

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**DISTÚRBIOS DO SONO: POSSÍVEL CAUSA DE DÉFICIT DE
ATENÇÃO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
MALFORMAÇÃO DE CHIARI TIPO II**

PAULO SÉRGIO AZEREDO HENRIQUES FILHO

Brasília
Junho, 2009

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Faculdade de Ciências Médicas

Paulo Sérgio Azeredo Henriques Filho

Médico Neurofisiologista Clínico
e Neurologista Infantil

**DISTÚRBIOS DO SONO: POSSÍVEL CAUSA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM MALFORMAÇÃO DE CHIARI TIPO II**

Tese apresentada ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Doutor em Ciências Médicas

Orientador: Dr. Riccardo Pratesi

Professor Pesquisador Associado à Faculdade
de Medicina da Universidade de Brasília

**Brasília
Junho, 2009**

Paulo Sérgio Azeredo Henriques Filho

**DISTÚRBIOS DO SONO: POSSÍVEL CAUSA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO EM CRIANÇAS
E ADOLESCENTES COM MALFORMAÇÃO DE CHIARI TIPO II**

Orientador: Dr. Riccardo Pratesi
Professor Pesquisador Associado à Faculdade
de Medicina da Universidade de Brasília

Banca Examinadora

Dr. Riccardo Pratesi
Universidade de Brasília

Dr.^a. Magda Lahorgue Nunes
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Dr. Joaquim Pereira Brasil Neto
Universidade de Brasília

Dr. Nasser Allan
Universidade de Brasília

Dr. Paulo de Andrade Mello
Universidade de Brasília

Brasília
Junho, 2009

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos, Luísa, Thaís e Thales, esperando que, ao se tornarem adultos, saibam valorizar, em sua justa medida, o significado humano do discurso científico.

AGRADECIMENTOS

Ao Comitê de Ética em Pesquisa da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação, nas pessoas de seu Coordenador, Doutor Aloysio Campos da Paz, e de seus membros, Lúcia Willadino Braga, Renato Ângelo Saraiva, José Carlos Dias Ferreira, Ricardo Karam Kalil, Eliane Valverde Magro Borigato, Elizabeth Queiroz e Eduardo Biavati, agradeço a aprovação desta pesquisa e a autorização para desenvolvê-la no Serviço de Neurofisiologia Clínica da Unidade de Brasília.

Aos integrantes dos grupos avaliados nesta pesquisa, pacientes do Hospital SARAH de Reabilitação e das comunidades do Distrito Federal, que entenderam o valor científico e o significado humano desta pesquisa, agradeço o consentimento para a análise de seus casos.

Ao Doutor Riccardo Pratesi, professor pesquisador associado à Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, agradeço a orientação exemplar à minha pesquisa.

Ao Doutor José Luiz Alonso Nieto, Mestre que me iniciou na arte da Neurofisiologia Clínica, agradeço as lições de solidariedade humana na prática da Medicina.

À Professora Magdala França Vianna Henriques, minha mãe, agradeço o apoio recebido na escrita desta tese.

A todos que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para o desenvolvimento de minha pesquisa, agradeço a colaboração espontânea e amiga.

Não devemos ignorá-las [as malformações congênitas] com pensamentos ou palavras estéreis sobre “curiosidade” ou “acazos”. Nenhuma delas é sem significado, nenhuma que não pudesse tornar-se o início de um excelente conhecimento. Se ao menos pudéssemos responder às perguntas: Por que isso é raro ou está sendo raro? Por que acontece assim?

James Paget

Eu digo que, se alguém não faz, o tempo todo, tudo aquilo que pode e até mais do que pode, é exatamente como se não fizesse absolutamente nada.

Fidel Castro

AZEREDO HENRIQUES FILHO, Paulo Sérgio

Distúrbios do sono: possível causa de déficit de atenção em crianças e adolescentes com Malformação de Chiari Tipo II / Paulo Sérgio Azeredo Henriques Filho. Brasília, UnB, Faculdade de Ciências Médicas, 2009.

xviii, 179 p., il.

Tese (Doutorado) - Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências Médicas, 2009.

1. Transtorno do comportamento do sono REM 2. Malformação de Arnold-Chiari Tipo II
3. Apnéia central do sono 4. Apnéia obstrutiva do sono 5. Movimentos periódicos dos membros em sono 6. Déficit de atenção 7. Neurofisiologia clínica – Tese. I. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Médicas II. Título

SUMÁRIO

Siglas	viii
Tabelas	x
Resumo	xv
Abstract	xviii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Malformações congênitas do sistema nervoso	1
1.2 Incidência e prevalência das malformações do tubo neural	2
1.3 Histórico das malformações descritas por Chiari	5
1.3.1 Aspectos cognitivos dos processos mentais necessários ao aprendizado, distúrbios das funções mentais e heterogeneidade do espectro da CMII	9
1.4 Distúrbios do sono e disfunção do desempenho cognitivo	11
1.4.1 Distúrbios do sono em indivíduos com CMII	13
2 OBJETIVO	27
2.1 Objetivos específicos	27
3 METODOLOGIA	28
3.1 Perfil do estudo	28
3.2 Considerações éticas	28
3.3 Composição da amostra	28
3.3.1 Seleção de indivíduos	29
3.3.1.1 Critérios de inclusão para indivíduos-casos	30
3.3.1.2 Critérios de inclusão para indivíduos-controles	31

3.3.1.3 Critérios de exclusão para casos e controles	31
3.4 Classificação das malformações de Chiari	31
3.5 Avaliação das vias aéreas	33
3.6 Análise de valores do índice de massa corporal	34
3.7 Análise de valores da circunferência do pescoço	35
3.8 Estudo do sono: material e método	35
3.8.1 Técnicas para aquisição de dados do sono	36
3.8.2 Estagiamento	39
3.8.3 Critérios para análise de distúrbios respiratórios em sono	45
3.8.4 Definição de tipos de eventos respiratórios anormais do sono em crianças e adolescentes	46
3.8.5 Graduação em sono do índice de apnéia e hipopnéia em crianças e adolescentes	47
3.8.6 Dessaturação da oxi-hemoglobina	48
3.8.7 Critérios para diagnóstico de RBD	48
3.8.8 Análise de sonolência diurna	50
3.9 Metodologia sobre potenciais evocados auditivos e somatossensoriais	51
3.9. Análise estatística	68
4 RESULTADOS	69
4.1 Amostra	69
4.2 Índice de massa corporal e circunferência do pescoço	70
4.3 Polissonografia de noite inteira	71
4.4 Estrutura do sono	71
4.5 Eventos respiratórios anormais	72

4.6 Distúrbio do comportamento na fase do sono com REM	75
4.7 Movimentos periódicos dos membros em sono	77
4.8 Déficit de atenção e distúrbios do sono	78
5 DISCUSSÃO	80
5.1 Índice de massa corporal e circunferência do pescoço	80
5.2 Alterações na estrutura do sono de indivíduos-casos e controles	81
5.3 Discussão sobre apnéia do sono	88
5.4 Análise de resultados obtidos na avaliação de indivíduos-casos	89
5.5 Análise de resultados obtidos na avaliação de indivíduos-controles	96
5.6 Discussão sobre presença de parassonia do tipo RBD em indivíduos-casos com alterações na estrutura do sono	96
5.7 Discussão sobre a presença de PLMS em indivíduos-casos	103
5.8 Análise da associação entre distúrbios do sono como manifestação de disfunção do tronco cerebral	107
5.9 Análise de déficit de atenção entre indivíduos-casos e controles	109
5.10 Discussão sobre repercussões de eventos respiratórios anormais na cognição de indivíduos-casos e controles	110
5.11 Análise da repercussão de PLMS na atenção	114
5.12 Considerações finais	114
5.13 Limitações do estudo	116
6 CONCLUSÃO	117

7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA _____ 145

8 ANEXOS _____ 146

SIGLAS

CMI _____ *Chiari Malformation Type I*
(Malformação de Chiari Tipo I)

CMII _____ *Chiari Malformation Type II*
(Malformação de Chiari Tipo II)

CP _____ **Circunferência do Pescoço**

DSM-IV _____ *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
(Diagnóstico e Manual Estatístico de Doenças Mentais)

EACI-P _____ **Escala de Avaliação do Comportamento Infantil para o Professor**

IAH _____ **Índice de Apnéia-Hipopnéia**

IMC _____ **Índice de Massa Corporal**

NREM _____ *No REM*
(Fase do Sono sem Movimentos Oculares Rápidos)

PLM _____ *Periodic Limb Movements*
(Movimentos Periódicos dos Membros)

PLMS _____ *Periodic Limb Movements in Sleep*
(Movimentos Periódicos dos Membros em Sono)

RBD _____ *REM Sleep Behavior Disorder*
(Distúrbio do Comportamento na Fase do Sono com REM)

