. **Neurology**, v. 68. n. 15, p. 1213-18, 2007.

RADHAKRISHNA, M. et al. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase I/IIa Study (Safety and Efficacy) with Buspirone/Levodopa/Carbidopa (SpinalonTM) in Subjects with Complete AIS A or Motor-Complete AIS B Spinal Cord Injury. **Current Pharmaceutical Design**, v. 23, n. 12, p. 1789–1804, 2017.

ROCHE, F. et al. Cardiovascular variability during periodic leg movements: a spectral analysis approach. **Clinical Neurophysiology**, v. 116, p. 1096–1104, 2005.

SHADMEHR, R. Distinct neural circuits for control of movement vs. holding still. **Journal of Neurophysiology**, v. 117, n. 4, p. 1431–1460, 2017.

TATOR, C. H.; MINASSIAN, K.; MUSHAHWAR, V. K. Spinal cord stimulation: therapeutic benefits and movement generation after spinal cord injury. In**: Handbook of clinical neurology**, J. Verhaagen and J.W. McDonald III, Editors [s.l: s.n.] p 283–296, 2012.

THORPY, M. J. Classification of sleep disorders. **Journal of clinical neurophysiology**, v. 7, n. 1, p. 67–81, jan. 1990.

TROTTI, L. M. et al. Correlates of PLMs variability over multiple nights and impact upon RLS diagnosis. **Sleep Medicine**, v. 10, n. 6, p. 668–671, 2009.

VAN DER SALM, S. M. A. et al. Propriospinal myoclonus: Clinical reappraisal and review of literature. **Neurology**, v. 83, n. 20, p. 1862–1870, 2014.

WALTERS, A. S. et al. A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic-induced akathisia and the idiopathic restless legs syndrome. **Sleep**, v. 14, n. 4, p. 339–45, ago. 1991.

WALTERS, A. S. Clinical identification of the simple sleep-related movement disorders. **Chest**, v. 131, n. 4, p. 1260–1266, 2007.

WICHNIAK, A. et al. Rhythmic feet movements while falling asleep. **Movement disorders**, v. 16, n. 6, p. 1164–70, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Child Growth Standards**. Disponível em: http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi. Acesso em 05/04/2018.

YANG, C.; WINKELMAN, J. W. Clinical and polysomnographic characteristics of high frequency leg movements. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 6, n. 5, p. 431–438, 2010.

ZHANG, J. et al. V1 and v2b interneurons secure the alternating flexor-extensor motor activity mice require for limbed locomotion. **Neuron**, v. 82, n. 1, p. 138–50, 2 abr. 2014.

ANEXOS E APÊNDICES

APÊNDICE A – Quantidade de sequências motoras por criança estudada

Indivíduo	Tipo de sequência motora			
	Total	**ALMA**	**HFT**	**Misto HFT/ALMA**
1	11	11	0	0
2	51	3	45	3
3	3	3	0	0
4	2	1	1	0
5	106	86	14	6
6	5	3	1	1
7	5	2	3	0
8	5	3	1	1
9	2	2	0	0
10	8	4	4	0
11	12	9	3	0
12	3	3	0	0
13	6	0	6	0
14	2	0	2	0
15	36	25	4	7
16	1	1	0	0
17	17	14	2	1
18	4	2	2	0

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés. Fonte: autoria própria.

APÊNDICE B – Quantidade de sequências motoras por indivíduo com estratificação quanto aos estágios da polissonografia

Indivíduo	Estágios da PSG					Terços da PSG			Metades da PSG	
	N1	N2	N3	REM	Vigília	Primeiro	Segundo	Terceiro	Primeira	Segunda
1	6	2	0	3	0	2	2	7	2	9
2	16	7	3	0	25	20	30	1	42	9
3	1	2	0	0	0	0	0	3	0	3
4	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1
5	48	41	1	11	5	13	49	44	35	71
6	1	3	0	0	1	0	2	3	2	3
7	0	2	0	3	0	1	0	4	1	4
8	0	5	0	0	0	4	0	1	4	1
9	1	1	0	0	0	2	0	0	2	0
10	0	6	0	2	0	1	1	6	2	6
11	7	0	0	0	5	0	0	12	0	12
12	0	2	0	1	0	0	1	2	1	2
13	1	0	0	0	5	1	3	2	1	5
14	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1
15	7	0	0	8	21	0	2	34	0	36
16	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
17	0	12	5	0	0	15	0	2	15	2
18	2	2	0	0	0	0	1	3	0	4

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **PSG** polissonografia. Fonte: autoria própria

.

APÊNDICE C – Quantidade de sequências motoras quanto às relações com estágios e eventos polissonográficos

Parâmetros	ALMA		HFT		HFT bilateral		Misto HFT/ALMA	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Total de sequências	172	61,7	88	31,5	5	1,8	14	5
Gênero masculino	98	35,1	29	10,4	2	0,7	9	3,2
Gênero feminino	74	26,5	59	21,1	3	1,1	5	1,8
Vigília	23	8,2	33	11,8	1	0,4	6	2,2
Sono N1	59	21,1	26	9,3	0	0	5	1,8
Sono N2	65	23,3	14	5	3	1,1	3	1,1
Sono N3	5	1,8	5	1,8	0	0	0	0
Sono REM	20	7,2	10	3,6	1	0,4	0	0
Primeiro terço PSG	31	11,1	26	9,3	2	0,7	2	0,7
Segundo terço PSG	47	16,9	40	14,3	2	0,7	3	1,1
Último terço PSG	94	33,7	22	7,9	1	0,4	9	3,2
Primeira metade PSG	53	19	50	17,9	3	1,1	3	1,1
Segunda metade PSG	119	42,7	38	13,6	2	0,7	11	3,9
Sono sem MCD	45	16,1	15	5,4	1	0,4	2	0,7
Sono pós-MCD	47	16,8	29	10,4	3	1,1	1	-1
Sono pré-MCD	57	20,4	11	3,9	0	0	5	-1,8
Sem relação sem RESP	158	56,6	71,0	25,4	3	1,1	13	4,7
Sono com RESP	14	5	17,0	6,1	2	0,7	1	-0,4
Sono consolidado com flutuação de FC	28	10	17	6,1	0	0	4	1,4
Em sono consolidado sem flutuação FC	36	12,9	13	4,7	1	0,4	3	1,1
Vigília ou sono com MCD ou RESP	108	38,7	58	20,8	4	1,4	7	2,5
Sem movimentação corporal	150	53,7	78	28	2	0,7	13	4,7
Com movimentação corporal	22,0	7,8	10	3,6	3	1,1	1	0,4

Os valores n se referem à quantidade absoluta de sequências observadas seguidos pelo percentual que se refere ao total de eventos de todos os tipos estudados (N=279). **ALMA** Ativação Muscular Alterna das Pernas; **FC** frequência cardíaca; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **MCD** microdespertar/despertar; **PSG** polissonografia; **RESP** relação com eventos respiratórios. Fonte: autoria própria.

APÊNDICE D – Quantidade de sequências motoras quanto à relação com microdespertares, flutuações de frequência cardíaca, eventos respiratórios e posição de decúbito por indivíduos estudados

Indivíduo	Microdespertares			Víg./Sono Instável‡	Sono estável		Relação Ev. Resp.		Posição de decúbito			
	Não	Pós	Pré		FC estável	FC flutua	Ausente	Presente	Esq	Prono	Dir	Sup
1	3	2	6	8	3	0	9	2	2	0	9	0
2	17	27	7	35	9	7	40	11	0	0	0	51
3	0	2	1	3	0	0	3	0	3	0	0	0
4	0	0	2	2	0	0	2	0	2	0	0	0
5	28	40	38	82	18	6	97	9	75	0	16	15
6	5	0	0	0	2	3	4	1	0	0	0	5
7	1	3	1	4	1	0	5	0	0	0	1	4
8	1	2	2	4	0	1	4	1	0	0	0	5
9	2	0	0	0	2	0	2	0	1	0	0	1
10	5	2	1	3	2	3	8	0	0	0	0	8
11	11	0	1	1	3	8	10	2	0	12	0	0
12	1	2	0	2	0	1	3	0	1	0	1	1
13	5	1	0	1	1	4	6	0	0	0	0	6
14	0	2	0	2	0	0	2	0	0	0	2	0
15	20	9	7	18	6	12	36	0	0	0	0	36
16	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
17	8	1	8	9	5	3	9	8	2	15	0	0
18	1	2	1	3	1	0	2	2	1	0	0	3

Os valores representam a quantidade de sequências registradas. **‡** Sono instável correspondendo ao sono durante ocorrência de eventos respiratórios, movimentos periódicos de membros, microdespertares ou despertares, ou quaisquer outros eventos além das sequências HFT/ALMA. **Ev Resp** eventos respiratórios. **FC** frequência cardíaca. **Víg** vigília. Fonte: autoria própria.

APÊNDICE E – Quantidade de surtos musculares individuais por tipos de sequência com estratificação quanto aos estágios da polissonografia

Surtos musculares individuais	ALMA (n=2779)	HFT (n=912)	HFT bilateral (n=100)	Misto HFT/ALMA (n=348)
Por indivíduo	34 (12-1508)	19 (4-616)	16 (8-60)	41 (11-190)
Por sequência registro total	12 (4-114)	8 (4-46)	21 (8-39)	21 (10-53)
Por sequência vigília	10 (4-114)	10 (5-40)	8 (8-8)	37 (21-53)
Por sequência N1	14 (4-61)	9 (4-46)	NR	16 (10-22)
Por sequência N2	10 (4-38)	6 (4-10)	22 (21-39)	16 (11-17)
Por sequência N3	6 (5-25)	6 (4-11)	NR	NR
Por sequência REM	15 (4-54)	6 (4-12)	10 (10-10)	NR

Os valores representam as medianas seguidas pelos respectivos intervalos de variação mínimo-máximo entre parênteses. **ALMA** Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **NR** não registrado; **PSG** polissonografia. Fonte: autoria própria.

APÊNDICE F – Parâmetros polissonográficos dos surtos musculares individuais com estratificação por estágios da polissonografia

Parâmetros dos surtos musculares individuais	ALMA (n=2779)	HFT (n=912)	HFT bilateral (n=100)	Misto HFT/ALMA (n=348)
Duração	360 (40-2725)	270 (50-2330)	426,4 (75-1340)	567 (60-2530)
Duração vigília	845 (40-2725)	265 (85-1525)	1058 (700-1340)	663 (85-2530)
Duração N1	320 (60-2100)	270 (50-2330)	NR NR	235 (60-2160)
Duração N2	250 (60-1495)	275 (75-1165)	275 (75-1240)	175 (80-915)
Duração N3	290 (80-500)	283 (135-870)	NR NR	NR NR
Duração REM	350 (40-2610)	240 (65-1450)	772,5 (490-1105)	NR NR
Intervalo intersurto PSG total	455 (50-4240)	600 (165-3065)	690 (370-1860)	558 (75-3000)
Intervalo intersurto vigília	715 (75-4240)	530 (165-1785)	1855 (1595-1860)	693 (80-3000)
Intervalo intersurto N1	460 (50-2495)	663 (240-3065)	NR NR	515 (160-1650)
Intervalo intersurto N2	375 (50-1560)	683 (195-1955)	587,5 (370-1775)	333 (75-1350)
Intervalo intersurto N3	275 (70-650)	570 (400-1115)	NR NR	NR NR
Intervalo intersurto REM	475 (55-2890)	885 (230-1880)	920 (840-1145)	NR NR
Frequência pontual intersurto PSG total	2,2 (0,24-20,00)	1,67 (0,33-6,06)	1,45 (0,54-2,70)	1,81 (0,40-13,33)
Frequência pontual intersurto vigília	1,9 (0,24-13,33)	1,89 (0,56-6,06)	0,54 (0,54-0,63)	1,48 (0,40-12,5)
Frequência pontual intersurto N1	2,9 (0,40-20,00)	1,51 (0,33-4,17)	NR NR	1,94 (0,61-6,25)
Frequência pontual intersurto N2	3,4 (0,64-20,00)	1,47 (0,51-5,13)	1,7 (0,56-2,70)	3,01 (0,74-13,33)
Frequência pontual intersurto N3	4,5 (1,54-14,27)	1,75 (0,90-2,50)	NR NR	NR NR
Frequência pontual intersurto REM	2,8 (0,35-18,18)	1,13 (0,53-4,35)	1,09 (0,87-1,19)	NR NR
Amplitude PSG total	68 (6-1235)	96 (7-902)	88 (9-1063)	63 (6-740)
Amplitude vigília	77 (9-1236)	110 (8-902)	30 (17-74)	75 (14-740)
Amplitude N1	71 (6-1025)	90 (11-463)	NR NR	52 (11-322)
Amplitude N2	60 (8-945)	67 (7-369)	100 (9-1063)	38 (6-400)
Amplitude N3	37 (8-264)	81 (16-211)	NR NR	NR NR
Amplitude REM	60 (8-431)	69 (8-680)	40 (25-190)	NR NR

Os valores representam as medianas seguidas pelos respectivos intervalos de variação mínimo-máximo entre parênteses. As durações dos surtos e dos intervalos intersurtos foram apresentadas em milisegundos, as frequências pontuais em Hertz e as amplitudes em microvolts. **ALMA** Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **NR** não registrado; **PSG** polissonografia. Fonte: autoria própria.

APÊNDICE G – Parâmetros polissonográficos dos surtos musculares individuais por criança estudada

Caso	Duração da sequência (seg)		Frequência média da sequência (Hz)		Duração dos surtos musculares individuais (mseg)		Duração dos intervalos intersurtos (mseg)	
	ALMA	HFT	ALMA	HFT	ALMA	HFT	ALMA	HFT
1	4,3 (1,4-12,5)	NR	2,2 (1,9-3,3)	NR	300 (40-1120)	NR	385 (120-980)	NR
2	2,9 (1,1-8,7)	5,5 (2,4-34,3)	2,1 (1,5-3,6)	1,5 (0,6-4,4)	252,5 (85-1195)	262,5 (70-2330)	365 (145-1150)	570 (165-2745)
3	2 (2-2,1)	NR	2,0 (1,9-2,0)	NR	320 (165-590)	NR	392,5 (80-800)	NR
4	14,4 (14,4-14,4)	2,1 (2,1-2,1)	2,1 (2,1-2,1)	1,4 (1,4-1,4)	122,5 (55-380)	312,5 (260-475)	507,5 (175-940)	645 (570-665)
5	6,5 (1,1-31,4)	3,9 (1,6-11,3)	2,0 (1,0-3,6)	1,0 (0,7-3,1)	265 (40-1145)	180 (50-1165)	435 (50-2495)	792,5 (260-1955)
6	1,3 (1,2,2,4)	7,7 (7,7-7,7)	2,3 (1,7-2,5)	1,0 (1,0-1,0)	287,5 (100-375)	180 (70-275)	270 (70-655)	815 (760-1860)
7	13,7 (4,4-23)	2,7 (2,3-5,4)	1,2 (0,4-2,0)	1,1 (0,9-3,5)	375 (90-580)	250 (105-1020)	312,5 (80-1140)	517,5 (230-1375)
8	3,8 (2,6-5)	4,6 (4,6-4,6)	2,6 (1,9-3,0)	1,3 (1,3-1,3)	362,5 (95-625)	415 (135-760)	262,5 (50-700)	828 (195-985)
9	2,15 (1,9-2,4)	NR	3,2 (2,1-4,3)	NR	165 (85-400)	NR	350 (90-680)	NR
10	4,4 (2-10)	4,2 (1,5-5,5)	2,4 (1,5-3,5)	1,5 (1,3-2,0)	180 (70-610)	110 (70-355)	300 (95-1010)	790 (370-1590)
11	5,9 (2,6-13)	12 (1,7-17)	1,0 (0,6-1,5)	0,7 (0,4-1,8)	730 (70-2725)	510 (180-1110)	870 (100-4240)	918 (360-3065)
12	1,2 (1,1-3,1)	NR	2,5 (2,3-4,5)	NR	172,5 (85-405)	NR	355 (55-660)	NR
13	NR	6,2 (2,5-9)	NR	1,5 (0,6-2,2)	NR	350 (115-1565)	NR	447,5 (255-2110)
14	NR	1,45 (1,4-1,5)	NR	2,4 (2,0-2,9)	NR	170 (85-280)	NR	310 (220-500)
15	14,9 (4,3-101)	9,65 (4,3-14)	1,0 (0,5-1,4)	0,8 (0,7-0,9)	920 (115-2610)	740 (370-1525)	762,5 (75-2860)	1000 (625-1880)
16	4,4 (4,4-4,4)	NR	2,5 (2,5-2,5)	NR	145 (75-435)	NR	425 (85-545)	NR
17	2,8 (1,2-7,8)	3 (2,2-3,8)	2,9 (2,2-5,4)	1,3 (1,3-1,4)	290 (60-560)	365 (275-795)	275 (55-845)	610 (425-745)
18	14,4 (10,9-17,9)	5,4 (4,3-6,5)	1,7 (1,7-1,7)	1,0 (0,6-1,4)	440 (70-1495)	507,5 (100-950)	435 (50-945)	940 (260-2100)

Os valores representam a mediana seguida pelos valores míninos e máximos entre parênteses. **Hz** Hertz; **mcV** microvolts; **ms** milissegundos; **NR** não registrado; **s** segundos. Fonte: autoria própria.

APÊNDICE H – Medianas dos parâmetros polissonográficos das sequências HFT/ALMA e análise estatística da estratificação por estágios do registro

Tipo de evento	Parâmetro	Estágio da polissonografia					*p*
		N1	**N2**	**N3**	**REM**	**Vigília**	
ALMA	**Duração do surto (ms)**	320	250	290	350	845	**<0,001***
	Amplitude do surto (mcV)	71	60	37	60	77	**<0,001***
	Intervalo intersurto (mseg)	460	375	275	475	715	**<0,001***
	Frequência pontual intersurto (Hz)	2,2	2,7	3,6	2,1	1,4	**<0,001***
	# surtos individuais por sequência	14	10	6	14	10	0,05
	Duração da sequência (s)	7,9	3,9	2	8,6	9,7	**<0,001***
	Frequência da sequência (Hz)	1,8	2,2	3,3	1,9	1	**<0,001***
HFT	**Duração do surto (ms)**	270	275	282,5	240	265	0,098
	Amplitude do surto (mcV)	90	67	81	69	110	**<0,001***
	Intervalo intersurto (ms)	663	683	570	885	530	**<0,001***
	Frequência pontual intersurto (Hz)	1,5	1,5	1,8	1,1	1,9	**<0,001***
	# surtos individuais por sequência	8,5	6	6	6	10	**0,014***
	Duração da sequência (s)	6,5	4,1	3	4,6	5,3	**0,009***
	Frequência da sequência (Hz)	1,2	1,3	1,5	1	1,5	0,095

Os valores representam as medianas. Valor *p* referente à estatística pelo teste de Kruskal-Wallis. Fonte: autoria própria.

APÊNDICE I – Parâmetros de duração e frequência das sequências mistas e atípicas com estratificação por estágios do registro polissonográfico

Parâmetros PSG	HFT bilateral			Misto HFT/ALMA		
	n	Mediana	Mín-Max	n	Mediana	Mín-Max
Duração em PSG total	5	6,9	(5-10)	14	7,4	(4,5-44,1)
Duração em vigília	1	6,9	(6,9-6,9)	6	10,8	(8,1-44,1)
Duração em sono N1	NR	NR	NR	5	5,3	(4,5-16,1)
Duração em sono N2	3	9,7	(5-10)	3	6,6	(5,1-6,7)
Duração em sono N3	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Duração em sono REM	1	5,1	(5,1-5,1)	NR	NR	NR
Frequência média em PSG total	5	1,23	(0,44-2,40)	14	1,55	(0,93-2,65)
Frequência média em vigília	1	0,43	(0,43-0,43)	6	1,18	(0,93-2,65)
Frequência média sono N1	NR	NR	NR	5	2	(0,93-2,44)
Frequência média sono N2	3	2	(1,24-2,40)	3	1,97	(1,37-2,39)
Frequência média sono N3	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Frequência média sono REM	1	0,78	(0,78-0,78)	NR	NR	NR

Durações apresentadas em segundos e frequências em Hertz. **ALMA** Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés; **Mín** mínimo; **Máx** máximo; **NR** não registrado; **PSG** polissonografia. Fonte: autoria própria.

APÊNDICE J – Proporção de eventos atípicos em relação aos critérios diagnósticos vigentes segundo o manual da Academia Americana de Medicina do Sono

Tipo de sequência	Parâmetro de atipia	n	Percentual
HFT	Frequência da sequência < 0,3 Hz	0	0
	Frequência da sequência > 4 Hz	1	1,1
	Duração do surto individual < 250 mseg	382	41,9
	Duração do surto individual > 1000 mseg	21	2,3
	Eventos em sono N3	5	5,7
	Eventos em sono REM	10	11,4
ALMA	Frequência da sequência < 0,5 Hz	1	0,6
	Frequência da sequência > 3 Hz	15	8,7
	Duração do surto individual < 100 mseg	144	5,2
	Duração do surto individual > 500 mseg	953	34,3
Variantes	Eventos mistos ALMA/HFT	2	0,7
	Eventos mistos ALMA/HFT bilateral	12	4,3
	HFT bilateral	5	1,8

O valor n se refere à quantidade registrada seguido pelos respectivos percentuais em relação ao total de eventos registrados nas respectivas categorias. Os percentuais das quantidades de sequências variantes mistas/atípicas se referem à proporção em relação ao total de eventos de todos os tipos registrados. **ALMA** Ativação Muscular Alterna das Pernas; **HFT** Tremor Hipnagógico dos Pés. Fonte: autoria própria.

APÊNDICE K – Coefiecientes de correlação de *Spearman* entre os índices de sequências (todos os tipos) pelo tempo total de registro com os parâmetros polissonográficos gerais

Parâmetros PSG	Total de sequências	Total surtos individuais	Índice de sequências	Índice de surtos individuais
Numero de MCD	0,246 (p=0,326)	0,227 (p=0,365)	0,217 (p=0,387)	0,267 (p=0,284)
Indice de MCD	0,166 (p=0,511)	0,136 (p=0,590)	0,158 (p=0,531)	0,230 (p=0,358)
REM sem atonia	-0,092 (p=0,717)	0,067 (p=0,791)	-0,110 (p=0,663)	0,036 (p=0,886)
PLMi	**-0,654 (p=0,003)*** **	**-0,603 ((p=0,008)*** **	**-0,667 (p=0,002)*** **	**-0,621 (p=0,006)*** **
PLMar	**-0,555 (p=0,017)*** **	**-0,606 (p=0,008)*** **	**-0,572 (p=0,013)*** **	**-0,631 (p=0,005)*** **
Eficiência do sono	-0,148 (p=0,557)	0,043 (p=0,864)	-0,232 (p=0,353)	-0,055 (p=0,829)
Latência N1	-0,005 (p=0,984)	0,021 (p=0,935)	0,025 (p=0,922)	0,119 (p=0,639)
Latência REM	-0,241 (p=0,335)	-0,089 (p=0,726)	-0,278 (p=0,264)	-0,056 (p=0,826)
Teor N1	0,175 (p=0,488)	0,071 (p=0,779)	0,188 (p=0,455)	0,083 (p=0,745)
Teor N2	-0,196 (p=0,436)	-0,072 (p=0,776)	-0,233 (p=0,351)	-0,181 (p=0,473)
Teor N3	-0,033 (p=0,896)	-0,099 (p=0,696)	0,000 (p=1,000)	-0,020 (p=0,938)
Teor REM	0,132 (p=0,602)	0,090 (p=0,723)	0,100 (p=0,692)	0,063 (p=0,804)
WASO	0,063 (p=0,803)	-0,113 (p=0,657)	0,100 (p=0,663)	-0,040 (p=0,874)
IAoH	0,298 (p=0,230)	0,136 (p=0,591)	0,307 (p=0,216)	0,186 (p=0,460)
SpO2 média	0,227 (p=0,365)	0,240 (p=0,338)	0,246 (p=0,325)	0,266 (p=0,285)

MCD microdespertares**; PSG** polissonografia; **TTR** tempo total de registro. Estatística pelo cálculo do coeficiente de correlação de *Spearman*. Fonte: autoria própria.

APÊNDICE L – Coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de sequências ALMA por terços/metades do registro e os parâmetros polissonográficos gerais

Parâmetros PSG	Primeiro terço		Segundo terço		Terceiro terço		Primeira Metade		Segunda Metade	
	rho	*p*	*rho*	*p*	*rho*	*p*	*rho*	*p*	*rho*	*p*
TST	0,049	0,856	0,188	0,486	**0,547**	**0,028***	0,019	0,945	**0,631**	**0,009***
WASO	-0,281	0,292	-0,007	0,98	0,108	0,692	-0,121	0,654	-0,006	0,983
Eficiência do sono	-0,157	0,562	-0,018	0,948	0,064	0,814	-0,324	0,221	0,228	0,395
Num Desp	0,283	0,288	0,312	0,24	0,34	0,198	0,324	0,221	0,386	0,139
Indice Desp	0,218	0,418	0,22	0,413	0,097	0,722	0,369	0,159	0,004	0,987
Número de MCD	0,44	0,088	0,115	0,672	0,097	0,72	**0,512**	**0,043***	-0,05	0,854
Índice de MCD	0,482	0,059	0,115	0,672	0,01	0,97	**0,555**	**0,026***	-0,147	0,587
Latência N1	0,287	0,281	-0,198	0,463	-0,196	0,467	0,238	0,374	-0,353	0,18
Latência REM	-0,006	0,981	-0,215	0,424	**-0,594**	**0,015***	-0,183	0,498	-0,403	0,121
IDR	0,386	0,14	-0,046	0,866	-0,145	0,593	0,402	0,123	-0,08	0,769
IAH	0,381	0,145	-0,076	0,78	-0,141	0,601	0,41	0,115	-0,135	0,617
IAoH	0,348	0,187	-0,042	0,876	-0,081	0,765	0,342	0,195	-0,007	0,978
Sat Média	-0,046	0,865	-0,095	0,727	**0,636**	**0,008***	-0,189	0,484	0,468	0,068
Sat Mínima	0,275	0,304	-0,089	0,744	0,298	0,262	0,103	0,704	0,22	0,413
PLMi	-0,463	0,071	-0,318	0,23	-0,319	0,229	-0,417	0,108	-0,461	0,072
PLMar	-0,425	0,101	-0,381	0,145	-0,321	0,226	-0,297	0,264	**-0,572**	**0,021***
Percentual RWA	0,365	0,165	0,315	0,235	0,107	0,693	0,285	0,285	0,13	0,63
Teor N1	0,385	0,141	0,165	0,542	0,083	0,761	0,291	0,275	0,206	0,444
Teor N2	-0,305	0,251	-0,069	0,799	-0,355	0,177	-0,273	0,305	-0,294	0,269
Teor N3	0,101	0,711	0,039	0,886	-0,135	0,617	0,074	0,786	-0,068	0,803
Teor REM	-0,029	0,915	-0,122	0,654	0,448	0,082	0,083	0,76	0,203	0,451

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **IAH** índice de Apneia+Hipopneia; **IAoH** índice de Apneia+Hipopneia Obstrutiva; **IDR** índice de Distúrbio Respiratório; **MCD** microdespertares; **PLMi** índice de movimentos periódicos dos membros; **PLMar** índice de movimentos periódicos dos membros associados a despertares; **RWA** sono REM sem atonia; **SpO2** saturação periférica de oxigênio; TST tempo total de sono; **WASO** tempo acordado após o início do sono. Fonte: autoria própria.

APÊNDICE M – Coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de sequências HFT por terços/metades do registro e os parâmetros polissonográficos gerais

Parâmetros PSG	Primeiro terço		Segundo terço		Terceiro terço		Primeira Metade		Segunda Metade	
	rho	*p*	*rho*	*p*	*rho*	*p*	*rho*	*p*	*rho*	*p*
TST	0,001	*0,996*	0,255	*0,401*	0,508	*0,076*	0,023	*0,941*	0,486	*0,092*
WASO	-0,035	*0,91*	0,074	*0,811*	0,278	*0,358*	-0,008	*0,978*	0,22	*0,469*
Eficiência do sono	-0,11	*0,721*	0,081	*0,794*	0,096	*0,756*	-0,028	*0,927*	0,159	*0,604*
Num Desp	0,057	*0,855*	**0,766**	***0,002****	0,287	*0,342*	0,122	*0,692*	**0,637**	***0,019****
Indice Desp	0,15	*0,624*	**0,725**	***0,005****	0,162	*0,597*	0,292	*0,334*	0,416	*0,158*
Número de MCD	0,232	*0,447*	0,195	*0,524*	0,156	*0,61*	0,379	*0,201*	-0,059	*0,849*
Índice de MCD	0,298	*0,323*	0,289	*0,339*	0,069	*0,822*	0,467	*0,108*	-0,059	*0,849*
Latência N1	**0,556**	***0,049****	-0,221	*0,467*	-0,347	*0,245*	0,385	*0,194*	-0,449	*0,124*
Latência REM	0,333	*0,267*	-0,141	*0,646*	**-0,64**	***0,019****	0,266	*0,38*	-0,354	*0,235*
IDR	0,384	*0,195*	0,289	*0,338*	-0,322	*0,284*	0,504	*0,079*	-0,182	*0,553*
IAH	0,527	*0,064*	0,235	*0,44*	-0,431	*0,141*	**0,594**	***0,032****	-0,265	*0,382*
IAoH	0,501	*0,081*	0,41	*0,164*	-0,272	*0,368*	**0,612**	***0,026****	-0,022	*0,942*
Sat Média	0,231	*0,448*	-0,185	*0,544*	0,113	*0,712*	0,072	*0,814*	-0,08	*0,795*
Sat Mínima	0,019	*0,951*	-0,037	*0,904*	0,183	*0,549*	-0,043	*0,889*	0,016	*0,96*
PLMi	-0,164	*0,592*	-0,449	*0,124*	-0,484	*0,094*	-0,307	*0,307*	**-0,618**	***0,024****
PLMar	-0,09	*0,77*	-0,368	*0,217*	-0,421	*0,152*	-0,225	*0,46*	-0,545	*0,054*
Percentual RWA	-0,027	*0,929*	0,304	*0,313*	0,333	*0,266*	-0,007	*0,981*	0,308	*0,306*
Teor N1	0,492	*0,088*	**0,604**	***0,029****	-0,069	*0,822*	0,535	*0,06*	0,271	*0,371*
Teor N2	-0,394	*0,183*	-0,517	*0,071*	0,127	*0,678*	-0,478	*0,098*	-0,075	*0,807*
Teor N3	0,087	*0,778*	0,168	*0,584*	**-0,561**	***0,046****	0,125	*0,685*	-0,209	*0,493*
Teor REM	-0,159	*0,603*	-0,067	*0,827*	0,414	*0,159*	-0,021	*0,945*	0,029	*0,924*

HFT Tremor Hipnagógico dos Pés; **IAH** índice de Apneia+Hipopneia; **IAoH** índice de Apneia+Hipopneia Obstrutiva; **IDR** índice de Distúrbio Respiratório; **MCD** microdespertares; **PLMi** índice de movimentos periódicos dos membros; **PLMar** índice de movimentos periódicos dos membros associados a despertares; **RWA** sono REM sem atonia; **SpO2** saturação periférica de oxigênio; **TST** tempo total de sono; **WASO** tempo acordado após o início do sono. Fonte: autoria própria.

APÊNDICE N – Coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de surtos individuais ALMA por terços/metades do registro e os parâmetros polissonográficos gerais

Parâmetros PSG	Primeiro terço		Segundo terço		Terceiro terço		Primeira Metade		Segunda Metade	
	rho	*p*	*rho*	*p*	*rho*	*p*	*rho*	*p*	*rho*	*p*
TST	0,111	0,681	0,178	0,51	0,398	0,126	0,057	0,835	0,436	0,092
WASO	-0,305	0,251	-0,054	0,842	-0,078	0,774	-0,144	0,594	-0,1	0,712
Eficiência do sono	-0,105	0,698	0,019	0,943	0,215	0,424	-0,303	0,254	0,274	0,304
Num Desp	0,231	0,39	0,298	0,262	0,031	0,909	0,287	0,282	0,112	0,679
Indice Desp	0,17	0,528	0,184	0,494	-0,173	0,521	0,341	0,196	-0,204	0,45
Número de MCD	0,496	0,051	0,071	0,794	0,252	0,347	**0,538**	**0,032***	0,156	0,564
Índice de MCD	**0,512**	**0,043***	0,071	0,794	0,155	0,567	**0,556**	**0,025***	0,056	0,837
Latência N1	0,24	0,371	-0,191	0,479	-0,021	0,94	0,212	0,431	-0,072	0,791
Latência REM	-0,028	0,919	-0,184	0,494	-0,437	0,091	-0,228	0,395	-0,265	0,322
IDR	0,41	0,115	-0,059	0,827	-0,186	0,49	0,402	0,123	-0,174	0,519
IAH	0,408	0,116	-0,106	0,695	-0,299	0,261	0,419	0,106	-0,287	0,281
IAoH	0,351	0,183	-0,064	0,813	-0,256	0,338	0,314	0,236	-0,212	0,431
Sat Média	-0,013	0,962	-0,085	0,755	**0,56**	**0,024***	-0,141	0,602	0,472	0,065
Sat Mínima	0,282	0,291	-0,073	0,787	**0,563**	**0,023***	0,099	0,714	**0,545**	**0,029***
PLMi	-0,425	0,101	-0,309	0,244	-0,255	0,341	-0,345	0,191	-0,386	0,14
PLMar	-0,388	0,138	-0,417	0,108	-0,375	0,152	-0,233	0,386	**-0,535**	**0,033***
Percentual RWA	0,363	0,166	0,353	0,18	0,448	0,082	0,275	0,303	0,426	0,1
Teor N1	0,35	0,183	0,148	0,584	0,069	0,799	0,213	0,428	0,193	0,474
Teor N2	-0,331	0,211	-0,056	0,837	-0,084	0,757	-0,3	0,26	-0,074	0,786
Teor N3	0,149	0,582	0,042	0,877	-0,303	0,253	0,121	0,654	-0,228	0,395
Teor REM	0,01	0,971	-0,152	0,574	0,268	0,316	0,149	0,582	0,078	0,774

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **IAH** índice de Apneia+Hipopneia; **IAoH** índice de Apneia+Hipopneia Obstrutiva; **IDR** índice de Distúrbio Respiratório; **MCD** microdespertares; **PLMi** índice de movimentos periódicos dos membros; **PLMar** índice de movimentos periódicos dos membros associados a despertares; **RWA** sono REM sem atonia; **SpO2** saturação periférica de oxigênio; **TST** tempo total de sono; **WASO** tempo acordado após o início do sono. Fonte: autoria própria

APÊNDICE O – Coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de surtos individuais HFT por terços/metades do registro e os parâmetros polissonográficos gerais

Parâmetros PSG	Primeiro terço		Segundo terço		Terceiro terço		Primeira Metade		Segunda Metade	
	rho	***p***	***rho***	***p***	***rho***	***p***	***rho***	***p***	***rho***	***p***
TST	0,075	*0,809*	0,292	*0,333*	0,549	*0,052*	0,17	*0,579*	**0,587**	***0,035****
WASO	-0,09	*0,771*	0,081	*0,794*	0,338	*0,259*	-0,162	*0,597*	0,284	*0,347*
Eficiência do sono	-0,098	*0,749*	0,114	*0,711*	0,035	*0,91*	0,092	*0,764*	0,106	*0,731*
Num Desp	0,062	*0,84*	**0,746**	***0,003****	0,327	*0,275*	0,197	*0,519*	**0,63**	***0,021****
Indice Desp	0,124	*0,686*	**0,718**	***0,006****	0,136	*0,658*	0,341	*0,254*	0,34	*0,256*
Número de MCD	0,231	*0,447*	0,235	*0,44*	0,113	*0,714*	0,413	*0,16*	-0,084	*0,786*
Índice de MCD	0,272	*0,369*	0,322	*0,283*	0,012	*0,97*	0,488	*0,09*	-0,114	*0,71*
Latência N1	0,537	*0,058*	-0,262	*0,388*	-0,286	*0,343*	0,15	*0,624*	-0,418	*0,155*
Latência REM	0,332	*0,267*	-0,148	*0,63*	**-0,659**	***0,014****	0,263	*0,385*	-0,379	*0,202*
IDR	0,467	*0,107*	0,316	*0,293*	-0,382	*0,198*	**0,654**	***0,015****	-0,257	*0,397*
IAH	**0,601**	***0,030****	0,255	*0,4*	-0,459	*0,114*	**0,696**	***0,008****	-0,293	*0,332*
IAoH	0,547	*0,053*	0,43	*0,142*	-0,31	*0,303*	**0,715**	***0,006****	-0,075	*0,807*
Sat Média	0,186	*0,544*	-0,219	*0,472*	0,234	*0,442*	-0,158	*0,606*	0,078	*0,801*
Sat Mínima	-0,004	*0,989*	-0,054	*0,86*	0,265	*0,382*	-0,149	*0,627*	0,106	*0,731*
PLMi	-0,155	*0,612*	-0,507	*0,077*	-0,505	*0,078*	-0,344	*0,249*	**-0,698**	***0,008****
PLMar	-0,073	*0,813*	-0,414	*0,16*	-0,385	*0,194*	-0,3	*0,32*	-0,543	*0,055*
Percentual RWA	-0,044	*0,886*	0,282	*0,35*	0,287	*0,341*	-0,044	*0,886*	0,176	*0,566*
Teor N1	0,413	*0,16*	**0,577**	***0,039****	-0,04	*0,896*	-0,416	*0,157*	0,209	*0,493*
Teor N2	-0,396	*0,181*	-0,503	*0,08*	0,124	*0,686*	-0,497	*0,084*	-0,017	*0,957*
Teor N3	0,144	*0,638*	0,141	*0,646*	**-0,587**	***0,035****	0,263	*0,385*	-0,318	*0,29*
Teor REM	-0,126	*0,682*	-0,003	*0,991*	0,437	*0,135*	0,027	*0,929*	0,124	*0,686*

HFT Tremor Hipnagógico dos Pés; **IAH** índice de Apneia+Hipopneia; **IAoH** índice de Apneia+Hipopneia Obstrutiva; **IDR** índice de Distúrbio Respiratório; **MCD** microdespertares; **PLMi** índice de movimentos periódicos dos membros; **PLMar** índice de movimentos periódicos dos membros associados a despertares; **RWA** sono REM sem atonia; **SpO2** saturação periférica de oxigênio; **TST** tempo total de sono; **WASO** tempo acordado após o início do sono. Fonte: autoria própria

APÊNDICE P – Coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de surtos individuais ALMA por estágios da polissonografia com os parâmetros polissonográficos gerais