REM _____ *Rapid Eyes Movements*
(Movimentos Oculares Rápidos)

RLS _____ *Restless Legs Syndrome*
(Síndrome das Pernas Inquietas)

RTN _____ *Retrotrapezoid nucleus*
(Núcleo Retrotrapezóide)

SE _____ *Sleep Efficiency*
(Eficiência do Sono)

NCMII _____ *No Chiari Malformation Type II*
(Ausência de Malformação de Chiari Tipo II)

TST _____ *Total Sleep Time*
(Tempo Total de Sono)

WASO _____ *Wake After Sleep Onset*
(Tempo de Vigília após Início do Sono)

TABELAS

Tabelas em Metodologia

Tabela I	Valores normais dos potenciais evocados das vias auditivas neurossensoriais para adultos _____	56
Tabela II	Valores normais dos potenciais evocados das vias auditivas neurossensoriais para neonatos e crianças _____	56
Tabela III	Valores normais para indivíduos com malformação de Chiari de tipo II assintomáticos no primeiro ano de vida; Média + desvio padrão da orelha direita _____	57
Tabela IV	Valores normais para indivíduos com malformação de Chiari de tipo II assintomáticos no primeiro ano de vida; Média + desvio padrão da orelha esquerda _____	58
Tabela V	Valores numéricos dos potenciais evocados das vias somatossensoriais das fibras mielinizadas grossas provenientes dos nervos medianos para adultos _____	64
Tabela VI	Valores numéricos dos potenciais evocados das vias somatossensoriais das fibras mielinizadas grossas provenientes dos nervos tibiais para adultos _____	65
Tabela VII	Latências dos potenciais evocados somatossensoriais dos nervos medianos de crianças; Média (SD) _____	66
Tabela VIII	Latências dos potenciais evocados somatossensoriais dos nervos tibiais posteriores de crianças; Média (SD) _____	67

Tabelas em Resultados

Tabela 1	Índice de massa corpórea (Kg/m^2) e da circunferência do pescoço (cm) dos casos (CMII) _____	70
Tabela 2	Índice de massa corpórea (Kg/m^2) e da circunferência do pescoço (cm) dos controles (NCMII) _____	70

Tabela 3	Análise comparativa do índice de massa corpórea (Kg/m^2) e da circunferência do pescoço (cm) entre casos (CMII) e controles (NCMII) _____	71
Tabela 4	Percentual das fases do sono e do tempo de vigília após o início do sono, da eficiência do sono, do tempo total de sono em horas, do índice de microdespertares e despertares em casos (CMII) e controles (NCMII) _____	72
Tabela 5	Eventos respiratórios anormais em sono apresentados por IAH de tipo central e obstrutiva e por IAH normal por hora de sono em casos (CMII) e controles (NCMII) _____	73
Tabela 6	Apnéias e hipopnéias em casos (CMII) e controles (NCMII) _____	74
Tabela 7	Dessaturações da oxi-hemoglobina e sua relação com apnéias e hipopnéias em casos (CMII) e controles (NCMII) _____	75
Tabela 8	Densidade de movimentos fásicos e tônicos durante o tempo total de sono com REM nos indivíduos com CMII com e sem RBD _____	76
Tabela 9	Comprometimento da via auditiva neurossensorial e da via somatossensorial nos casos (CMII) com e sem RBD _____	77
Tabela 10	Índice de movimentos periódicos dos membros em sono (PLMS) em casos (CMII) e controles (NCMII) _____	78
Tabela 11	Análise da repercussão de distúrbios do sono no desempenho da atenção dos casos (CMII) _____	78
Tabela 12	Análise da repercussão de distúrbios do sono no desempenho da atenção dos controles (NCMII) _____	79
Tabela 13	Análise comparativa da repercussão de distúrbios do sono no desempenho da atenção de casos (CMII) e controles (NCMII) _____	79

Tabelas em Anexo

- Tabela A1** Valores das latências absolutas dos potenciais I, III e V, das latências entre os picos I-III, III-V, I-V e da relação de amplitude V/I de acordo com o tipo II da malformação de Chiari _____ 163
- Tabela A2** Valores das latências absolutas dos potenciais I, III e V, das latências entre os picos I-III, III-V, I-V e da relação de amplitude V/I de acordo com o lado _____ 163
- Tabela A3** Valores das latências absolutas dos potenciais I, III e V, das latências entre os picos I-III, III-V, I-V e da relação de amplitude V/I de acordo com o gênero _____ 163
- Tabela A4** Valores das latências absolutas dos potenciais I, III e V, das latências entre os picos I-III, III-V, I-V e da relação de amplitude V/I de acordo com a faixa etária _____ 163
- Tabela A5** Região de comprometimento da via auditiva neurosensorial de acordo com o prolongamento das latências absolutas, das latências entre os picos I-III, III-V e I-V, da latência diferencial entre os lados direito e esquerdo e ou ausência de potenciais _____ 164
- Tabela A6** Região de comprometimento da via auditiva neurosensorial de acordo com a relação de amplitude V/I _____ 165
- Tabela A7** Região de comprometimento da via auditiva neurosensorial de acordo com a relação de amplitude V/I somada às outras variáveis _____ 165
- Tabela A8** Valores das latências absolutas N9, N13, P14, N20, P25 e das latências entre os picos N9-N13, N13-N20, P14-N20, N9-N20 de acordo com o tipo II da malformação de Chiari _____ 166
- Tabela A9** Valores das latências absolutas N9, N13, P14, N20, P25 e das latências entre os picos N9-N13, N13-N20, P14-N20, N9-N20 de acordo com o lado _____ 166

- Tabela A10** Valores das latências absolutas N9, N13, P14, N20, P25 e das latências entre os picos N9-N13, N13-N20, P14-N20, N9-N20 de acordo com o gênero _____ 167
- Tabela A11** Valores das latências absolutas N9, N13, P14, N20, P25 e das latências entre os picos N9-N13, N13-N20, P14-N20, N9-N20 de acordo com a faixa etária _____ 167
- Tabela A12** Valores das latências absolutas N9, N13, P14, N20, P25 e das latências entre os picos N9-N13, N13-N20, P14-N20, N9-N20 de acordo com a estatura _____ 167
- Tabela A13** Região de comprometimento das vias provenientes dos nervos medianos ____ 168
- Tabela A14** Valores das latências absolutas N22, P30, P39 e das latências entre os picos N22-P30, P30-P39, N22-P39 de acordo com o tipo II da malformação de Chiari _____ 168
- Tabela A15** Valores das latências absolutas N22, P30, P39 e das latências entre os picos N22-P30, P30-P39, N22-P39 de acordo com o lado _____ 169
- Tabela A16** Valores das latências absolutas N22, P30, P39 e das latências entre os picos N22-P30, P30-P39, N22-P39 de acordo com o gênero _____ 169
- Tabela A17** Valores das latências absolutas N22, P30, P39 e das latências entre os picos N22-P30, P30-P39, N22-P39 de acordo com a faixa etária _____ 169
- Tabela A18** Valores das latências absolutas N22, P30, P39 e das latências entre os picos N22-P30, P30-P39, N22-P39 de acordo com a estatura _____ 169

Tabela A19	Região de comprometimento das vias provenientes dos nervos tibiais _____	170
Tabela A20	Déficit de condução das vias somatossensoriais provenientes dos nervos medianos e tibiais sem identificação da região de comprometimento; frequência no tipo II da malformação de Chiari _____	170
Tabela A21	Déficit de condução das vias somatossensoriais provenientes dos nervos medianos e tibiais por regiões comprometidas; frequência no tipo II da malformação de Chiari _____	171
 Figuras em Anexo		
Figura 1	Ressonância Magnética de Encéfalo de Indivíduo com Malformação de Chiari tipo II _____	177
Figura 2	Fotografia de Indivíduo com Malformação de Chiari tipo II _____	177
Figura 3	Potenciais Evocados Auditivos de curta latência normais em indivíduos com a Malformação de Chiari tipo II _____	178
Figura 4	Potenciais Evocados Auditivos de curta latência com déficit de condução localizado no nível periférico ou no nível do nervo coclear em indivíduos com a Malformação de Chiari tipo II _____	179
Figura 5	Potenciais Evocados Auditivos de curta latência com déficit de condução localizado em dois níveis: 1. acima da região inferior da ponte e abaixo ou no nível da região inferior do mesencéfalo (lemisco lateral -colículo inferior); 2. Acima do nervo coclear e abaixo ou no nível da região inferior da ponte (complexo olivar superior) em indivíduos com a Malformação de Chiari tipo II _____	180
Figura 6	Potenciais Evocados Somatossensoriais normais obtidos por estímulo dos nervos tibiais em indivíduos com a Malformação de Chiari tipo II _____	181
Figura 7	Déficit de condução das vias somatossensoriais provenientes dos nervos tibiais. O déficit sugerido pela avaliação está localizado acima da cauda equina (ou região de entrada das raízes lombossacras no corno dorsal da medula espinhal) e abaixo ou no nível da região de transição cervico-bulbar em indivíduos com a Malformação de Chiari tipo II _____	182

RESUMO

Introdução: Transtornos do desempenho cognitivo podem estar relacionados a distúrbios do sono em indivíduos com malformação de Chiari tipo II (CMII). A CMII se caracteriza por baixa inserção do tentorium, herniação do conteúdo da fossa posterior, afunilamento do tectum mesencefálico e espinha bífida. Entretanto, apesar de a CMII incluir o cérebro em suas anormalidades, há um percentual de indivíduos com CMII cuja cognição e inserção social são suficientes para viverem independentemente. Nosso principal objetivo neste estudo é identificar causas, não relacionadas à malformação de Chiari tipo II, para déficit de atenção em indivíduos-casos através de comparação entre crianças com CMII e sem CMII.