Parâmetro PSG	N1		N2		N3		REM		Sono total		Vigília	
	rho	*p*	*rho*	*p*	*rho*	*p*	*rho*	*p*	*rho*	*p*	*rho*	*p*
TST	0,497	0,05	0,092	0,734	-0,034	0,902	0,262	0,327	0,398	0,127	0,378	0,149
WASO	-0,262	0,326	-0,08	0,768	-0,023	0,933	0,029	0,915	-0,309	0,244	0,116	0,668
Eficiência do sono	0,215	0,425	-0,223	0,407	-0,379	0,148	0,165	0,54	-0,085	0,753	0,164	0,543
Num Desp	0,356	0,176	-0,054	0,844	0,092	0,734	0,429	0,097	0,019	0,944	0,362	0,168
Indice Desp	-0,164	0,543	0,132	0,626	0,31	0,243	0,258	0,335	-0,212	0,431	0,08	0,768
Número de MCD	-0,256	0,338	**0,531**	**0,034***	0,483	0,058	0,402	0,123	0,249	0,353	0,225	0,403
Índice de MCD	-0,278	0,297	0,446	0,083	0,483	0,058	0,395	0,13	0,121	0,656	0,204	0,448
Latência N1	-0,196	0,466	0,262	0,326	0,493	0,052	0,019	0,943	0,084	0,757	-0,085	0,755
Latência REM	-0,164	0,543	-0,352	0,181	-0,179	0,507	-0,298	0,262	-0,286	0,283	-0,274	0,305
IDR	-0,262	0,328	**0,587**	**0,017***	0,336	0,203	-0,176	0,516	0,26	0,331	-0,37	0,158
IAH	-0,35	0,183	0,486	0,056	0,378	0,148	-0,165	0,541	0,155	0,567	-0,338	0,201
IAoH	-0,219	0,416	0,412	0,113	0,461	0,072	-0,19	0,481	0,179	0,506	-0,338	0,201
Sat Média	0,357	0,175	-0,045	0,868	0,25	0,35	0,395	0,13	0,281	0,291	0,471	0,066
Sat Mínima	0,328	0,215	0,04	0,882	0,15	0,58	0,485	0,057	0,326	0,218	**0,547**	**0,028***
PLMi	**-0,525**	**0,037***	-0,161	0,552	-0,175	0,518	-0,295	0,268	-0,446	0,084	-0,312	0,239
PLMar	**-0,702**	**0,002***	-0,174	0,519	-0,18	0,504	-0,264	0,323	**-0,543**	**0,03***	-0,267	0,318
Percentual RWA	0,376	0,151	0,394	0,132	0,122	0,654	0,299	0,26	0,271	0,311	0,183	0,498
Teor N1	0,319	0,228	0,031	0,909	0,223	0,407	0,109	0,689	0,057	0,835	0,137	0,614
Teor N2	0,126	0,643	-0,331	0,211	**-0,527**	**0,036***	-0,327	0,216	-0,158	0,56	-0,165	0,542
Teor N3	-0,264	0,323	0,053	0,844	-0,005	0,985	-0,162	0,549	0,044	0,871	-0,171	0,526
Teor REM	-0,178	0,511	0,24	0,37	-0,061	0,821	0,425	0,101	0,016	0,953	0,286	0,283

ALMA Ativação Muscular Alterna das Pernas; **IAH** índice de Apneia+Hipopneia; **IAoH** índice de Apneia+Hipopneia Obstrutiva; **IDR** índice de Distúrbio Respiratório; **MCD** microdespertares; **PLMi** índice de movimentos periódicos dos membros; **PLMar** índice de movimentos periódicos dos membros associados a despertares; **PSG** polissonografia; **RWA** sono REM sem atonia; **SpO2** saturação periférica de oxigênio; **TST** tempo total de sono; **WASO** tempo acordado após o início do sono. Fonte: autoria própria.

APÊNDICE Q – Coeficientes de correlação de *Spearman* entre os índices de surtos individuais HFT por estágios da polissonografia com os parâmetros polissonográficos gerais

Parâmetros PSG	N1		N2		N3		REM		Sono total		Vigília	
	rho	***p***	***rho***	***p***	***rho***	***p***	***rho***	***p***	***rho***	***p***	***rho***	***p***
TST	0,16	*0,601*	0,33	*0,271*	-0,171	*0,576*	0,379	*0,202*	0,434	*0,138*	-0,109	*0,724*
WASO	0,221	*0,468*	-0,334	*0,264*	-0,316	*0,293*	0,301	*0,318*	0,192	*0,529*	0,007	*0,983*
Eficiência do sono	0,036	*0,907*	0,263	*0,386*	0,238	*0,434*	-0,241	*0,427*	-0,005	0,986	-0,201	*0,51*
Num Desp	0,09	*0,771*	0,263	*0,385*	-0,1	0,744	**0,676**	***0,011****	0,481	0,096	0,403	*0,172*
Indice Desp	0,078	*0,801*	0,293	*0,332*	-0,082	*0,791*	0,47	0,105	0,291	*0,334*	0,221	*0,467*
Arousals	-0,37	*0,213*	0,334	*0,264*	-0,004	*0,99*	0,341	*0,254*	-0,027	*0,929*	-0,47	*0,105*
Índice de MCD	-0,221	*0,468*	0,323	*0,282*	0,004	*0,99*	0,235	*0,44*	0,481	*0,096*	-0,268	*0,375*
Latência N1	-0,454	*0,119*	-0,072	*0,816*	0,134	*0,663*	0,194	*0,525*	-0,28	*0,354*	-0,047	*0,879*
Latência REM	0,108	*0,727*	0,102	*0,741*	**0,658**	***0,015****	**-0,755**	***0,003****	-0,236	*0,437*	0,248	*0,413*
IDR	-0,173	*0,571*	0,49	*0,089*	-0,007	*0,981*	-0,055	*0,859*	0,003	*0,993*	0,255	*0,4*
IAH	-0,119	*0,697*	0,43	*0,142*	0,137	*0,654*	-0,128	*0,676*	-0,016	*0,957*	0,275	*0,363*
IAoH	0	*1*	0,526	*0,065*	0,138	*0,654*	-0,013	*0,968*	0,22	*0,47*	0,363	*0,223*
Sat Média	-0,261	*0,389*	-0,303	*0,314*	-0,172	*0,575*	0,51	*0,075*	-0,044	*0,886*	0,077	*0,801*
Sat Mínima	-0,514	*0,072*	-0,136	*0,658*	0,006	*0,985*	0,547	*0,053*	-0,128	*0,677*	-0,238	*0,434*
PLMi	-0,212	*0,487*	-0,394	*0,183*	0,081	*0,792*	**-0,567**	***0,043****	**-0,786**	***0,001****	-0,364	*0,221*
PLMar	-0,327	*0,275*	-0,44	*0,132*	0,121	*0,693*	-0,285	*0,345*	**-0,669**	***0,012****	-0,414	*0,16*
Percentual RWA	-0,239	*0,432*	0,201	*0,51*	-0,203	*0,505*	0,44	*0,133*	-0,032	*0,918*	-0,378	*0,203*
Teor N1	0,167	*0,585*	0,131	*0,669*	0,182	*0,552*	0,182	*0,552*	0,126	*0,681*	0,262	*0,388*
Teor N2	0,185	*0,545*	-0,305	*0,312*	0,063	*0,838*	-0,401	*0,175*	-0,137	*0,655*	-0,43	*0,143*
Teor N3	-0,012	*0,969*	0,161	*0,599*	0,227	*0,456*	-0,454	*0,119*	-0,088	*0,775*	0,362	*0,224*
Teor REM	-0,532	0,061	0,054	*0,861*	-0,32	*0,287*	**0,66**	***0,014****	0,099	*0,748*	-0,292	*0,332*

HFT Tremor Hipnagógico dos Pés; **IAH** índice de Apneia+Hipopneia; **IAoH** índice de Apneia+Hipopneia Obstrutiva; **IDR** índice de Distúrbio Respiratório; **MCD** microdespertares; **PLMi** índice de movimentos periódicos dos membros; **PLMar** índice de movimentos periódicos dos membros associados a despertares; **RWA** sono REM sem atonia; **SpO2** saturação periférica de oxigênio; **TST** tempo total de sono; **WASO** tempo acordado após o início do sono. Fonte: autoria própria.

APÊNDICE R — Atlas de sequências HFT/ALMA em crianças

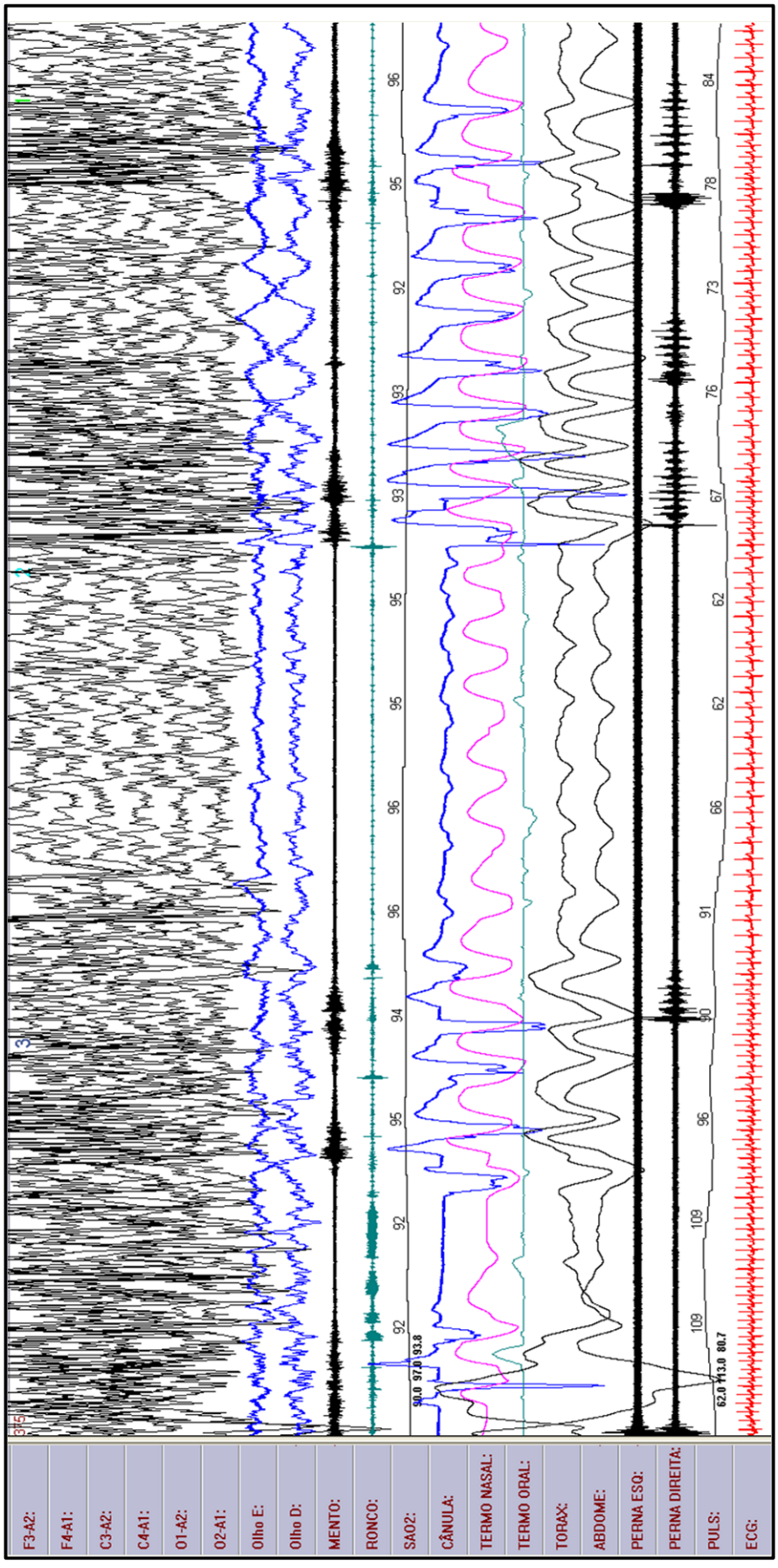
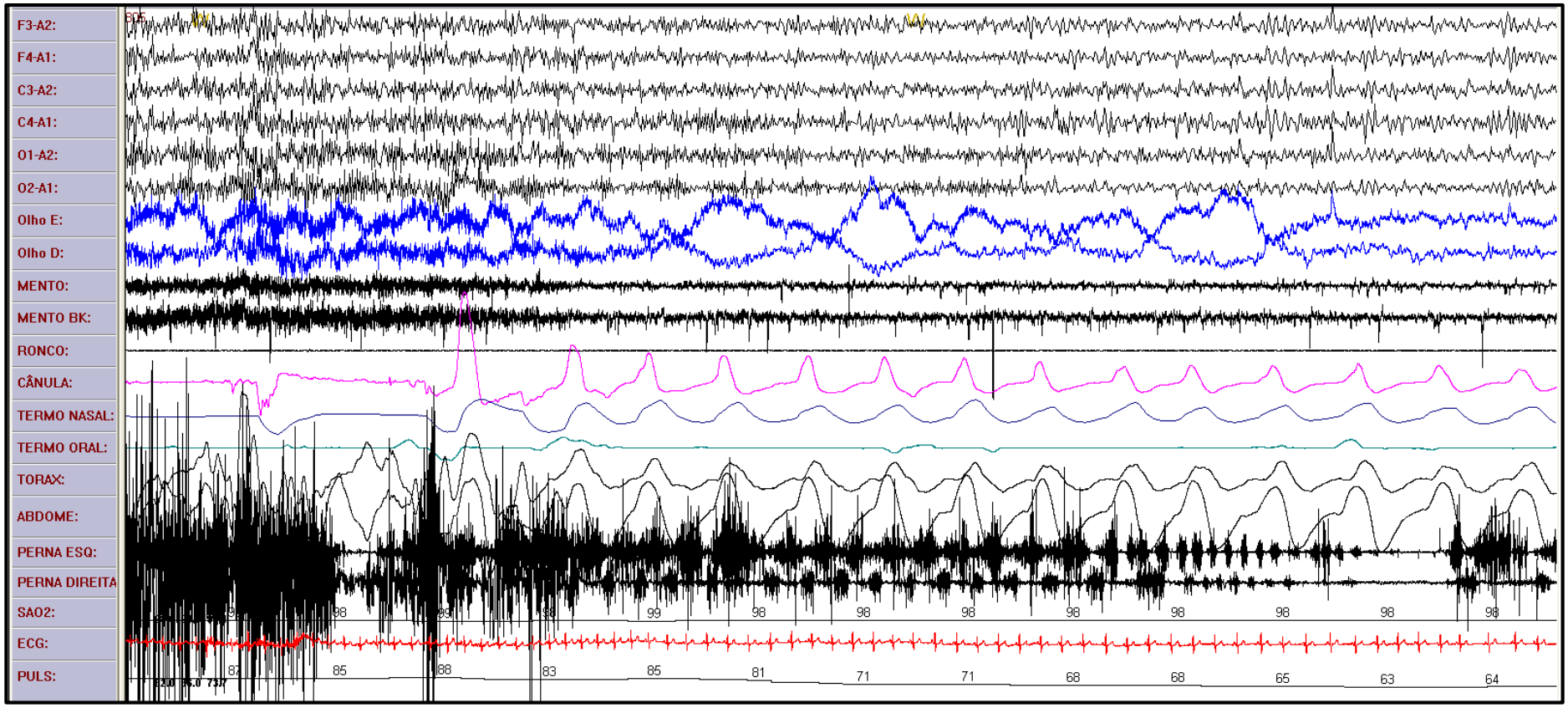


Figura R.1 — Sequências HFT associadas a microdespertares e hipopneias em sono fase N3 (indivíduo 2, sexo masculino, idade 10 anos, época de 90 segundos)

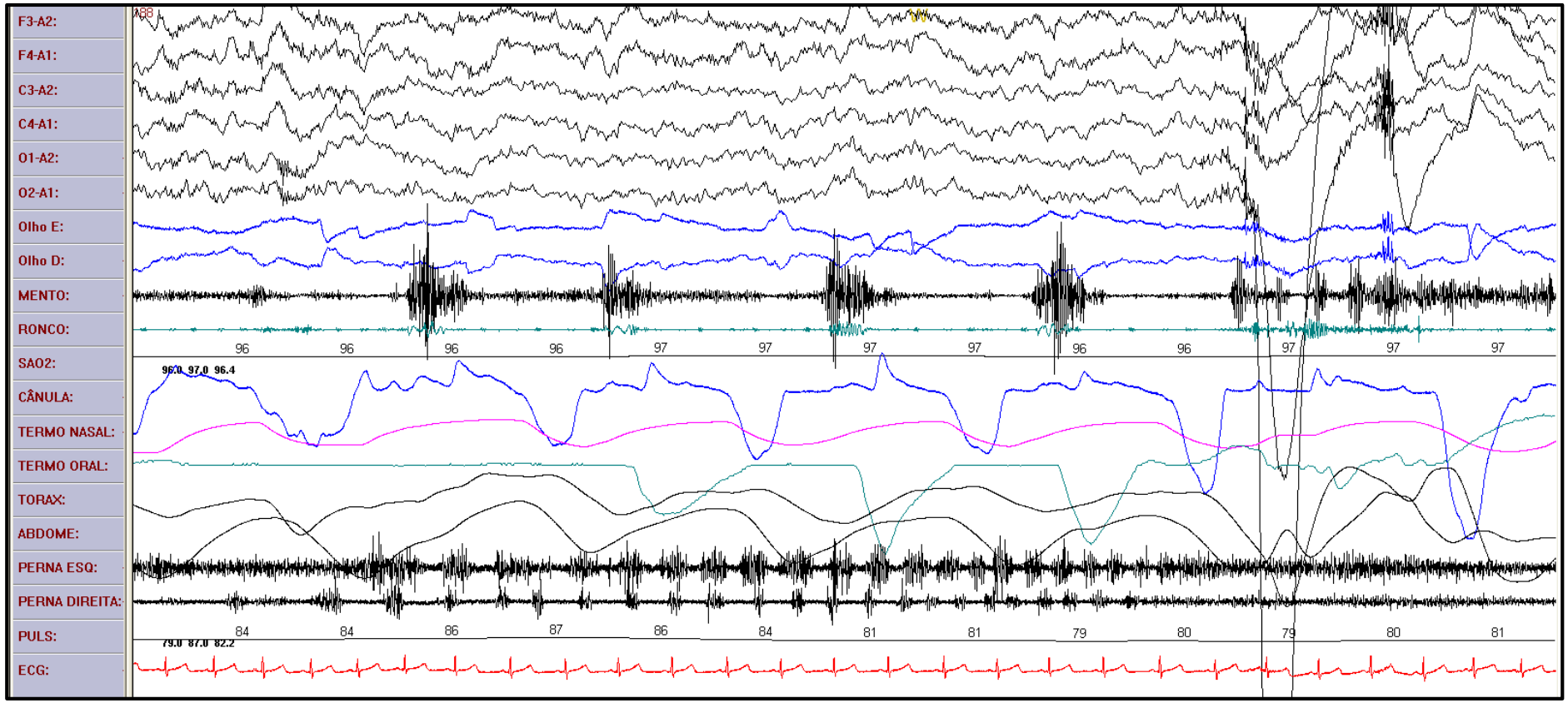
Fonte: autoria própria.