Métodos: Em um universo de 67 pacientes com CMII, foram selecionadas 24 crianças e adolescentes entre sete e 16 anos de idade. Após seleção dos indivíduos com CMII, foram selecionadas 24 crianças e adolescentes sem CMII que estudavam na mesma escola dos CMII, por pareamento em número, faixa etária e gênero. Todos os selecionados se submeteram a avaliação neuropsicológica, englobando inteligência, atenção, socialização positiva e negativa, hiperatividade, ansiedade e transtorno de conduta. Realizamos comparações entre indivíduos com CMII e déficit de atenção e indivíduos com CMII sem déficit de atenção, e entre indivíduos com CMII com e sem déficit de atenção e indivíduos sem CMII com e sem déficit de atenção. Excluímos da amostra, através da aplicação de questionário específico, indivíduos sob risco de efeitos que pudessem confundir a avaliação de prejuízo cognitivo (atenção), como os causados por uso de medicamentos, epilepsia, dano cerebral e hidrocefalia descompensada. A análise da função cognitiva (atenção) foi realizada através da aplicação dos critérios do

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM - IV) e de escala neuropsicológica (EACI-P). Todos se submeteram a polissonografia de noite inteira, que incluiu o registro de EEG, eletromiografia, eletro-oculografia, ECG, oximetria arterial de pulso (SpO₂), movimentos respiratórios torácico e abdominal, fluxo aéreo oral e nasal.

Análise Estatística: Dados de variáveis que mostraram distribuição Gaussiana normal foram expressos como média e desvio padrão. Utilizamos valores da mediana para dados que não apresentaram distribuição normal. Comparamos as variáveis contínuas entre os grupos utilizando o *Student T test*. Para encontrar diferença estatística significativa entre duas distribuições, utilizamos o teste do qui-quadrado. Utilizamos o software SPSS for Windows, Standard version, Release 10.0.1, SPSS Inc1999, e o software, Epi Info™ Version 3.5.1.2000 para os cálculos.

Resultados: Entre os 48 indivíduos selecionados (24 com CMII e 24 sem CMII), 14 com CMII e seis sem CMII apresentaram distúrbios do sono, tais como apnéia do sono, distúrbio de comportamento na fase do sono com movimentos oculares rápidos e movimentos periódicos dos membros em sono. Em seis indivíduos com CMII e seis sem CMII, identificamos baixo desempenho cognitivo, evidenciando-se déficit de atenção relacionado a distúrbios do sono.

Conclusão: Distúrbios do sono podem provocar prejuízo da função cognitiva, como a atenção, e contribuir para a má qualidade do aprendizado em indivíduos com CMII, independentemente

de suas malformações cerebrais, que podem provocar, com freqüência, transtornos cognitivos nestes pacientes.

Apnéia do sono, distúrbio de comportamento na fase do sono com movimentos oculares rápidos e movimentos periódicos dos membros em sono são mais freqüentes em indivíduos com CMII do que em indivíduos sem CMII, fato que se relaciona à malformação de seu sistema nervoso.

Palavras-chave: Polissonografia - Malformação de Arnold-Chiari Tipo II - Distúrbio do Comportamento da Fase do Sono com Movimentos Oculares Rápidos - Apnéia do Sono - Movimentos Periódicos dos Membros em Sono - Cognição - Transtorno da Falta de Atenção

ABSTRACT

Introduction: In Chiari malformation type II (CMII) patient's impairment of the cognitive performance is related to the presence of sleep disorders. In spite of the inclusion of cerebral abnormalities in this malformation a significant percentage of these patients have sufficient cognitive function and social interaction for an independent living. The aim of the current study is to identify causes for attention deficit not directly related to CM II by comparing children with and without this malformation.

Methods: Of a total of 67 patients with CM II, were selected 24 children and adolescents age range 7 to 16 years. Twenty four children and adolescents without CMII, paired by age and genre, coming from the same school in which the CM II studied, were selected as control group. Both patients and control underwent neuropsychological assessment covering intellectual level intelligence and degree of inattention, positive and negative socialization, presence of hyperactivity, anxiety and conduct disorders. Comparison was made between patients with CMII and attention deficit and those with CMII and without attention deficit, and between CMII with and without attention deficit and controls in the same conditions. Were excluded from the study patients that showed possible confounding effects of global cognitive impairment due to the use of medicaments, epilepsy, brain damage, not compensate hydrocephalus. To evaluate the cognitive functions (attention) were used the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) criteria and the EACI-P neuropsychological scale. All children underwent full night Polysomnography, which included EEG,

electromyography, electrooculography, ECG, pulse oximetry arterial oxygen saturation (SpO₂), chest wall and abdomen motion, and oral and nasal airflow.

Statistical Analysis: Data variable that showed normal Gaussian distribution were expressed as mean SD. Median values were used for data with no normal distribution. Continuous variables were compared among groups using the T Student test. Chi-square was utilized to find significant statistical difference between two distributions. The data were analyzed using Epi Info™ Version 3.5.1.2000 and SPSS for Windows, Standard version, Release 10.0.1, SPSS Inc.1999.

Results: Among 48 patients (24 with CMII and 24 without CMII), sleep disturbance, mainly sleep apnea, REM sleep behavior disorders, and periodic limb movement in sleep, were present in 14 patients with CMII and in six controls without CMII. Among these patients, six with CMII and six without CMII disclosed cognitive impairment secondary to attention deficit disorder related to the sleep disturbances.

Conclusion: Sleep disturbances may impair cognitive functions, as attention, and contribute to poor quality of learning in patients with CMII, independent of their brain malformations, which frequently can produce cognitive impairment in these patients.

Sleep disorders, as sleep apnea, REM sleep behavior disorders and periodic limb movement in sleep are more frequent in CMII patients, which were related to brain malformation, to brain stem malformation and or related to spinal cord malformation.

Key words: Polysomnography - Arnold-Chiari Malformation Type II - REM Sleep Behavior Disorder - Sleep Apnea - Periodic Limb Movement Disorder - Sleep – Cognition - Attention Deficit Disorder

1 INTRODUÇÃO

Esta tese de Doutorado constitui um projeto de pesquisa continuada¹ a respeito de população de indivíduos com malformação de Chiari, em Brasília, com foco em repercussões de transtornos neurofisiológicos em sono na qualidade do processo de aprendizagem destes indivíduos.

O desenvolvimento de políticas de saúde pública nos últimos anos vem tornando visíveis dados estatísticos, até então não priorizados, que incluem as malformações do sistema nervoso como uma das maiores causas de mortalidade infantil (Manning et al, 2000; Volcik et al, 2002; Turkel e Pao, 2007). Os dados expõem a incidência de morbidade geral vinculada às malformações congênitas, apontando uma significativa elevação de sua taxa (Turkel e Pao, 2007). Com isso, os programas de incentivo à atenção primária em saúde, responsáveis pela redução das taxas de mortalidade infantil por doenças infecto-contagiosas, passam a responder também por cuidados em outros níveis capazes de elevar a qualidade do atendimento em saúde à população portadora de doenças crônico-degenerativas.

1.1 Malformações congênitas do sistema nervoso

As malformações congênitas são definidas como anomalias estruturais que se encontram presentes no nascimento, provavelmente secundárias à alteração de uma estrutura anatômica que compromete a formação das que dependem dela para sua constituição adequada. Estas malformações podem decorrer de anormalidade genética ou erro da embriogênese.