Figura R.2 — Sequência ALMA com surtos musculares com duração de até 2700 mseg, evoluindo com redução da duração e aumento da frequência ocorrendo em transição vigília-sono (indivíduo 15, sexo masculino, idade 9 anos, época de 60 segundos)



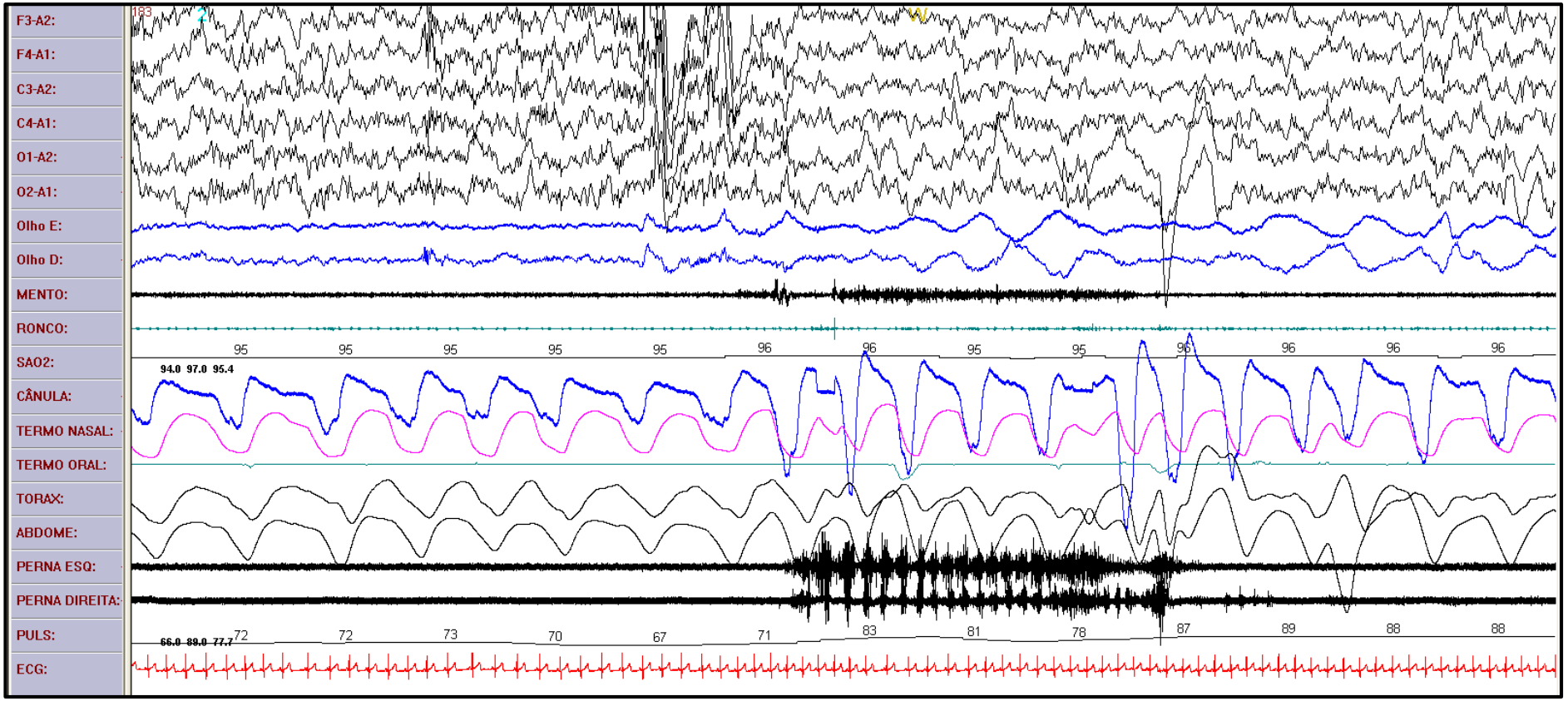
Fonte: autoria própria.

Figura R.3 — Sequência mista HFT bilateral/ALMA (indivíduo 2, sexo masculino, idade 10 anos, época de 20 segundos)



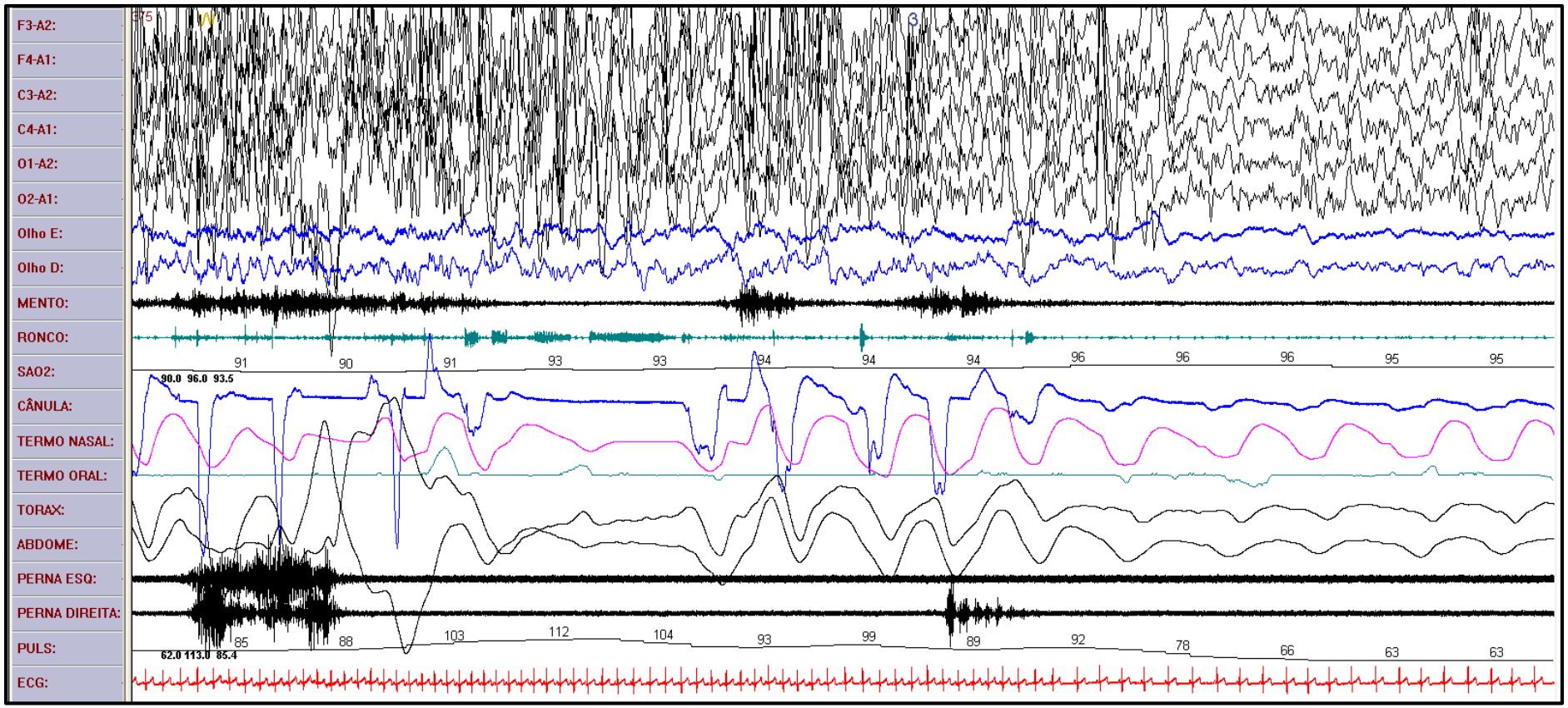
Fonte: autoria própria.

Figura R.4 — Sequência HFT bilateral após microdespertar de sono fase N2 (indivíduo 2, sexo masculino, idade 10 anos, época de 20 segundos)



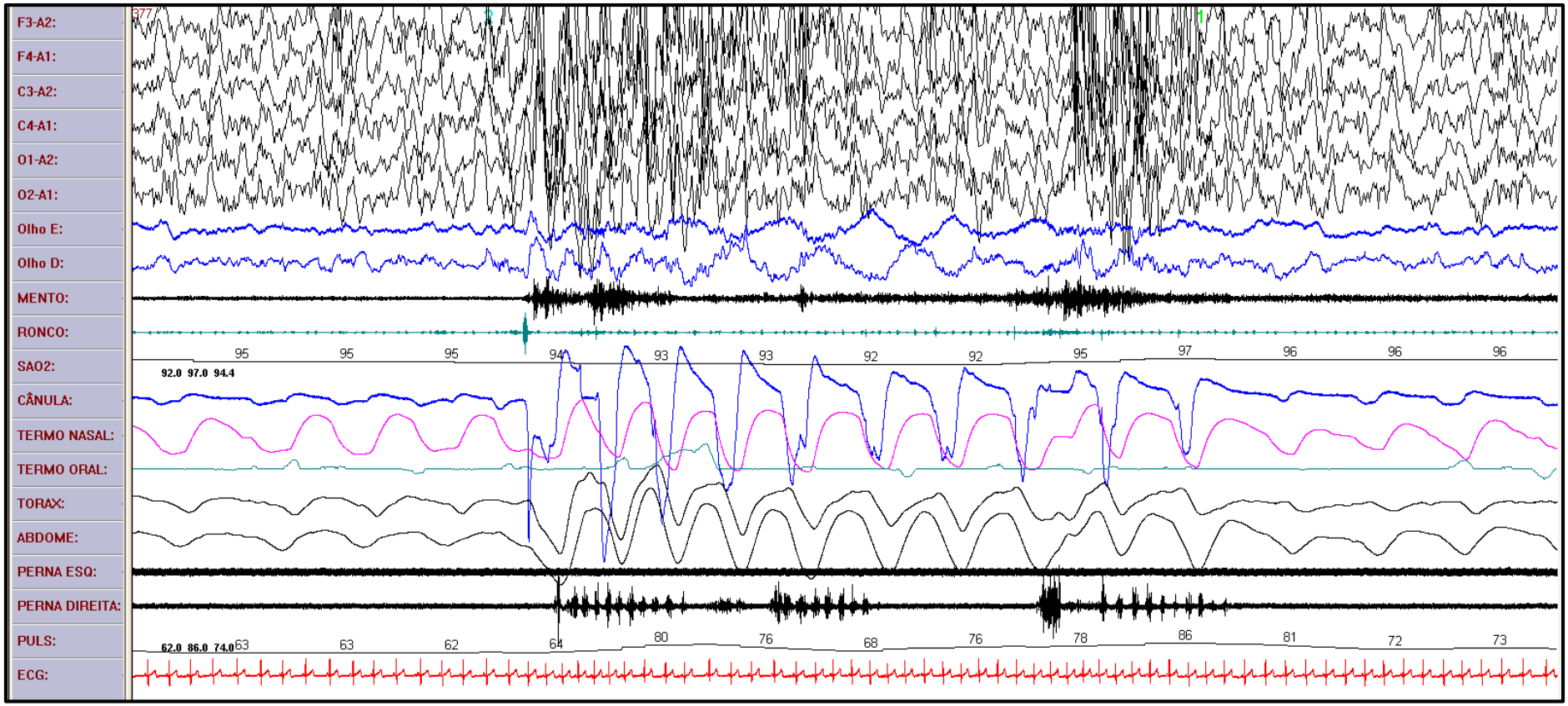
Fonte: autoria própria.

Figura R.5 —Sequência HFT após hipopneia e microdespertar de sono fase N3 (indivíduo 2, sexo masculino, idade 10 anos, época de 60 segundos)



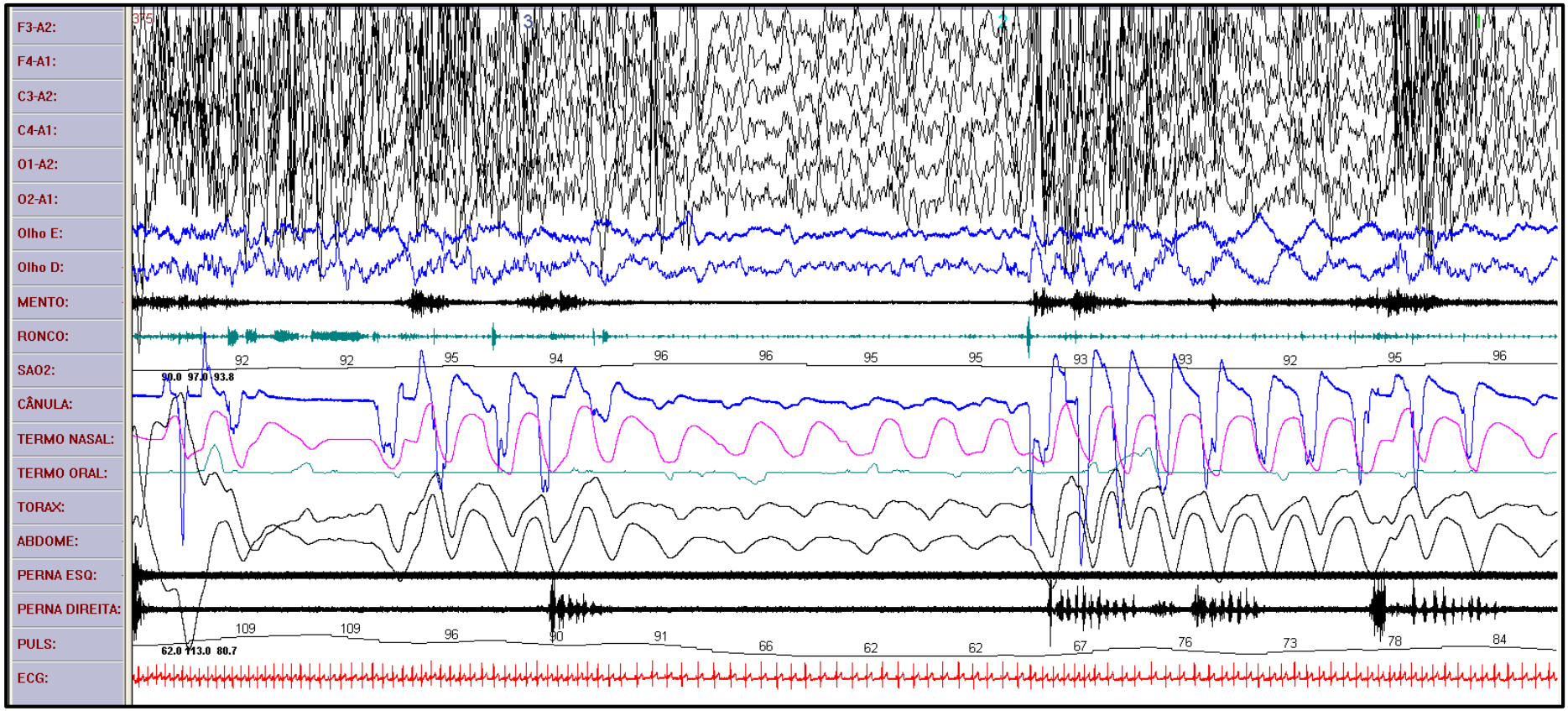
Fonte: autoria própria.

Figura R.6 — Sequências HFT após hipopneia e microdespertar de sono fase N3 (indivíduo 2, sexo masculino, idade 10 anos, época de 60 segundos)



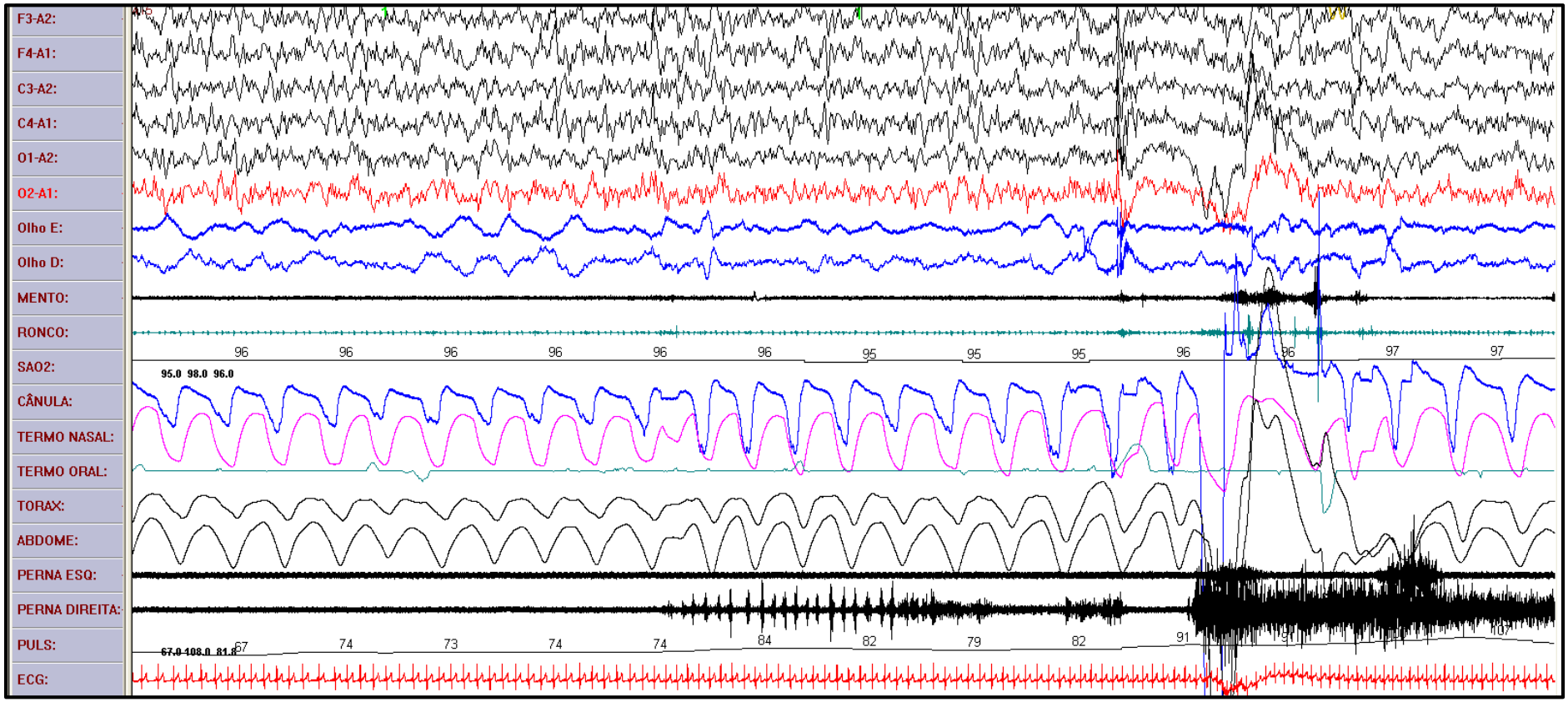
Fonte: autoria própria.