¹ Anexo 3, p.133

A etiologia das malformações congênitas, incluindo a do sistema nervoso que abarca as malformações descritas por Chiari, pode ser multifatorial. Identificam-se, como possíveis elementos responsáveis por sua ocorrência, fatores ambientais, anormalidades cromossômicas primárias e transtornos de genes únicos. Entre os fatores ambientais que podem interferir na formação do sistema nervoso e gerar malformações, inclui-se a deficiência de ácido fólico no período gestacional. O uso de suplemento de ácido fólico, incluindo-se em complexo multivitamínico as vitaminas B12 e B6, pode prevenir estas malformações no período gestacional (Joó et al, 2007; Haider e Bhutta, 2006; Candito et al, 2008; Molloy et al, 2009). Entre os fatores genéticos apontados como prováveis responsáveis pelo desenvolvimento de malformação do sistema nervoso, existe o PAX gene, que constitui fator de risco, segundo alguns autores, para o desenvolvimento de malformações do tubo neural, embora ainda não tenha sido identificada nenhuma forma de transmissão familiar (Hol et al, 1996; Volcik et al, 2002; Pei et al, 2005; Bol et al, 2006; Kibar et al, 2007).

1.2 Incidência e prevalência das malformações do tubo neural

As malformações congênitas do sistema nervoso de tipo anencefalia e espinha bífida, a qual pode estar presente no espectro das malformações descritas por Chiari, constituem os tipos mais frequentes de anormalidade congênita do tubo neural (Stevenson, 2004; Bol et al, 2006), respondendo por um significativo índice de mortalidade infantil em países desenvolvidos. Acredita-se, entretanto, haver maior incidência de malformações congênitas nos países em desenvolvimento (Centers for Disease Control and Prevention, 2008; Guerra et al, 2008), fato provavelmente devido a um menor investimento em práticas de atenção

primária em saúde. Na América Latina, as malformações respondem pela elevação da taxa de mortalidade infantil e, no Brasil, são consideradas como sua segunda causa (Guerra et al, 2008).

Embora sejam descritas há mais de um século, os índices populacionais de ocorrência das malformações da base do crânio e da transição crânio-cervical ainda não são registrados mundialmente, contando-se apenas, para o estudo de sua incidência e prevalência, com dados regionais em que se evidenciam discrepâncias de valores. Em uma análise retrospectiva de casos atendidos no Nordeste do Brasil ao longo de 17 anos, Da Silva (1992) registra elevada prevalência de malformações da base do crânio em uma população de 209 indivíduos atendidos, identificando malformações de Chiari em 86,3% deste referencial. Ogata et al (1992) registram o índice de 0,77 crianças afetadas pelas mesmas alterações e o de 0,39 crianças com anomalias de espinha bífida. Cai e Oakes (1997) descrevem a presença de malformações de Chiari em cerca de 1/3 dos indivíduos com mielomeningocele. Waters et al (1998) relatam a incidência de mielomeningocele em 0,5 crianças a cada 1000 nascidas vivas e associam a malformação de Chiari tipo II (CMII) a esta anomalia. Noronha et al (2000) relatam que as malformações do tubo neural acometem cinco a 10 crianças em um referencial de 1000 indivíduos nascidos vivos. Analisando 5.743 necropsias realizadas na região Sul do Brasil, entre 1960 e 1995, os autores citados revelam a prevalência de 2,69% de malformações do sistema nervoso central, destacando as do tubo neural (61%) como as mais freqüentes. Neste mesmo referencial, Noronha et al (2000) descrevem malformações do tronco cerebral e do cerebelo em cinco necropsias, identificando, dentre as cinco, três malformações correspondentes às descritas por Chiari. Em 2008, Rosano et al apontam o nível socioeconômico como fator de risco para gerar malformações do tubo neural e aumentar sua

incidência. Neste mesmo ano, Sayed et al (2008) referem que a adição de suplemento vitamínico contendo ácido fólico promove redução na incidência de algumas malformações do tubo neural.

A possibilidade de aumento da sobrevivência de indivíduos com doenças crônicas e ou degenerativas, aí se incluindo as malformações complexas que envolvem o sistema nervoso gerando elevação da morbidade geral, devido ao desenvolvimento atual de políticas de saúde voltadas para a pesquisa e o tratamento destas doenças, e sabendo-se que algumas dessas malformações são passíveis de prevenção por cuidados básicos em nível ambiental, torna-se necessário intensificar os estudos dedicados não só à sua prevenção, mas também ao tratamento clínico e à inserção social da população referenciada.

A dificuldade de inserção social, a conseqüente dependência socioeconômica e a redução da qualidade de vida dos indivíduos referenciados por malformações do sistema nervoso vinculam-se ao comprometimento de seu desempenho cognitivo. Entretanto, além do aspecto mórbido das alterações cognitivas inerentes às malformações, existem outros transtornos fisiológicos do sistema nervoso que podem agravar o processo de inserção social destes indivíduos, como os distúrbios que afetam a estrutura do sono.

Como objeto de estudo desta tese, selecionamos entre as malformações do tubo neural, a malformação de Chiari tipo II (CMII), gerada, possivelmente, segundo Sarnat (2004), por um defeito no nível molecular genético e defendemos que os transtornos do desempenho cognitivo nos indivíduos afetados por ela podem estar relacionados a distúrbios do sono.

A CMII se caracteriza por baixa inserção do tentorium, herniação do conteúdo da fossa posterior, afunilamento do tectum mesencefálico e espinha bífida. Entretanto, a despeito da inclusão do tronco cerebral nas anormalidades da CMII, há um percentual de indivíduos com

CMII cujo desempenho cognitivo e inserção social são suficientes para viverem independentemente. A constatação de quanto a CMII contribui para o baixo desempenho cognitivo dos indivíduos por ela afetados se faz necessária, porque o comprometimento dos processos cognitivos vinculados à malformação, em geral, não é passível de tratamento. No entanto, nestes indivíduos, existe a possibilidade de que o baixo desempenho cognitivo esteja vinculado a outras causas, como distúrbios respiratórios, distúrbios de movimentos e ou distúrbios do comportamento que podem provocar transtornos do sono.

Esses distúrbios são, em geral, passíveis de tratamento, o que possibilita a oportunidade de prevenir ou mesmo tratar o baixo desempenho cognitivo dos indivíduos referenciados, promovendo-se não só um melhor rendimento em seu processo de escolarização, mas aumentando, conseqüentemente, suas possibilidades de inserção social e ascensão a um melhor padrão em qualidade de vida. Nosso principal objetivo com esta pesquisa é, pois, identificar causas para o baixo desempenho cognitivo, mais especificamente o déficit de atenção, destes indivíduos, comparando-se um grupo de crianças e adolescentes referenciados com a malformação de Chiari II a outro grupo sem a CMII.

1.3 Histórico das malformações descritas por Chiari

O poeta, professor e anatomista inglês John Cleland, assim como os patologistas alemães Hans Chiari e Julius Arnold são considerados pioneiros nos estudos da síndrome das malformações da base do crânio e da transição crânio-cervicais em seres humanos. John Cleland foi quem primeiro as descreveu, ao relatar, em 1883, achados neuropatológicos em nove necropsias feitas em crianças. O anatomista registra, à época, o deslocamento e o alongamento do tronco

cerebral e das tonsilas cerebelares sobre o IV ventrículo em direção ao canal cervical, supondo que as anomalias encontradas relacionavam-se a processo displásico do tecido nervoso da fossa posterior. Sua dedução baseava-se, além dos estudos das necropsias, em relatos de Lebedeff sobre o crescimento displásico do blastema medular em embriões de porcos, datados de 1881 (Carmel e Markesbery, 1972; Noronha et al, 2000).

Anos depois, em diferentes artigos, Hans Chiari descreve malformações das mesmas estruturas, citando estudos de seus contemporâneos com relatos similares, dentre os quais incluíam-se os de Julius Arnold e John Cleland. Entretanto, Chiari não se limita à descrição de casos e avalia, por cerca de quatro anos (1889 a 1892), mais de 4000 necropsias, buscando dados para detalhar suas descrições. Com base nas pesquisas necroscópicas e em estudos minuciosos, ele divide as anomalias em quatro tipos, caracterizando o tipo I pelo “deslocamento das tonsilas cerebelares e da parte medial dos lobos cerebelares inferiores em formato de cone, acompanhando o bulbo espinhal em direção ao canal cervical”²; o tipo II, pelo deslocamento dos mesmos tecidos, associado à herniação do IV ventrículo, ao deslocamento da ponte cerebral com compressão de graus variados e à angulação do bulbo dentro do canal cervical, com presença ou não de mielomeningocele torácica, lombar e ou sacral e hidrocefalia supratentorial; o tipo III, por *hydrencephalocèle cerebellaris cervicalis*, ou seja, herniação de grande parte do conteúdo da fossa posterior, vinculada a disrafismo occiptocervical; o tipo IV, por hipoplasia do tecido cerebelar sem deslocamento das estruturas da fossa posterior em direção ao canal cervical. Chiari levanta, à época, a hipótese de que o deslocamento de parte do cerebelo, do bulbo e do IV ventrículo para dentro do canal cervical

² Tradução nossa de: “elongation of the tonsils and medial parts of the inferior lobes of the cerebellum into cone-shaped projections, which accompany the medulla oblongata into spinal canal”. PJ Koehler, Historical vignette, Chiari’s description of cerebelar ectopy (1891), with a summary of Cleland’s and Arnold’s contributions and some early observations on neural-tube defects, J Neurosurg 1991, 75:823-4.

poderia ser gerado por aumento de pressão intracraniana secundária à dilatação dos ventrículos primitivos durante a formação embrionária do tecido encefálico, ou por crescimento insuficiente da parte óssea que envolve o tecido encefálico (Carmel e Markesbery, 1972; Koehler, 1991).