Figura R.7 — Sequências HFT após hipopneias e microdespertares de sono fase N3 (indivíduo 2, sexo masculino, idade 10 anos, época de 90 segundos)



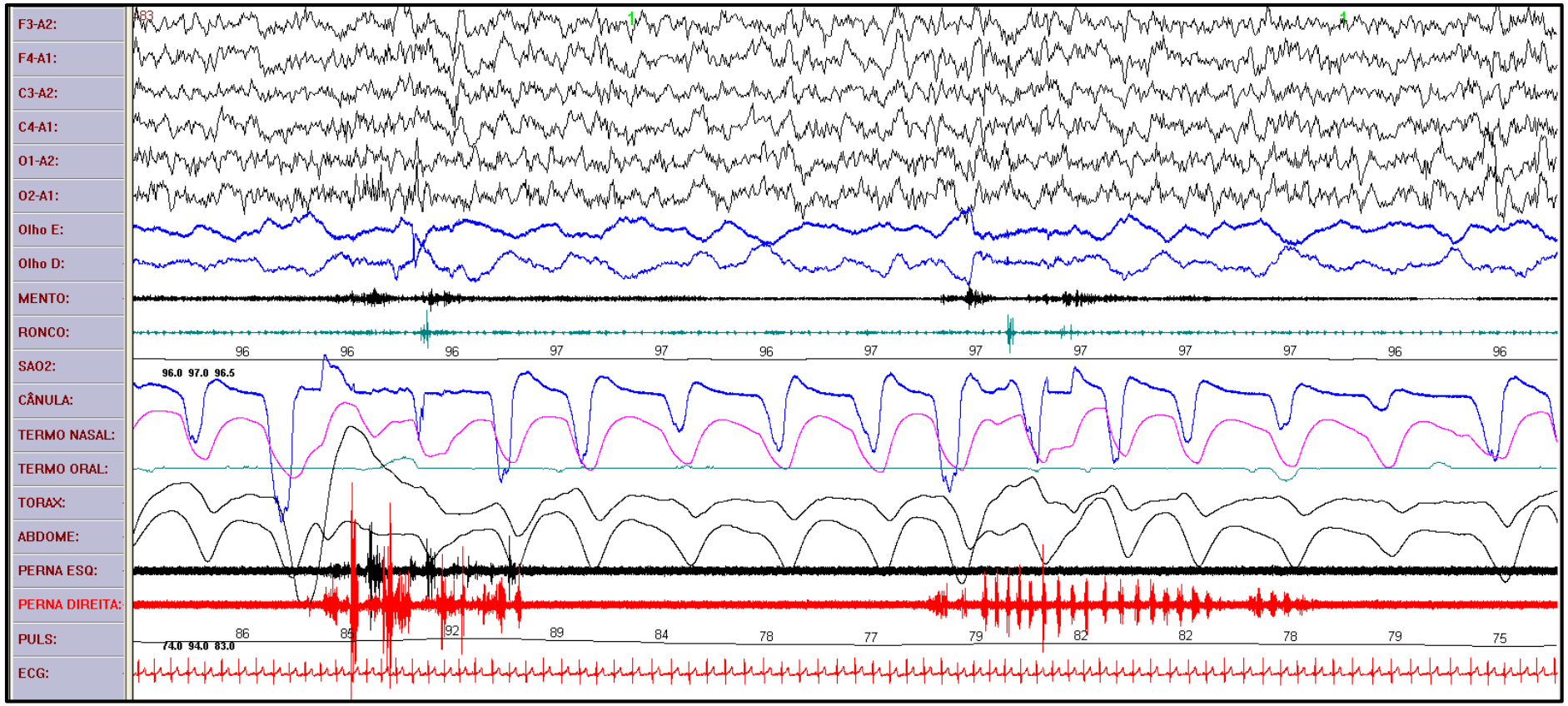
Fonte: autoria própria.

Figura R.8 — Sequência HFT em sono fase N1 precedida por elevação progressiva da frequência cardíaca e seguida por despertar (indivíduo 2, sexo masculino, idade 10 anos, época de 90 segundos)



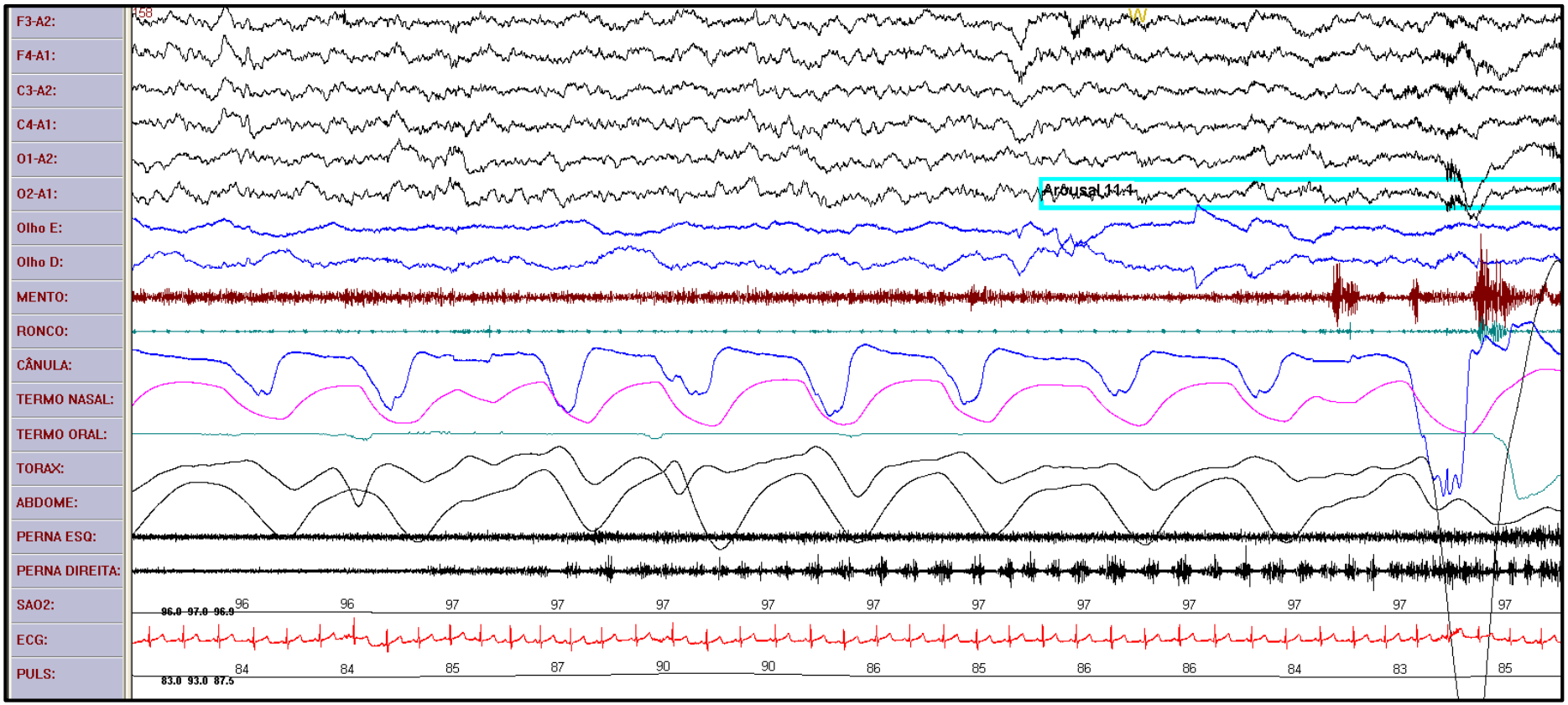
Fonte: autoria própria.

Figura R.9 — Sequências ALMA e HFT ocorrendo consecutivamente na transição vigília-sono (indivíduo 2, sexo masculino, idade 10 anos, época de 60 segundos)



Fonte: autoria própria.

Figura R.10 — Sequência HFT em sono fase N1 antecedendo despertar (indivíduo 2, sexo masculino, idade 10 anos, época de 30 segundos)



Fonte: autoria própria.

Figura R.11 — Sequência ALMA após microdespertar de sono fase N2 e pausa respiratória central (indivíduo 5, sexo feminino, idade 5 anos, época de 60 segundos)

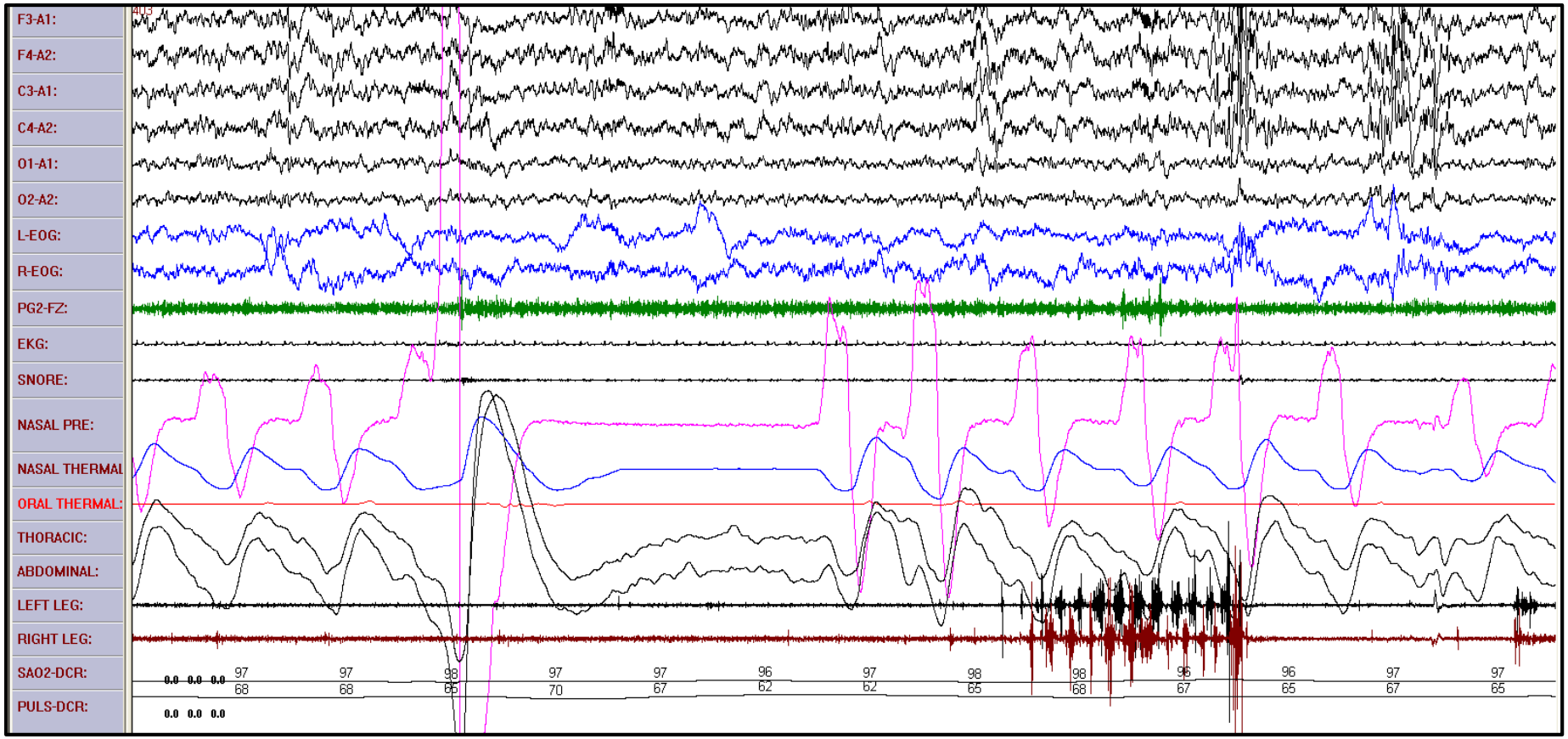
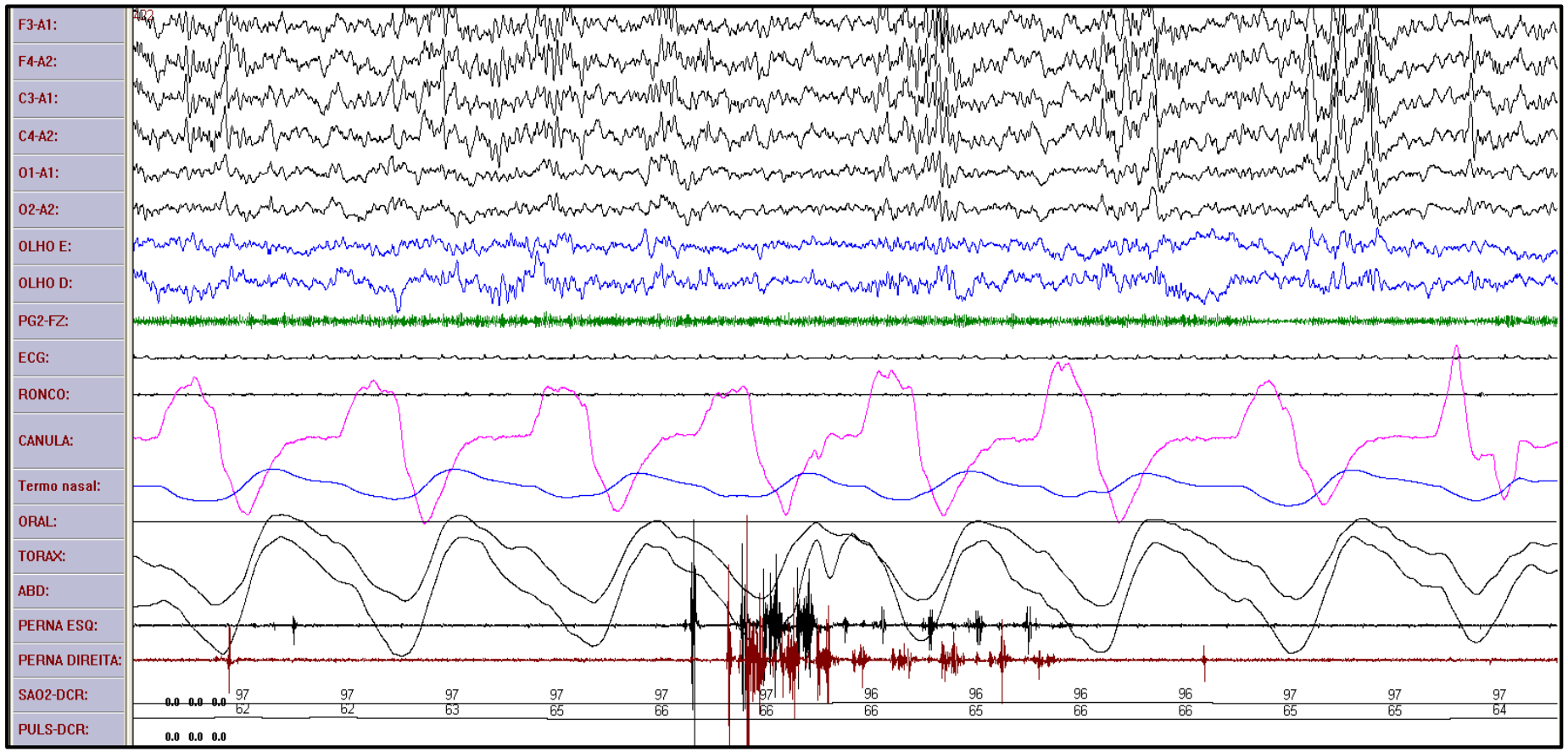
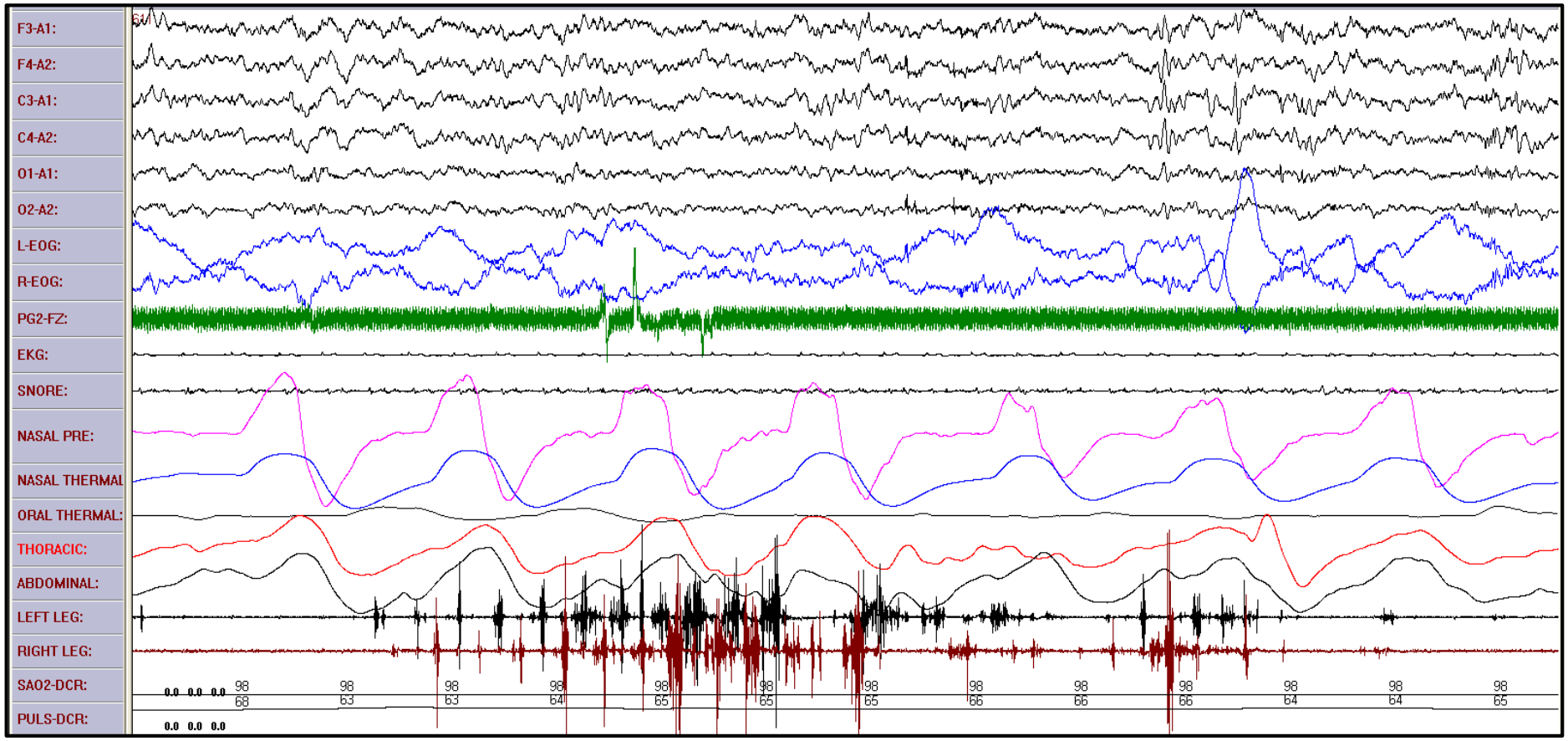


Figura R.12 — Sequência ALMA em sono fase N2 (indivíduo 5, sexo feminino, idade 5 anos, época de 30 segundos)



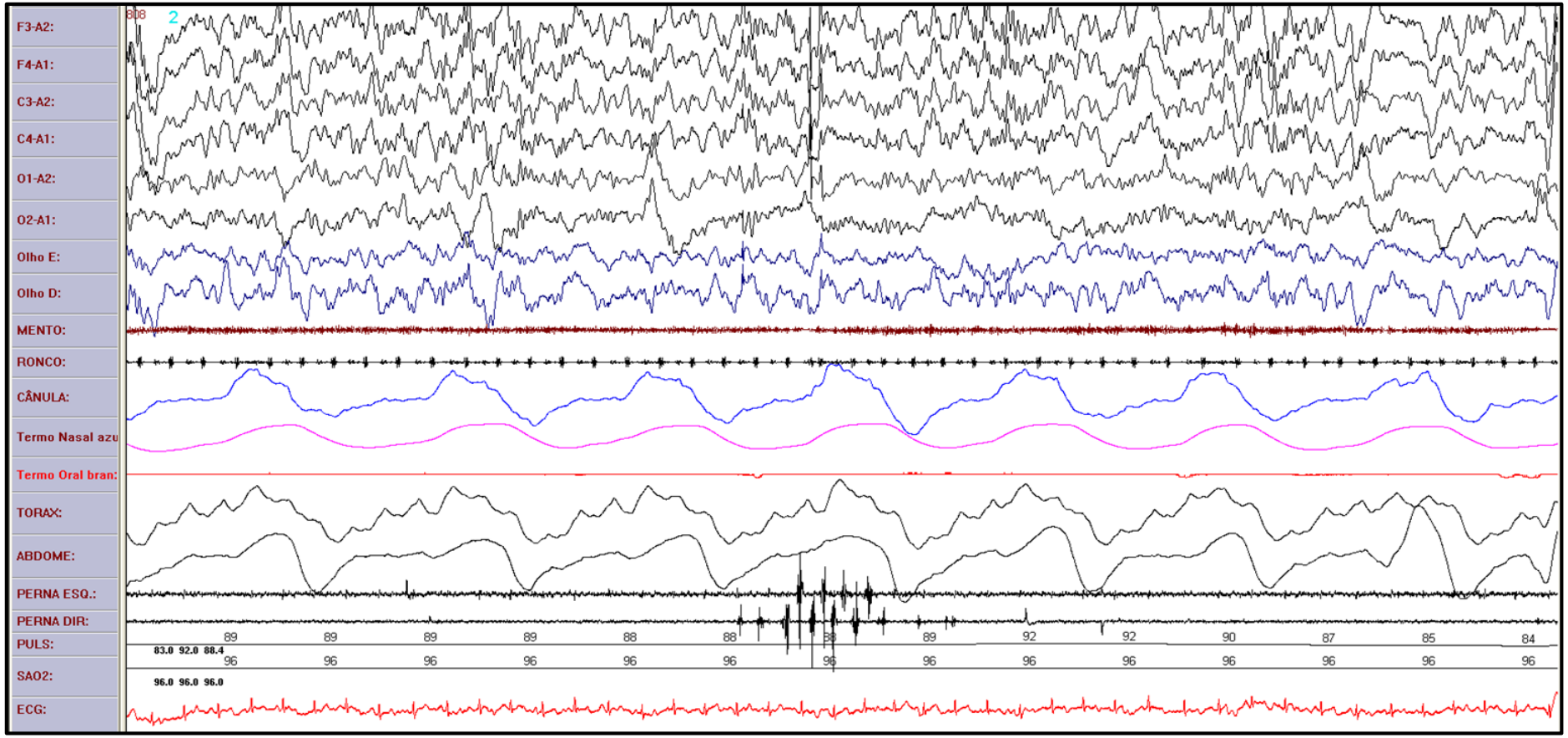
Fonte: autoria própria.