Em 1894, Julius Arnold publica um artigo com a descrição de achados neuropatológicos na necropsia de uma criança com malformações compatíveis com o tipo II da anomalia caracterizada por Chiari, porém sem hidrocefalia. Para explicar a ausência de hidrocefalia no material necropsiado, Chiari supõe que poderia ter ocorrido dilatação ventricular transitória, entendendo que a ocorrência não invalidava sua teoria sobre o deslocamento da parte inferior do tecido encefálico secundário à dilatação ventricular (Koehler, 1991).

Cerca de um século após Chiari, Gilbert et al (1986) publicam achados neuropatológicos em 25 crianças com mielomeningocele associada à malformação descrita por Chiari, corroborando suas descrições. Os autores descrevem processos displásicos cerebelares em 72% dos casos estudados, processos displásicos corticais em 92%, malformação da medula espinhal em 88%, malformação do tronco cerebral em 78% e malformação dos ventrículos cerebrais em 92%.

Em 1992, Lapierre e Montplaisir descrevem, pela primeira vez, transtorno do sono em paciente com malformação de Chiari tipo I(CMI). Eles apontam possíveis causas para o início precoce de transtorno comportamental da fase do sono com movimentos oculares rápidos, incluindo a malformação de Chiari I. Também em 1992, Milerad et al publicam informações sobre transtornos do sono em indivíduos com CMII. Em 1996, Hol et al descrevem o gene PAX como possível *locus* de risco para o desenvolvimento de malformações do tubo neural. Em 1997, Cai e Oakes, reconhecendo a grande contribuição de Chiari para o estudo da

síndrome das malformações da base do crânio e da transição crânio-cervical com a análise detalhada de seus diferentes tipos, propõem o nome de Chiari como epônimo da síndrome. Em 1998, Waters et al identificam, em 107 indivíduos, a presença de disfunção de pares cranianos em 12,5%, e distúrbios respiratórios do sono em 62%. Entre os 62% afetados por distúrbios respiratórios, 42% apresentavam grau leve e 20% grau moderado a acentuado, predominando apnéias de origem central.

Em 2003, López-Pisón et al confirmam os achados malformativos descritos por Chiari e observam que a CMII apresenta caráter progressivo com alterações em longo prazo e em crises de disfunção das regiões potencialmente envolvidas na progressão: o cérebro com a hidrocefalia; o tronco cerebral com alterações por trauma, estiramento e ou isquemia; e a medula espinhal por estiramento, pela freqüente associação de medula presa com a mielomeningocele. Os autores descrevem ainda alterações funcionais agudas e ou lentamente progressivas que ocorrem de acordo com a região afetada e com a faixa etária. Eles ressaltam o fato de que os recém-nascidos, em geral, são assintomáticos, e que 5 a 33% dos indivíduos, aproximadamente, evoluem com manifestações clínicas na infância. Apontam ainda o fato de que as disfunções do tronco cerebral podem se manifestar por disfagia, debilidade da musculatura cervical, bradicardia, e ou por alterações respiratórias de natureza obstrutiva, por paralisia das cordas vocais, ou por taquipnéia periódica e apnéias centrais em sono.

Em 2006, Yumer et al apontam a necessidade de diagnóstico funcional das estruturas do sistema nervoso envolvidas na malformação de Chiari que possam, por ventura, evoluir progressivamente para desenlace fatal, apontando o tronco cerebral como a principal região passível de sofrer disfunção progressiva. Em 2007, Dauvilliers et al descrevem o perfil de transtornos respiratórios em sono de indivíduos com CMI e CMII e enfatizam a necessidade

de estudo do sono destes indivíduos, visando à prevenção de complicações pós-operatórias. Também em 2007, Kibar et al evidenciam mutações na proteína cromossômica VANGL1 (V239I, R274Q e M328T) em indivíduos com defeitos esporádicos e familiares do tubo neural. Essas mutações são estruturas relacionadas a genes que controlam processos para fechamento celular, possivelmente sob a influência de metionina, inositol e ácido fólico, fato que poderá alterar o uso profilático de vitaminas, cofatores e coenzimas na prevenção das malformações do tubo neural. Em 2008, Sival et al chamam a atenção para o cuidado especial com fetos acometidos por mielomeningocele e CMII, suscetíveis à perda de movimentos, ou à redução da capacidade funcional dos membros inferiores por hemorragias intramedulares no período perinatal, evidenciando alterações funcionais passíveis de prevenção, que antes se atribuía ao espectro da malformação. Também em 2008, De Wit et al descrevem aspectos patogênicos novos da CMII, ressaltando que a hidrocefalia e, provavelmente, as heterotopias neuronais, presentes no nascimento, estariam vinculadas à desnudação das células neuroepiteliais e endimárias, o que implicaria a perda de células progenitoras. Ainda em 2008, Miller et al destacam o uso da ressonância magnética para o diagnóstico e acompanhamento de malformações e alterações regionais da CMII, com o intuito de definir um possível envolvimento neurocognitivo, antecipando cuidados para a habilitação social de indivíduos referenciados com a CMII.

1.3.1 Aspectos cognitivos dos processos mentais necessários ao aprendizado, distúrbios das funções mentais e heterogeneidade do espectro da CMII

Considera-se aprendizado a capacidade que o indivíduo detém de incorporar e elaborar a informação a ele fornecida pelo meio ambiente, de acordo com processos e estruturas

cognitivas que o constituem, e com suas necessidades e interesses. O aprendizado se traduz em processos mentais capazes de promover a (re)organização da conduta, permitindo maior capacidade de adaptação dos indivíduos frente a novas exigências ambientais. Essencialmente, o aprendizado modifica o comportamento, produzindo novos níveis de complexidade do conhecimento. Sob o ponto de vista neuropsicológico, o aprendizado se traduz no processo de consolidação da informação em indivíduos capazes biológica e geneticamente para a absorção de estímulos e dados do ambiente com a possibilidade de que se transformem em novos conhecimentos (Mulas e Morant, 1999).

Os indivíduos com CMII, por incluir o encéfalo no espectro de suas malformações, podem, por esse motivo, apresentar transtornos cognitivos e, conseqüentemente, transtornos do aprendizado. A cognição, segundo Neisser (1978), define-se como um conjunto de processos mentais que permitem a transformação, a síntese, a elaboração, o armazenamento, a recuperação e a utilização do impulso sensorial. A cognição reflete um dos aspectos funcionais do encéfalo e pode ser dividida em cinco categorias: percepção/atenção, ação, emoção, linguagem e memória.

Entre as alterações cognitivas mais freqüentemente observadas em indivíduos com CMII, citam-se distúrbios das funções mentais executivas superiores, que utilizam pistas visuais motoras para os atos práxicos do dia a dia, e da linguagem funcional pragmática (Vachha e Adams, 2003a, 2003b, 2005a, 2005b, 2009). Estas alterações podem gerar prejuízo para a capacidade de análise visual e síntese, deficiências na memória e na fluência verbal (Dise e Lohr, 1998; Riddle et al, 2005; Vinck et al, 2006). Há também o relato de síndromes de transtornos não verbais do aprendizado em indivíduos com CMII, os quais parecem ser mais freqüentes naqueles com desenvolvimento precoce de hidrocefalia (Lindquist et al,

2008). Observam-se ainda transtornos da memória de curto prazo e do aprendizado por fonemas, caracterizados por lentificação do processamento das informações e da aquisição das palavras (Vinck et al, 2006; Lindquist et al, 2008). Apesar destas alterações, há crianças e adolescentes com CMII que se encontram inseridas e integradas socialmente no meio escolar. O fato de que sua inclusão é definida por um bom desempenho cognitivo pode ser traduzido pela ausência de uniformidade das alterações cognitivas, provavelmente devido à heterogeneidade do espectro da CMII (Gilbert et al, 1986; Shuman, 1995; Miller et al, 2008).

Além da heterogeneidade malformativa, não existe descrita, até o momento, uma explicação para a variabilidade do transtorno cognitivo possivelmente presente em indivíduos com CMII. Uma provável explicação seria a presença de distúrbios do sono, que podem influenciar nos processos mentais cognitivos, gerando capacidade operacional cognitiva cerebral reduzida por sua privação, a qual pode perdurar mesmo após alguns dias de restauração do padrão normal (Banks e Dinges, 2007; Sallinen et al, 2008).

1.4 Distúrbios do sono e disfunção do desempenho cognitivo

Alterações do desempenho cognitivo relacionadas a transtornos do sono têm sido avaliadas e comprovadas através de estudos de privação parcial de sono. A privação de sono equivalente a três noites de privação total identifica déficits neurocomportamentais. Entre os déficits identificados, citam-se: lapsos de atenção, lentificação de memória, humor depressivo, perseveração do pensamento e reduzido desempenho cognitivo (Belenky et al, 2003; Banks e Dinges, 2007). Após alguns dias de restrição da duração do sono (abaixo de 7 horas por noite), começa a ocorrer, para a maioria da população adulta, disfunção cognitiva diária significativa.

Há, no entanto, variabilidade individual das respostas neurocomportamentais à restrição crônica de sono, sugerindo-se traço genético para explicar a vulnerabilidade ou mudanças compensatórias dos sistemas neurobiológicos envolvidos na cognição (Axelsson et al, 2008; Fischer et al, 2008).

A privação parcial do sono pode ocorrer de três maneiras básicas: fragmentação do sono por desordens não tratadas, como hipóxia crônica ou intermitente, apnéia obstrutiva, movimentos periódicos dos membros e distúrbio do comportamento da fase do sono com movimentos oculares rápidos (*REM Sleep Behavior Disorder* - RBD) (Bass et al, 2004; Banks e Dinges, 2007; Urschitz et al, 2004, 2005, 2007); perda seletiva de fase do sono, como quando há interrupção da fase do sono com REM por apnéias, hipóxia, RBD, ou por uso de medicamentos que reduzem ou afetam especificamente algumas das fases do sono (Gillin et al, 1997; Osborn et al, 2005; Banks e Dinges, 2007); restrição do sono, secundária a redução de seu tempo total, devido a insônia por dificuldade para iniciar e manter o sono, secundária a causas variadas (Banks e Dinges, 2007; Edinger et al, 2008; Okura et al, 2008).

A privação promove modificações não só na estrutura, mas também na arquitetura do sono. Nos indivíduos adultos, a privação, com duração do sono em torno de quatro horas ou menos, afeta o estágio de ondas lentas, especificamente a duração do estágio dois da fase do sono sem movimentos oculares rápidos (NREM) e da fase do sono com REM, com preservação do estágio 4 e elevação estatística da densidade de ondas lentas. Em crianças e adolescentes, a privação do sono, com redução de sua duração para valores abaixo de nove horas, gera modificações diferentes na estrutura e arquitetura do sono, que sofre apenas, em geral, redução percentual da fase do sono com REM e elevação do índice de microdespertares em adolescentes, vinculados a provável aumento na resistência das vias aéreas (Goh et al,

2000; Sánchez-Armengol et al, 2001; Fuentes-Pradera et al, 2003, 2004; Matsumoto et al, 2007; Nixon et al, 2008).

Mudanças crônicas na estrutura do sono, mesmo sem alterar significativamente sua arquitetura, podem gerar transtorno do desenvolvimento cerebral de crianças e adolescentes (Hairston et al, 2004; Cabral, 2006; Kurnatowski et al, 2006), que pode estar vinculado à presença de metabolismo neuronal anormal na região frontal e na região do hipocampo (Banks e Dinges, 2007; Tonon et al, 2007) provavelmente relacionado a aumento da magnitude do processo inflamatório em crianças e adolescentes com apnéia do sono, conforme descrição de Gozal et al (2007).

Clinicamente, as alterações crônicas na estrutura do sono podem também gerar mudanças neurocomportamentais permanentes, tais como: redução do desempenho psicomotor, do movimento sacádico ocular, da atenção, déficits no quociente intelectual e das funções mentais executivas (Goh et al, 2000; Fuentes-Pradera et al, 2003; Banks e Dinges, 2007).

1.4.1 Distúrbios do sono em indivíduos com CMII

Indivíduos com malformação de Chiari II possuem condições fisiopatológicas para o desenvolvimento de transtornos do sono. Estas condições estão vinculadas às malformações do tronco cerebral, do cérebro e da medula espinhal.

Uma das características do sistema nervoso malformado, que predispõe a distúrbios do sono, pode ser exemplificada por envolvimento de quimiorreceptores respiratórios centrais e

periféricos no processo malformativo, tais como os núcleos retrotrapezóides (*Retrotrapezoid nucleus* - RTN) e os corpos aórtico e carotídeo, respectivamente.

Neurônios do núcleo retrotrapezóide, que representam os principais coordenadores da atividade inspiratória a partir de estímulo quimiorreceptor, são citados como exemplo de quimiorreceptor envolvido na malformação no nível central. Além da regulação da atividade inspiratória, o RTN parece também atuar na resposta parassimpática brônquica motora e ainda no controle de músculos expiratórios. Há uma relação de retroalimentação entre o RTN e o gerador de padrão respiratório central, que permite o controle fisiológico dos movimentos respiratórios (Guyenet et al, 2005; Guyenet, 2008). Entre os neurônios do núcleo retrotrapezóide, incluem-se neurônios glutamatérgicos, que inervam seletivamente centros respiratórios da região bulbopontina, localizados na face ventral de uma região quimiossensível (Guyenet et al, 2005; Guyenet, 2008).

Além da coordenação da fase inspiratória do ciclo respiratório, o RTN também atua no controle de movimentos respiratórios involuntários, automáticos, que dependem exclusivamente deste núcleo. Buscando uma explicação para a atuação do RTN no controle da respiração, encontra-se, como possível resposta, sua participação em uma rede ativa de neurônios do tronco cerebral que é operacionalizada por quimiorreceptores e outras fontes de coordenação excitatória tônica. A maior parte desta rede está localizada dentro de uma coluna respiratória ventral. Na posição mais rostral desta coluna, se localiza o núcleo retrotrapezóide (Guyenet et al, 2005; Guyenet, 2008).

Outra explicação para o entendimento da atuação do RTN no controle da respiração vincula-se, possivelmente, à sua participação como marcador de ritmo para as fases inspiratória e expiratória, que corresponde à atuação conjunta com um grupo de neurônios

denominados geradores de padrão respiratório central, que são influenciados pelo pH e taxa de CO₂ (Guyenet et al, 2005; Guyenet, 2008).

O funcionamento do núcleo RTN depende em parte da ativação intrínseca de seus neurônios por modificação do pH neutro para ácido e por estímulos efetuados pelo corpo carotídeo e pelo hipotálamo que ajudam a manter a automaticidade da respiração. A partir destas informações, gera-se a hipótese de que este núcleo pode ser uma região importante na regulação homeostática dos gases sanguíneos na coordenação dos centros respiratórios e a estabilização do PCO₂ arterial, fortemente dependente de modificações do pH, e da atuação de impulsos centrais e de impulsos do corpo carotídeo. Alguns dos impulsos centrais que integram o núcleo RTN ao controle fisiológico respiratório são impulsos provenientes de vários núcleos da rafe, cuja quimiorrecepção é mediada pela serotonina, pela substância P, por hormônio tireotrófico e por modificações do pH (Mulkey et al, 2007).

A partir das informações acima descritas, pode-se compreender o porquê de as alterações funcionais malformativas de neurônios do núcleo retrotrapezóide poderem provocar transtornos respiratórios da ventilação vinculados à inspiração, tais como a apnéia e a hipoventilação alveolar central.

Além dos núcleos de controle respiratório central, existe o corpo carotídeo, receptor químico que atua sobre diversas regiões do sistema nervoso, no controle da função respiratória. Há relação direta entre este receptor e o nono par craniano através de via aferente que é inoperante nos indivíduos com CMII, promovendo insensibilidade à coordenação por hipóxia e por hipercapnia da função respiratória. Lesão do tronco cerebral, mais especificamente a da região bulbar, pode promover ruptura da via aferente de retroalimentação entre o corpo carotídeo e o nono par. Esta lesão, em indivíduos com CMII, pode ocorrer por

compressão do tronco cerebral, devido à herniação pelo forâmen magno, ou por: hidrosiringomielia; isquemia; estiramento do tronco cerebral e seus nervos; disgenesia dos neurônios dos núcleos do nono par ou de neurônios que fazem sua conexão com o corpo carotídeo no tronco cerebral (Bokinsky et al, 1973; Bullock et al, 1988; Gozal et al, 1995).

Indivíduos com CMII também podem desenvolver paralisia bilateral das cordas vocais, o que, por sua vez, pode gerar apnéia obstrutiva, acompanhada por estridor inspiratório e asfixia. A paralisia da corda vocal pode ser aguda e denunciar a presença de hidrocefalia hipertensiva, disgenesia do tronco cerebral e isquemia por compressão do nervo vago e ou por tração das raízes nervosas deste mesmo nervo que pode ocorrer durante o crescimento (Holinger et al, 1978).