Figura R.13 — Sequência ALMA ocorrendo entre microdespertares de sono fase N1 (indivíduo 5, sexo feminino, idade 5 anos, época de 60 segundos)



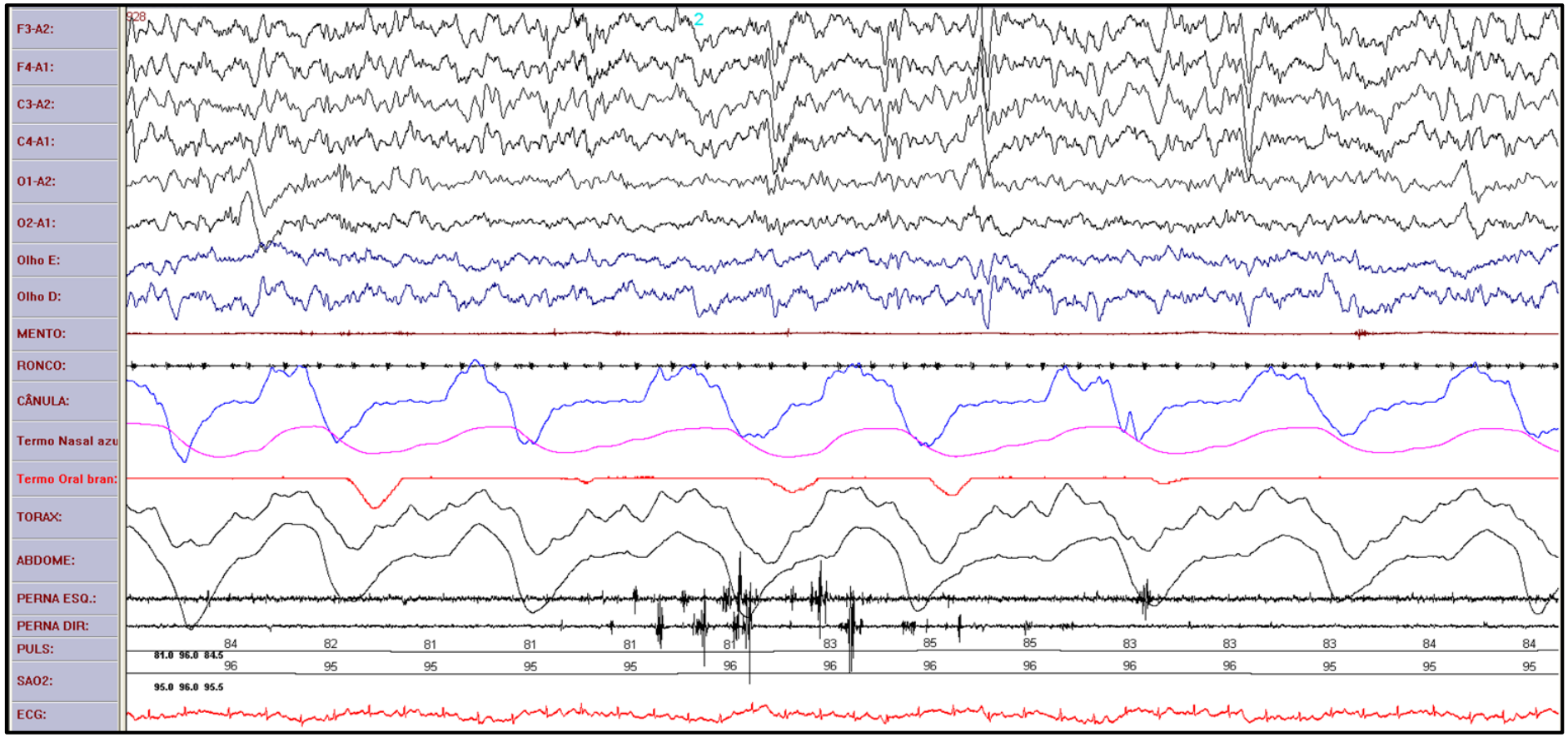
Fonte: autoria própria.

Figura R.14 — Sequência ALMA em sono fase N2 (indivíduo 10, sexo masculino, idade 11 anos, época de 30 segundos)



Fonte: autoria própria.

Figura R.15 — Sequência ALMA com variação da duração do surto muscular e irregularidade na alternância da ativação muscular (indivíduo 10, sexo masculino, idade 11 anos, época de 30 segundos)



Fonte: autoria própria.

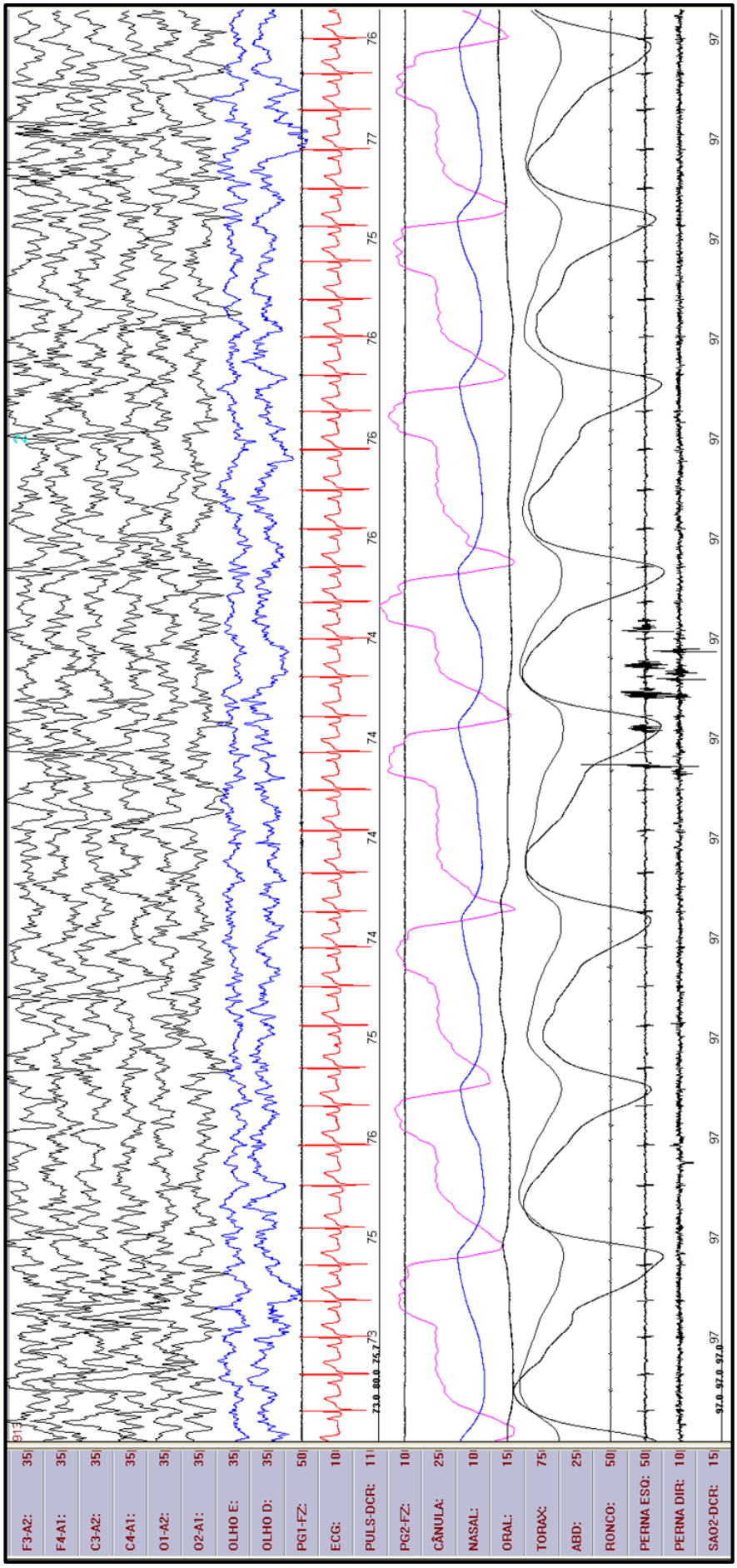
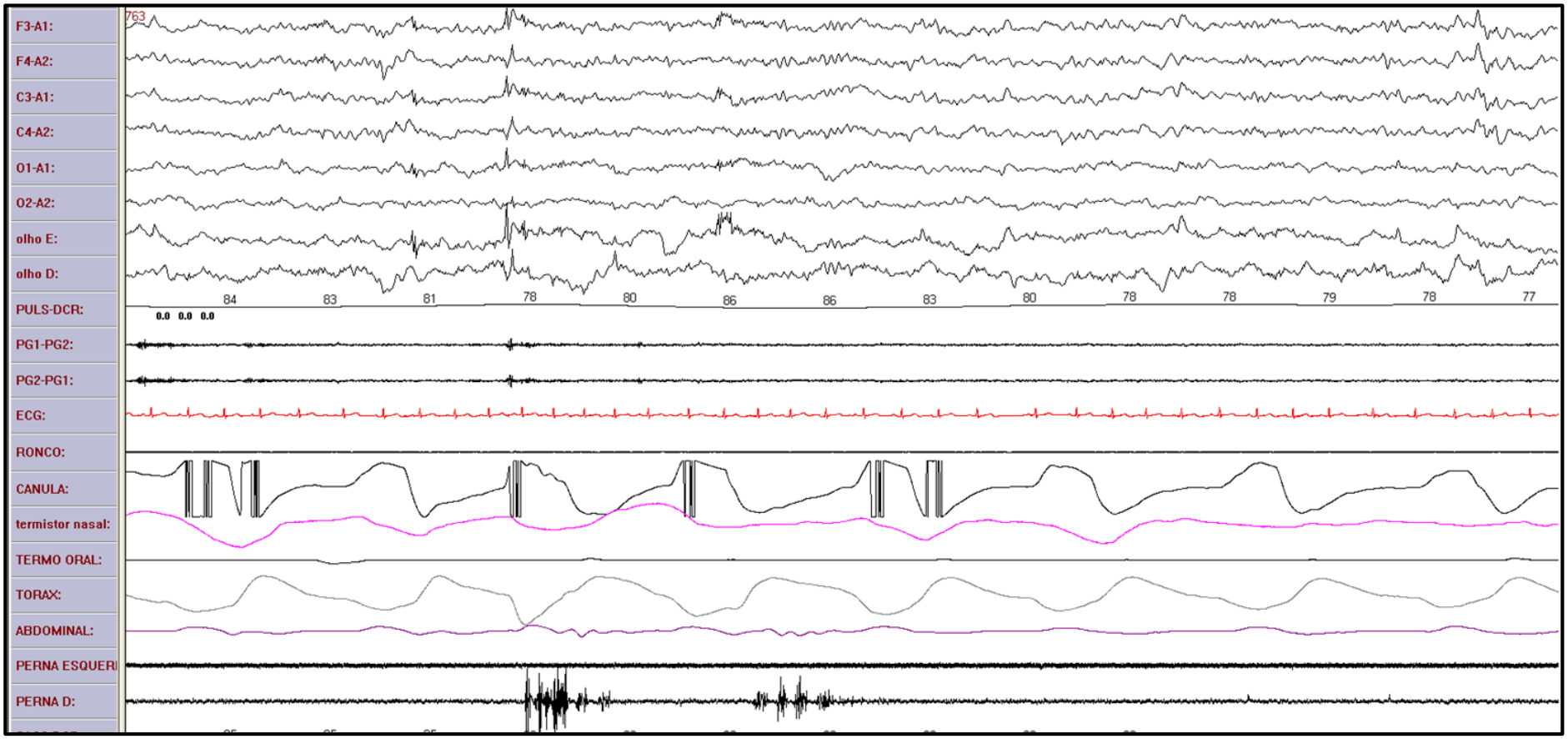


Figura R.16 — Sequência HFT em sono fase N2 (indivíduo 9, sexo feminino, idade 8 anos, época de 30 segundos)

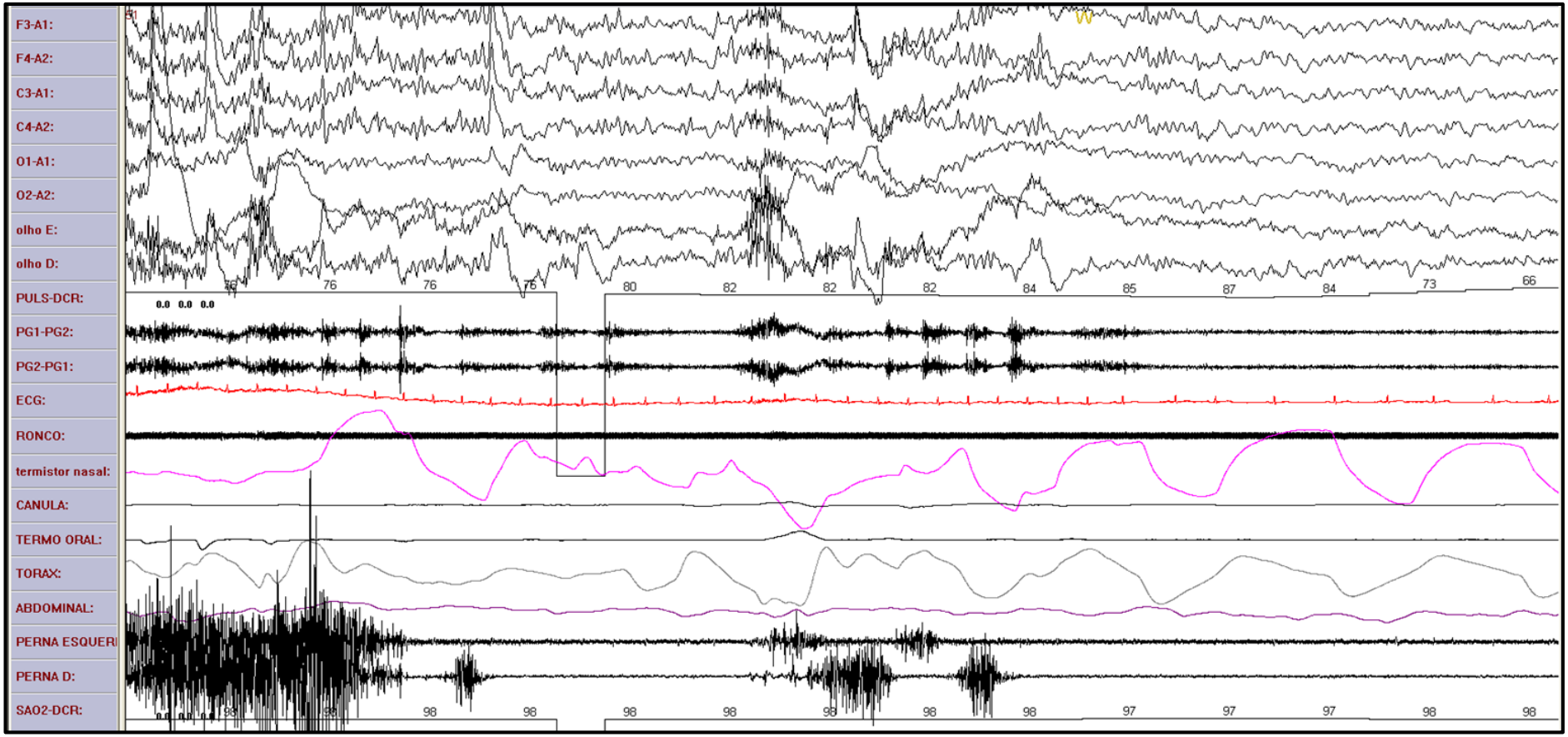
Fonte: autoria própria.

Figura R.17 — Sequências HFT em sono fase N1 (indivíduo 11, sexo masculino, idade 12 anos, época de 30 segundos)



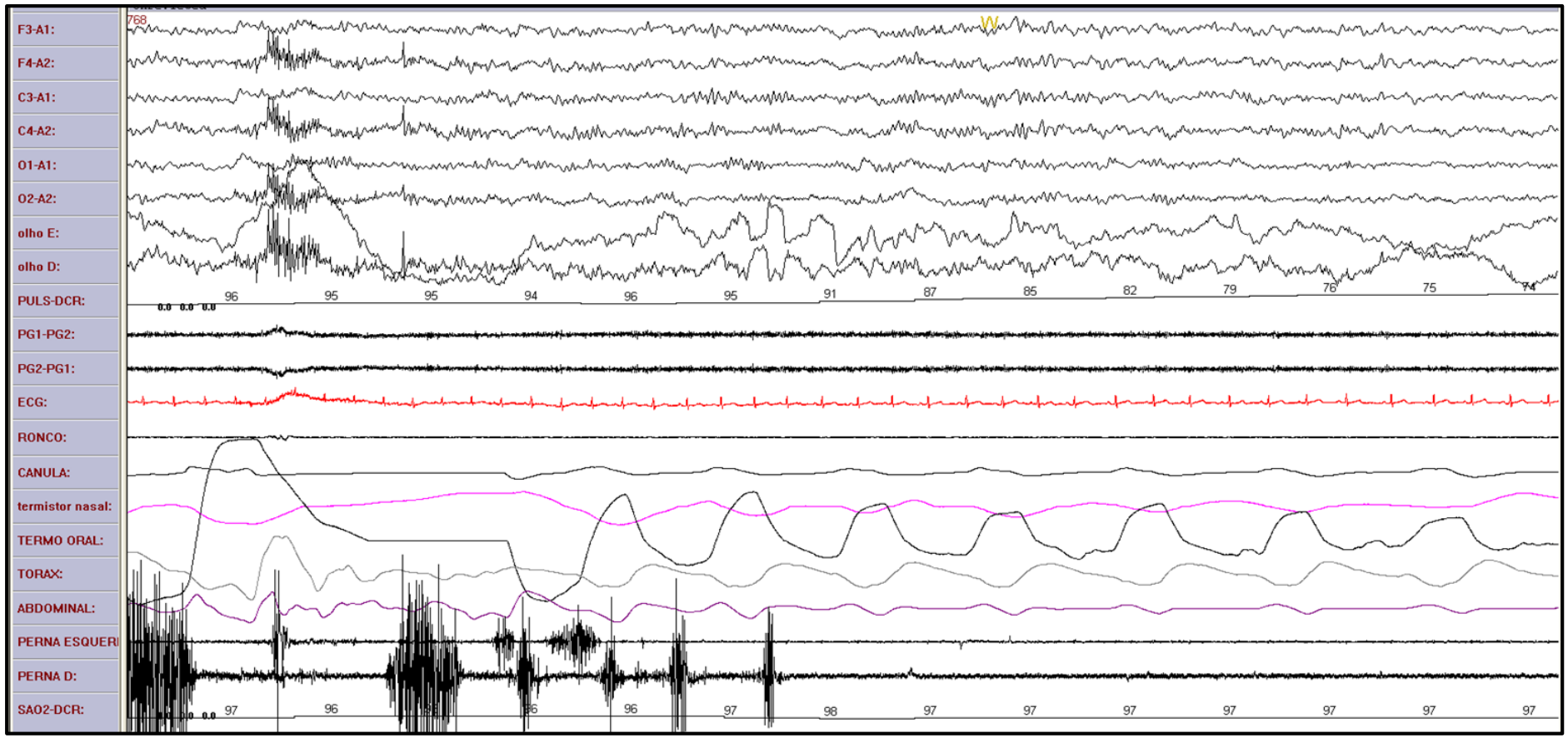
Fonte: autoria própria.

Figura R.18 — Sequência ALMA de composição mínima de surtos musculares em transição vigília-sono (indivíduo 11, sexo masculino, idade 12 anos, época de 30 segundos)



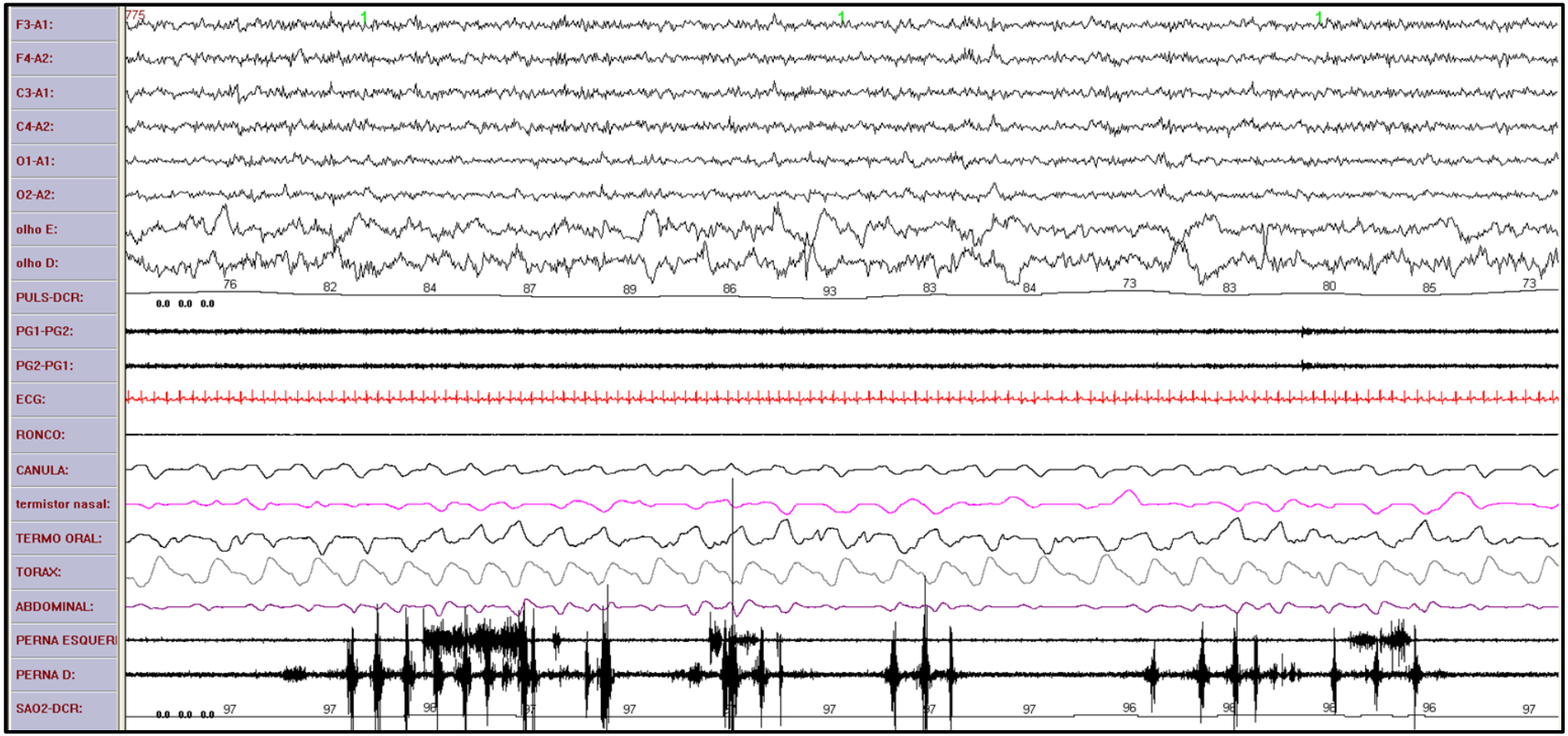
Fonte: autoria própria.

Figura R.19 — Sequência ALMA em vigília pré-sono (indivíduo 11, sexo masculino, idade 12 anos, época de 30 segundos)



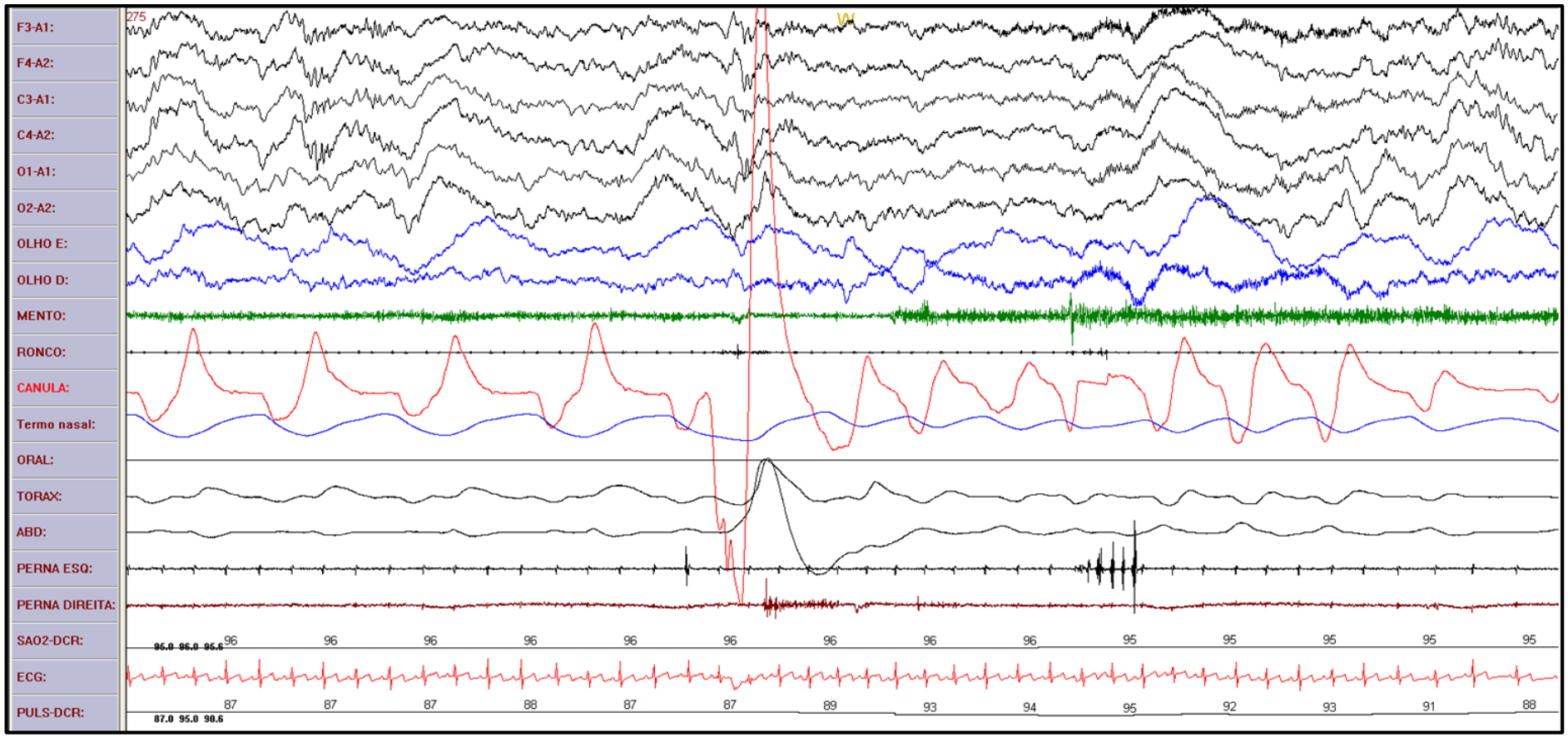
Fonte: autoria própria.

Figura R.20 — Sequências ALMA e HFT em mesma época de sono fase N1 (indivíduo 11, sexo masculino, idade 12 anos, época de 90 segundos)



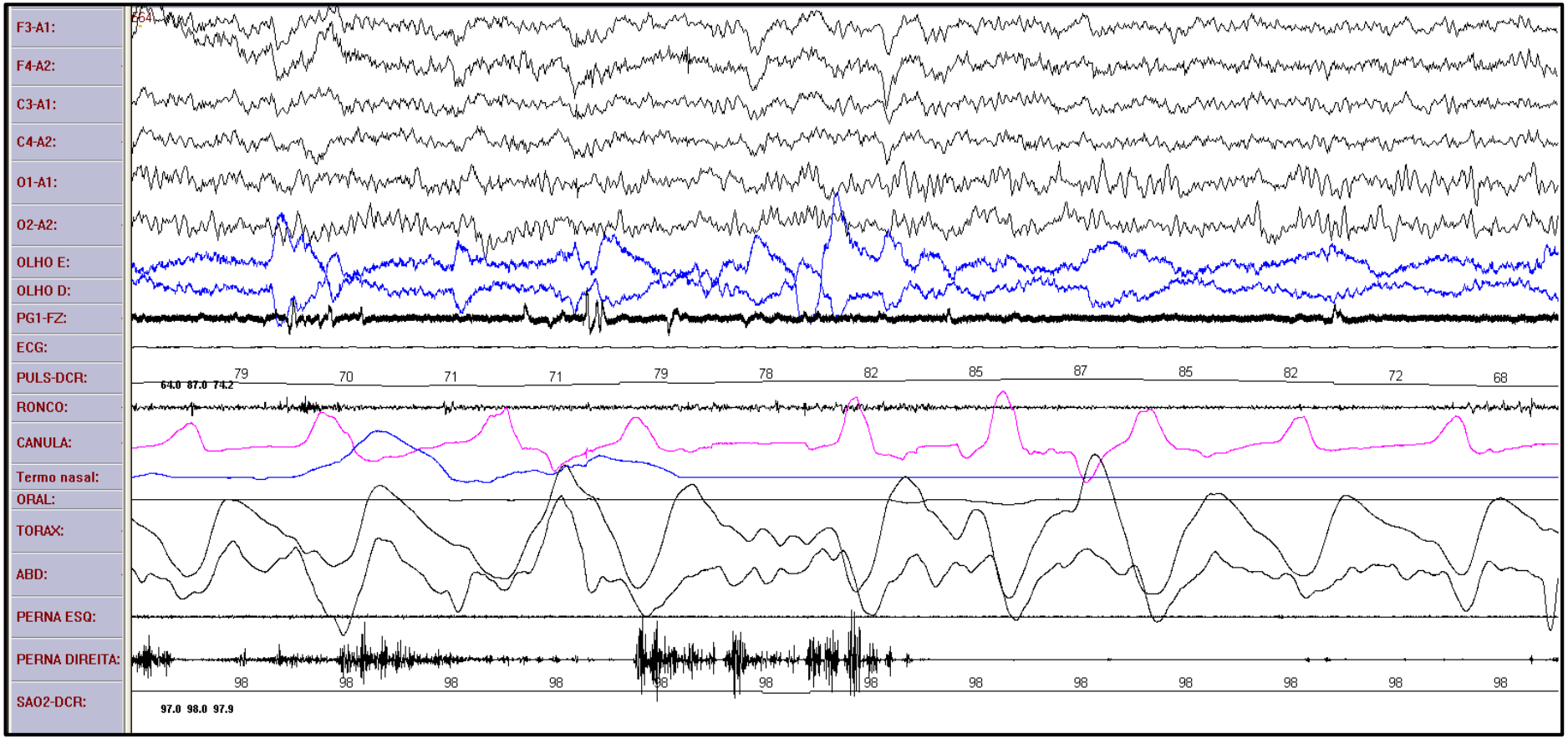
Fonte: autoria própria.

Figura R.21 — Sequência HFT após despertar de sono fase N1 (indivíduo 14, sexo feminino, idade 4 anos, época de 30 segundos)



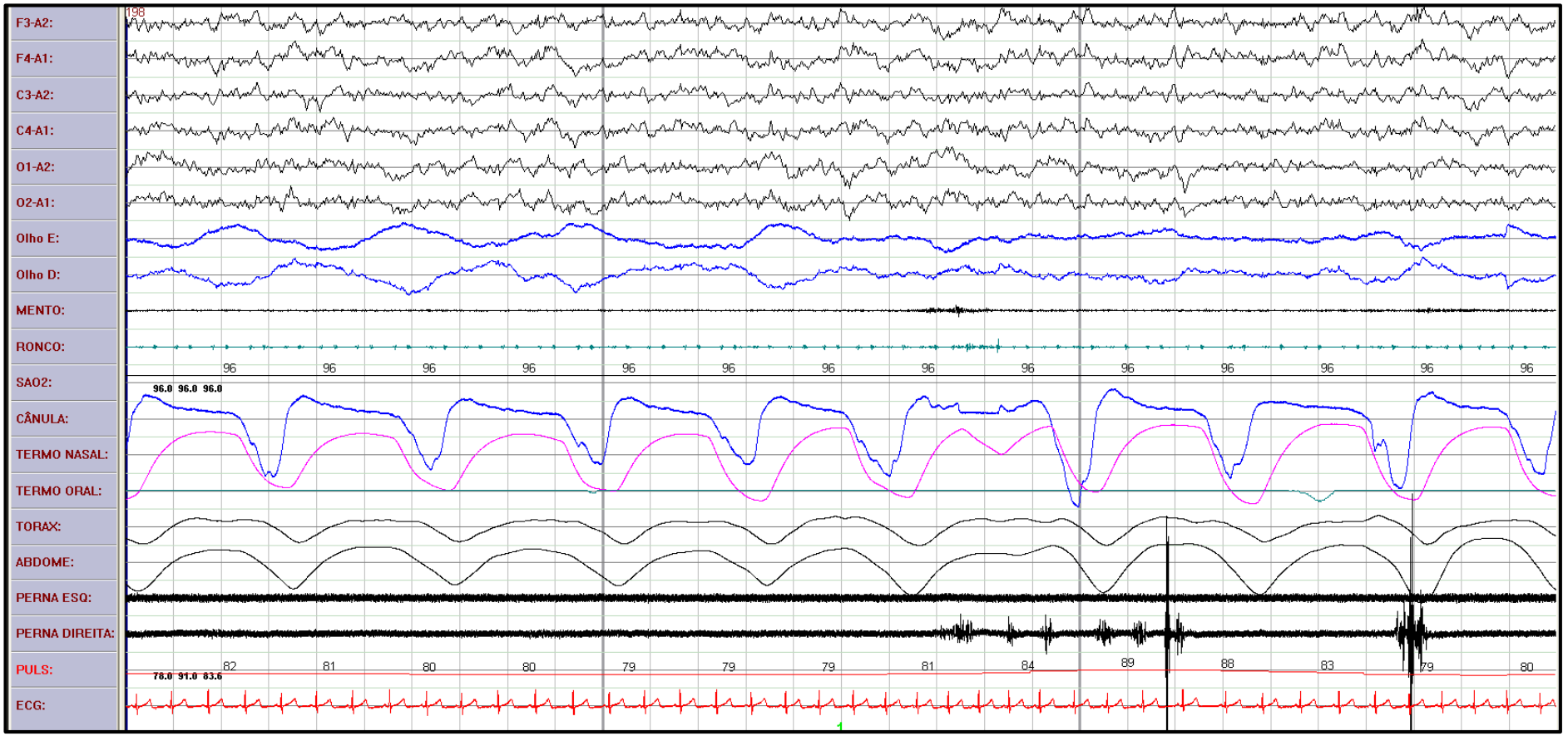
Fonte: autoria própria.