Em indivíduos com CMII, a homeostasia entre fluidos corporais e o sistema cardiovascular também pode estar prejudicada por anormalidades no nível do nervo vago (Stocker e Toney, 2007). A explicação para o comprometimento desta homeostasia em indivíduos com CMII pode estar na análise da função vagal desde o nível experimental, demonstrando-se que respostas excitatórias vagais podem estar vinculadas ao processamento sináptico de células no núcleo pré-óptico hipotalâmico, responsável pela integração das informações visceral e humoral, que são importantes para a manutenção da homeostasia entre os fluidos corporais e o sistema cardiovascular (Stocker e Toney, 2007).

Existem outras condições fisiopatológicas que podem gerar transtornos respiratórios em sono por envolvimento malformativo do sistema nervoso dos indivíduos com CMII, além do comprometimento funcional do núcleo RTN, do nono e décimos pares cranianos e dos corpos aórtico e carotídeo. Exemplos destas outras possíveis condições fisiopatológicas estão no comprometimento da integridade funcional de estruturas do tronco cerebral, tais como as

redes neurais, integrantes dos núcleos acima descritos, responsáveis pelo controle funcional das vias aéreas (Dauvilliers et al, 2007). O comprometimento destas redes neurais pode gerar distúrbios respiratórios do tipo apnéia central, obstrutiva e apnéia mista, assim como hipopnéia, hipoventilação e respiração periódica (Holinger et al, 1978; Tomita e McLone, 1983; Milread et al, 1992; Waters et al, 1998).

Eventos respiratórios anormais ocasionam freqüentemente, em indivíduos da população geral, microdespertares, despertares e movimentos corporais que são secundários à ativação do sistema nervoso autônomo por hipóxia e ou hipercapnia. A presença de microdespertares, despertares e movimentos corporais pode gerar desestruturação do sono, exemplificada por modificação percentual do tempo de duração dos estágios e fases do sono, por redução do número de ciclos NREM-REM, e por redução do tempo total de sono. Estas anormalidades da arquitetura do sono podem ocasionar modificações na homeostase do ciclo circadiano, caracterizadas pela presença de hipersonolência diurna, comprometimento cognitivo, mudança do humor e cefaléia frontal. (O'Brien et al, 2003, 2004; Perez-Chada et al, 2007; Sallinen et al, 2008; Al Lawati et al, 2009).

As anormalidades respiratórias em sono, descritas acima, que podem refletir na homeostase do ciclo circadiano, ocorrem tanto em indivíduos da população geral como em indivíduos com CMII. No entanto, em indivíduos com CMII, há uma maior chance de desenvolvimento do transtorno da homeostase do ciclo circadiano provocado por anormalidades respiratórias em sono, dadas as condições fisiopatológicas acima descritas que afetam seu tronco cerebral (Botelho et al, 2003, 2005; Dauvilliers et al, 2007; Henriques Filho e Pratesi, 2008, 2009).

Conclui-se, portanto, que o sistema nervoso, mais especificamente o tronco cerebral e os quimiorreceptores periféricos (aórtico e carotídeo) são regiões de nosso corpo responsáveis, possivelmente, por problemas respiratórios do sono (Yumer et al, 2006; Henriques Filho e Pratesi, 2008). Alterações funcionais do tronco cerebral podem ser geradas não só por meio de anormalidade gênica, mas também por anormalidade neuroquímica, traumática, vascular e ou infecciosa que, porventura, afetem funcionalmente o tronco cerebral (Bullock et al, 1988; Dauvilliers et al, 2007). Alterações na estrutura do sono de indivíduos com CMII podem, no entanto, diferir da população geral, uma vez que os distúrbios do sono nessa população podem não provocar, com a mesma intensidade e frequência, microdespertares vinculados a mudanças do padrão ventilatório. A diferença está relacionada, provavelmente, à anormalidade funcional do sistema reticular ativador ascendente e dos centros de controle respiratório do tronco cerebral, secundários à CMII. Além da anormalidade na reatividade cerebral à hipóxia, manifestada por ausência ou diminuição da resposta dos mecanismos que geram microdespertares secundários à hipóxia, pode haver, pelo mesmo motivo, prolongamento de apnéias e aumento no risco para morte súbita em crianças com CMII (Sally et al, 1986; Ward et al, 1986; Gozal et al, 1995; Yumer et al, 2006).

Na busca de uma melhor compreensão das causas do comprometimento funcional do sistema reticular ativador ascendente em indivíduos com CMII, que pode levar à morte súbita por falência cardiopulmonar, citam-se como possíveis: presença de hidrocefalia hipertensiva; presença de fossa posterior pequena com conseqüente herniação do vermis cerebelar e atrofia do bulbo. Além destas anormalidades, cita-se, ainda, o envolvimento da região cerebral da ínsula, do córtex límbico, do hipotálamo e de núcleos de pares cranianos vinculados funcionalmente ao sistema reticular ativador ascendente. Para além dos primeiros anos de

vida, transtornos funcionais do cérebro e do tronco cerebral em indivíduos com CMII mais velhos costumam ser menos abruptos em sua manifestação, apesar de serem também capazes de gerar emergências médicas (Rickert et al, 2001; Thiébaud et al, 2002; Stevenson et al, 2004; Yumer et al, 2006).

As conseqüências geradas pelas alterações malformativas dos núcleos e redes neurais do tronco cerebral, do cérebro e de quimiorreceptores periféricos de indivíduos com CMII, acima descritas, fazem com que se compreenda melhor a dificuldade que esses indivíduos têm para manter a homeostase hemodinâmica (Silveira et al, 2008) e respiratória, principalmente durante o sono, quando há redução fisiológica da concentração de oxigênio, elevação da concentração de dióxido de carbono e hipoventilação (Ward et al, 1986; Gozal et al, 1995; Cocolina et al, 2000).

Analisando-se a freqüência de distúrbios respiratórios do sono entre indivíduos com CMII, citam-se, como as mais freqüentes, a apnéia do sono, a hipoventilação alveolar central e a síndrome restritiva respiratória (Waters et al 1998; Kirk et al, 2000; Dauvilliers et al, 2007). Revendo-se a prevalência de apnéias do sono nestes indivíduos, encontram-se os seguintes dados: apnéias do sono em geral prevalecem em torno de 60% dos indivíduos com CMII; apnéias obstrutivas em 35%; apnéias mistas em 5%; e apnéias centrais em 25%. A apnéia central, que apresenta baixa prevalência na população geral, ocorre mais freqüentemente em indivíduos com CMII (Waters et al, 1998; Dauvilliers et al, 2007). Rauzzino e Oakes (1995) relatam a presença de distúrbios respiratórios do sono entre 29 a 76% dos indivíduos com CMII que podem resultar em óbito de 56% dos indivíduos afetados por apnéia.

Todos os transtornos respiratórios em sono acima descritos, incluindo roncopatias, podem provocar transtornos na estrutura do sono de natureza variada e, conseqüentemente,

gerar déficits no funcionamento cognitivo (Chervin et al, 2005), independentemente da malformação encefálica dos indivíduos com CMII. Estudos demonstram que esta desestruturação do sono, vinculada aos distúrbios respiratórios em sono, é, em verdade, secundária à hipoxia contínua e ou intermitente, principalmente quando gera dessaturação da oxi-hemoglobina abaixo de 90% (Hill et al, 2006). A hipoxemia é o principal fator de risco para a desestruturação do sono, gerando, por conseguinte, a ocorrência de baixo desempenho cognitivo e baixo rendimento escolar quando há distúrbio respiratório em sono (Bass et al, 2004; Urschitz et al, 2004, 2005, 2007).

Além dos transtornos respiratórios em sono, há também predisposição fisiopatológica para o desenvolvimento de movimentos anormais em indivíduos com CMII. Entre os possíveis movimentos anormais, citam-se: espasticidade, movimentos periódicos dos membros e distonia (Zorzi et al, 2003). A espasticidade, um dos possíveis transtornos do sono em indivíduos com CMII (Zorzi et al, 2003), é definida como transtorno funcional da motricidade, caracterizada por aumento do tônus muscular e por rigidez associada a espasmos involuntários da musculatura esquelética. Além destas anormalidades que definem a espasticidade, citam-se outras, como hiperreflexia, hipertonia durante movimentos, clônus e manifestações negativas de espasticidade do tipo fraqueza e falta de coordenação motora, que configuram um conjunto de sinais e sintomas presentes no cortejo sindrômico da espasticidade (Guglielmino et al, 2006).

A espasticidade pode ser explicada fisiopatologicamente por interrupção anatômica e ou funcional das vias córtico-espinhais inibitórias que incluem neurônios motores superiores, ou de primeira ordem. A função dos neurônios motores superiores está vinculada à influência inibitória para o controle dos neurônios motores inferiores, evitando seu funcionamento

exarcebado. Quando ocorre prejuízo funcional das vias motoneuronais inibitórias sobre os neurônios motores inferiores, este grupo de neurônios fica à mercê de estímulos proprioceptivos periféricos e de estímulos das vias excitatórias córtico-motoneuronais para a junção neuromuscular, gerando o cortejo sindrômico, descrito acima, que caracteriza a espasticidade (Guglielmino et al, 2006).

A interrupção funcional e ou anatômica das vias córtico-motoneuronais espinhais inibitórias de indivíduos com CMII pode ser exemplificada pela presença de anormalidades malformativas da medula espinhal em cerca de 92,5% destes indivíduos, incluindo hidromielia, siringomielia, diastematomyelia e medula presa. Estas anormalidades da medula espinhal podem, no entanto, não se manifestar clinicamente, ou se apresentar de maneira mais sutil, à noite (Azimullah et al, 1991). Em indivíduos com CMII, a espasticidade pode ser observada como uma das manifestações clínicas de anormalidade funcional da medula espinhal (La Marca et al, 1997), a qual é, entretanto, às vezes, só observada durante o sono, enfatizando-se, por isso, a necessidade de estudo do sono para o diagnóstico do transtorno funcional da medula espinhal, clinicamente, ou de outras regiões malformadas, que poderiam ser silenciosas nos indivíduos com CMII (Azimullah et al, 1991).

Outro transtorno que pode afetar indivíduos com CMII são os movimentos periódicos dos membros em sono (*Periodic Limb Movements in Sleep* - PLMS). Eles se caracterizam por movimentos repetitivos que afetam os membros inferiores, menos frequentemente os membros superiores e raramente o tronco (Provini et al, 2001). Os movimentos periódicos podem ser identificados nos membros inferiores pela extensão do hálux, dorsiflexão do pé e flexão do joelho e ou do quadril (Zucconi et al, 2006). Movimentos periódicos do tronco e dos membros superiores podem ser identificados por movimentos de flexão (Provini et al, 2001).

Os movimentos periódicos dos membros (*Periodic Limb Movements* - PLM), associados à síndrome das pernas inquietas (*Restless Legs Syndrome* - RLS), foram descritos pela primeira vez em 1672, recebendo este cunho em 1945 (Odin et al, 2002). São descritos como um dos mais freqüentes transtornos do movimento em sono. Estudos atuais demonstram sua prevalência entre 5 e 15% da população adulta (Odin et al, 2002). Em crianças, os movimentos periódicos dos membros são um transtorno do sono infreqüente, abrangendo apenas 1,2% da população pediátrica (Kirk e Bohn, 2004). Este transtorno em crianças, embora infreqüente, pode provocar déficit de atenção, caracterizando uma das manifestações mais comuns de desestruturação do sono na faixa etária pediátrica (Crabtree et al, 2003). Os PLM, na faixa etária pediátrica, em geral estão vinculados a nível reduzido de ferro e ferritina no sangue (Simakajornboon et al, 2003; Bokkala et al, 2008).

Em indivíduos com CMII, a presença de anormalidades medulares espinhais pode ser também causa de movimentos periódicos dos membros na faixa etária pediátrica (Nogués et al, 2000). As anormalidades medulares espinhais são as mesmas que podem gerar espasticidade, conforme descrito anteriormente: siringomielia, hidro-siringomielia, mielodisplasia, entre outras. Estas anomalias podem estar presentes entre 48 e 88% dos indivíduos com CMII (Dyste e Menezes, 1988; Rauzzino e Oakes, 1995; Cai e Oakes, 1997). A explicação funcional para a ocorrência destes movimentos anormais, ao invés da espasticidade isoladamente, ainda não está completamente elucidada, porém parece estar relacionada à hiperexcitabilidade das regiões medulares de onde provêm estes movimentos. Esta hiperexcitabilidade poderia ser explicada por anormalidades no sistema dopaminérgico (Provini et al, 2001), provavelmente vinculada à presença de processo displásico, disgenético ou malformativo de natureza variada destas vias nos indivíduos com CMII. Nestes indivíduos,

a presença de PLM está restrita aos que mantêm o alargamento anatômico da região lombar e cervical da medula espinhal, que se encontra na população geral sem CMII, explicitando a necessidade da integridade de neurônios motores inferiores para a ocorrência dos movimentos periódicos (Nogués et al, 2000).

Outra explicação para a ocorrência de PLM em pacientes com malformação de Chiari tipo I e, por analogia, também nos referenciados com CMII, seria, possivelmente, a participação da malformação do tronco cerebral, do diencéfalo, do núcleo rubro do cerebelo e das conexões entre o cerebelo e os núcleos da base do cérebro (Kaplan e Oksuz, 2008), envolvendo direta ou indiretamente as vias córtico-motorneuronais dopaminérgicas.

O RBD (Lapierre e Montplaisir, 1992) também foi relacionado como possível transtorno do sono vinculado à malformação de Chiari tipo I. Até o início do presente estudo, o RBD ainda não havia sido descrito em indivíduos com CMII.

A presença de RBD poderia ser explicada pelo envolvimento de regiões do tronco cerebral nas malformações de Chiari I e II (Henriques Filho e Pratesi, 2006, 2008, 2009). No tronco cerebral estão localizados núcleos de neurônios que controlam a fase do sono com REM (Sforza et al, 1997; Sheldon e Jacobsen, 1998; Mathis et al, 2007; Boeve et al, 2007; Henriques Filho e Pratesi, 2008, 2009). As regiões que controlam a fase REM são, analogicamente, identificadas em animais por grupos de neurônios localizados ventralmente em relação ao *locus coeruleus*, no tegmento pontino dorsolateral, agrupados na formação reticular desta região. Estes núcleos denominam-se *pontis oralis*, *pontis caudalis* e magnocelular. Há também neurônios, dispostos na região medial do *locus coeruleus*, especificamente o subgrupo alfa, que contribuem para o controle do tônus muscular nesta fase do sono, ao gerar inibição de outros neurônios que controlam a motricidade e o tônus

muscular. Este grupo de neurônios que controla o tônus muscular durante o sono, uma vez lesionado, libera movimentos vigorosos ou potencialmente danosos à integridade física de partes do corpo, expressando sonhos. A lesão destes neurônios também impede a manutenção do padrão de atonia muscular típica da fase do sono com REM, configurando outra manifestação desta parassonia (Hobson et al, 1975; Hendricks et al, 1982; Lai e Siegel, 1988; Kimura et al, 1997; Lydic et al, 2002; Henriques Filho e Pratesi, 2008, 2009).

A perda do padrão atônico da fase do sono com REM na criança, dependendo da faixa etária, pode não representar uma anormalidade, pois, nos lactentes e pré-escolares, os processos de mielinogênese e sinaptogênese, que configuram a maturidade do grupo de neurônios do tronco cerebral controlador do tônus muscular, acima citados, ainda não estão completos e, por isso, a presença de movimentos durante a fase REM é mais freqüente nesta faixa etária (Mahowald e Schenck, 2004). Este distúrbio do sono, raro na infância (Nevsimalova et al, 2007), caracteriza, em geral, alterações da função do tronco cerebral (Hendricks et al, 1982; Henriques Filho e Pratesi, 2008, 2009).

Indivíduos que apresentam distúrbios do sono podem, em geral, evoluir com alteração do desempenho social no que se refere ao seu processo de aprendizagem e relacionamento interpessoal (Fuentes-Pradera et al, 2003; Klassen et al 2004; Hiscock et al 2007). Anormalidades na cognição de indivíduos com CMII podem refletir também as conseqüências dos distúrbios do sono adicionadas às da malformação (Vinck et al, 2006). A cognição pode ser prejudicada em diversos aspectos, incluindo déficits nas funções executivas (capacidade para resolver problemas, planejar comportamentos orientados por objetivos) e na flexibilidade mental. Outros aspectos da cognição, possivelmente prejudicados pelos distúrbios do sono, são a atenção, a memória, o aprendizado e o desempenho motor (Décary et al, 2000). Estas

alterações podem ser observadas clinicamente como dificuldade na capacidade de concentração, de sustentar e dividir a atenção durante os processos de apreensão do conhecimento e na utilização das habilidades psicomotoras, preponderantemente vinculadas à orientação visual em relação ao espaço (Martinussen et al 2005, Martinussen e Tannock, 2006; Lui e Tannock, 2007). Estes transtornos podem ser acompanhados por hiperatividade, devido à associação de déficit do sistema inibitório a respostas caracterizando transtorno de déficit de atenção com hiperatividade, e por comorbidades tais como distúrbios de conduta, dificuldade de aprendizado, ansiedade e depressão (Rowland et al, 2002).

O transtorno de déficit de atenção com ou sem hiperatividade é uma síndrome neurobiológica com etiologia variada. Entre as causas apontadas para este transtorno citam-se: transtornos do sono, fatores genéticos, transtorno orgânico cerebral, gestacional, tabagismo materno, deficiência da farmacodinâmica do ferro, entre outros fatores ambientais (