Figura R.22 — Sequências HFT em vigília pré-sono (indivíduo 13, sexo masculino, idade 3 anos, época de 30 segundos)



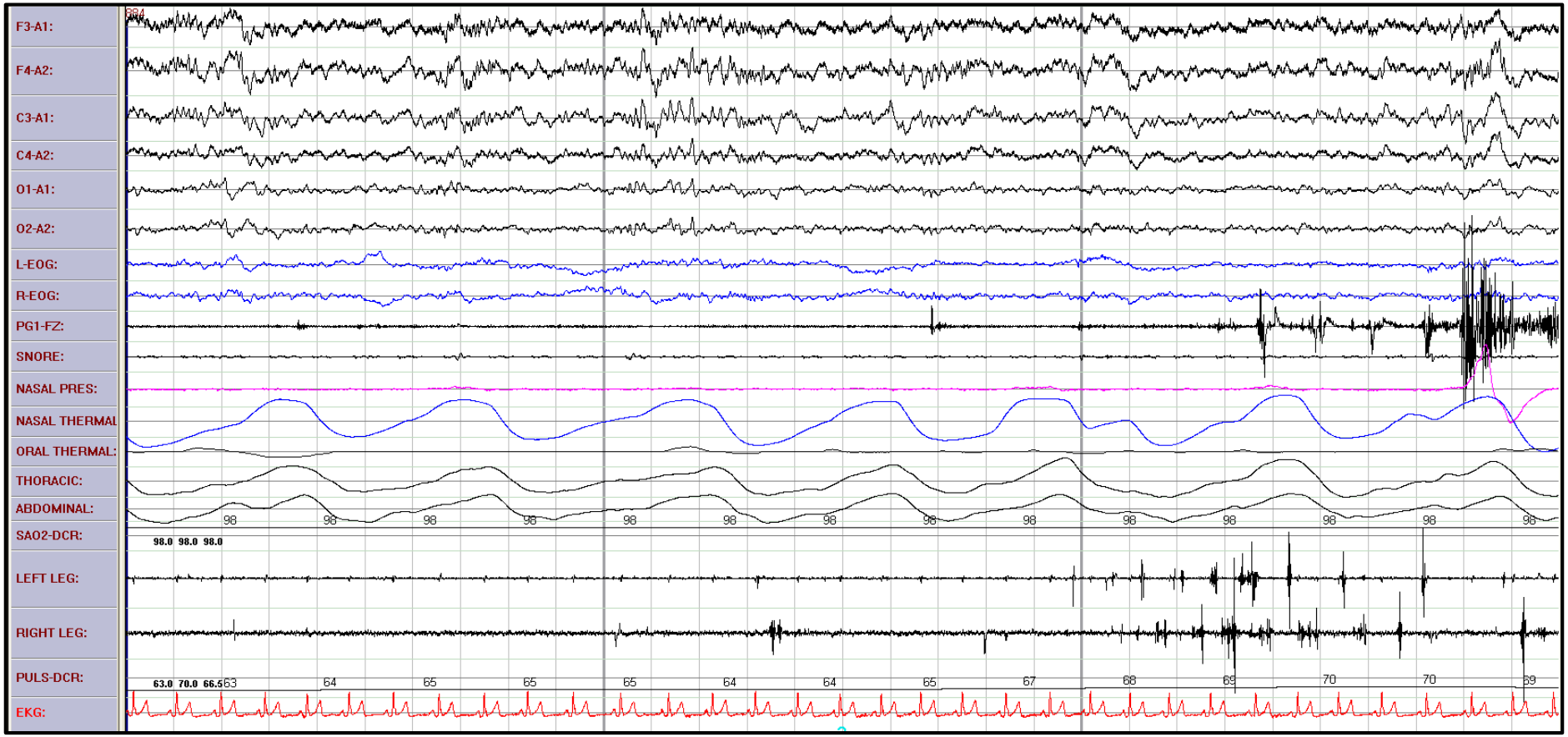
Fonte: autoria própria.

Figura R.23 — Sequência HFT associada a elevação da frequência cardícada de FC 79 bpm para 89 bpm em sono fase N1 (indivíduo 2, sexo masculino, idade 10 anos, época de 30 segundos)



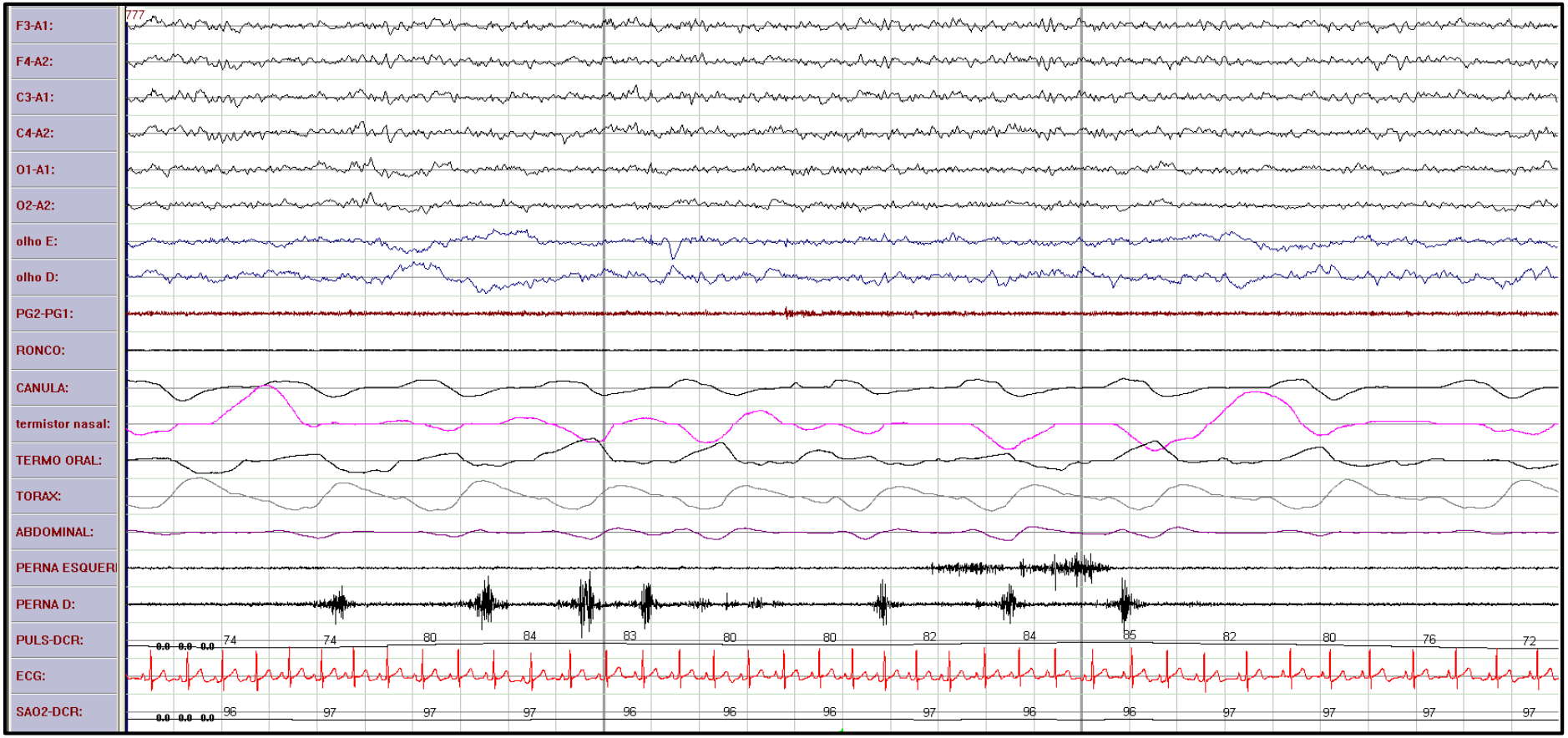
Fonte: autoria própria.

Figura R.24 — Sequência ALMA precedida por elevação da frequência cardíaca e sucedida por microdespertar em sono fase N2 (indivíduo 5, sexo feminino, idade 11 anos, época de 30 segundos)



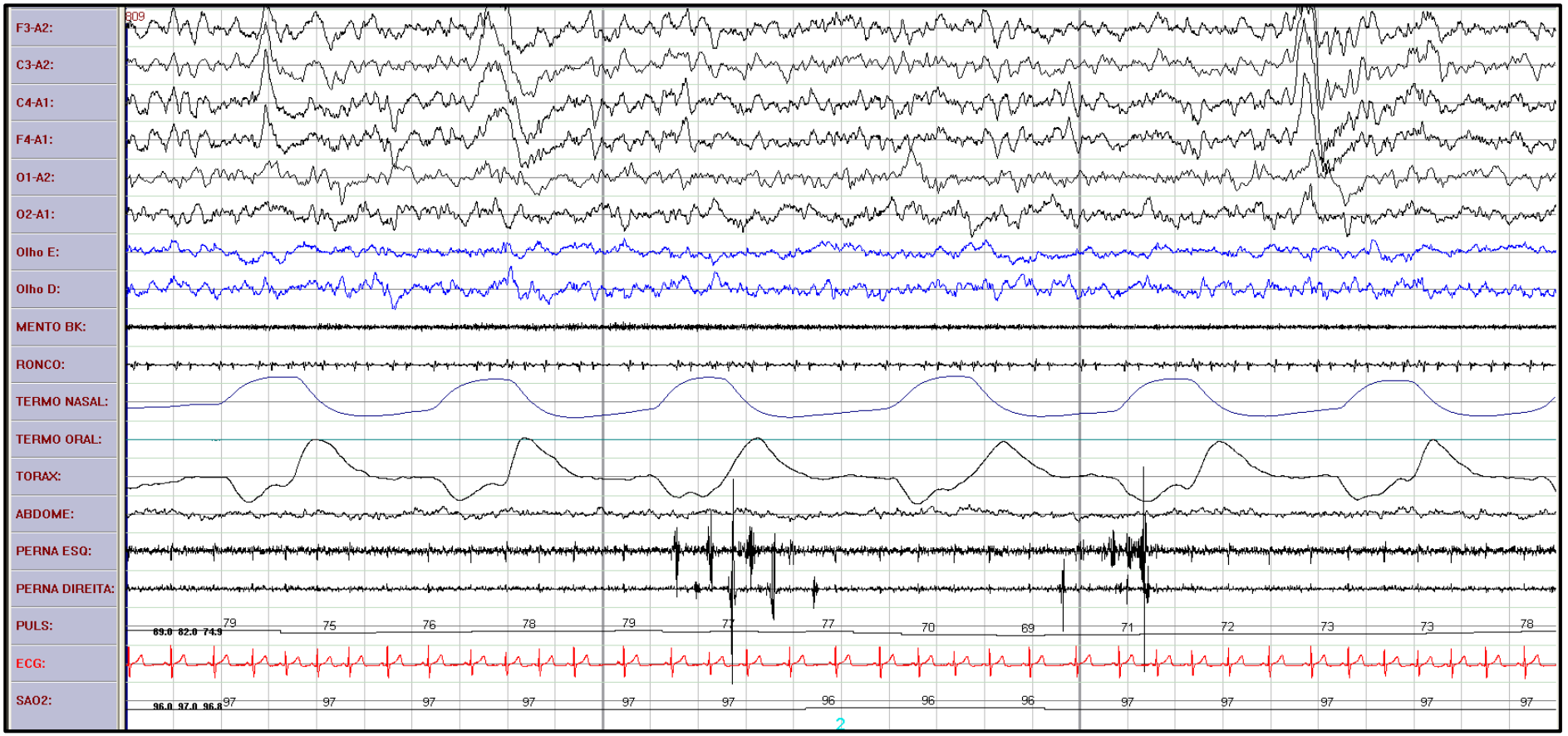
Fonte: autoria própria.

Figura R.25 — Sequências HFT e ALMA precedidas por elevação da frequência cardíaca em sono fase N1 (indivíduo 11, sexo masculino, idade 12 anos, época de 30 segundos)



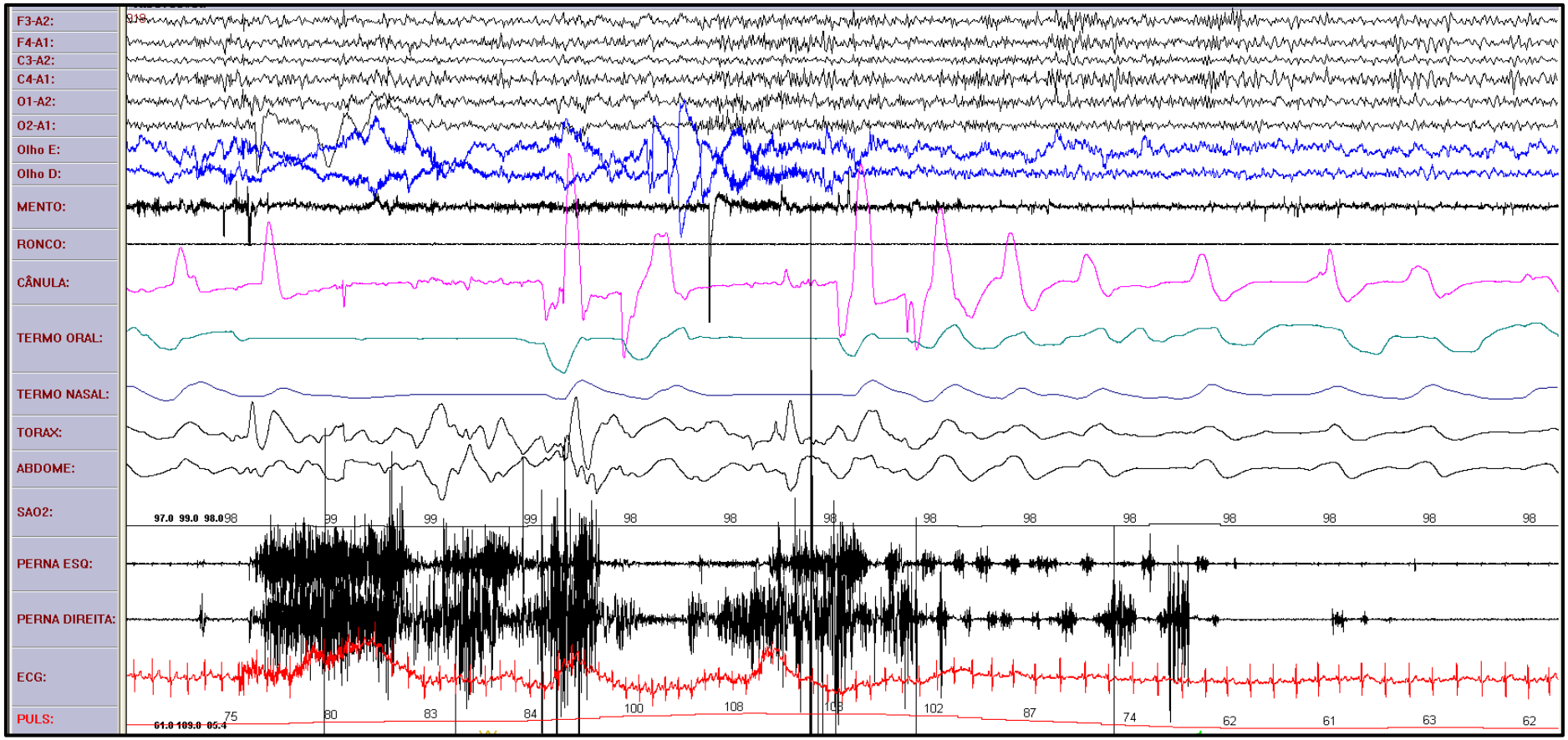
Fonte: autoria própria.

Figura R.26 — Sequência ALMA em sono fase N2 associada a flutação da frequência cardíaca (indivíduo 12, sexo masculino, idade 9 anos, época de 30 segundos)



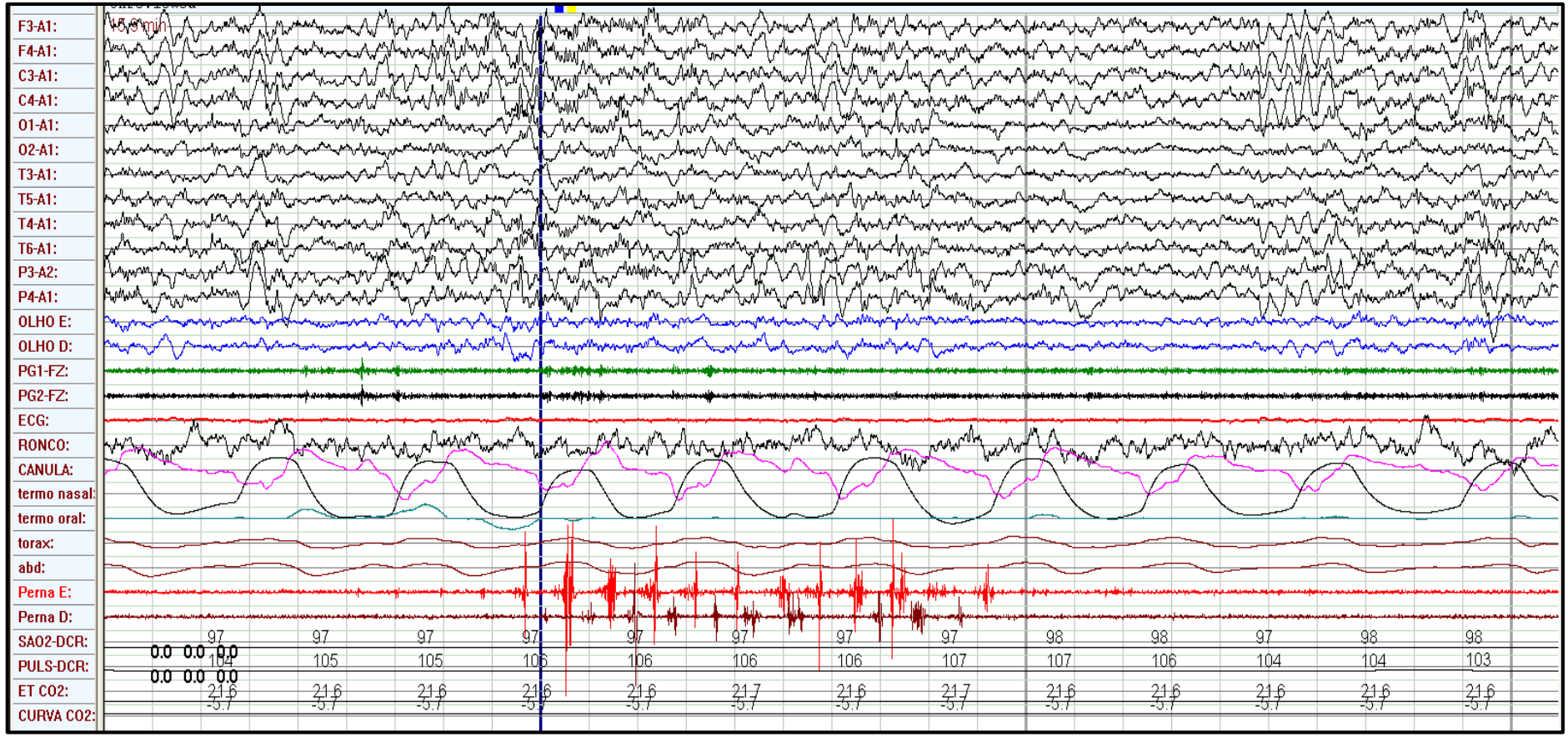
Fonte: autoria própria.

Figura R.27 — Sequência ALMA em vigília após despertar em sono REM, associada a queda de frequência cardíaca, precedendo época de sono REM. Surtos musculares com variação de duração, frequência pontual e amplitude (indivíduo 15, sexo masculino, idade 9 anos, época de 30 segundos)



Fonte: autoria própria.

Figura R.28 — Sequência ALMA associada a microdespertar de sono fase N2 (indivíduo 11, sexo feminino, idade 7 anos, época de 30 segundos)



Fonte: autoria própria.

ANEXO A – Ofício de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

Fls. 06

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FMRP-USP RIBEIRÃO PRETO

OFÍCIO Nº 1373/2018
CEP/MGV

CÓPIA

RIBEIRÃO PRETO, 24 DE MAIO DE 2018

PREZADOS SENHORES,

O TRABALHO INTITULADO **"ATIVAÇÃO MUSCULAR ALTERNA DAS PERNAS E TREMOR HIPNAGÓGICO DOS PÉS EM CRIANÇAS"**, FOI ANALISADO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA, EM SUA 470ª REUNIÃO ORDINÁRIA REALIZADA EM 21/05/2018 E ENQUADRADO NA CATEGORIA: APROVADO, BEM COMO A SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, DE ACORDO COM O PROCESSO HCRP Nº 6642/2018.

ESTE COMITÊ SEGUE INTEGRALMENTE A CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DE HARMONIZAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS (IGH-GCP), BEM COMO A RESOLUÇÃO Nº 466/12 CNS/MS.

LEMBRAMOS QUE DEVEM SER APRESENTADOS A ESTE CEP, O RELATÓRIO PARCIAL E O RELATÓRIO FINAL DA PESQUISA.

ATENCIOSAMENTE.

DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HCRP E DA FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
GUILHERME MARQUES MIRANDA DE MENEZES
PROFª.DRª.REGINA MARIA FRANÇA FERNANDES
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento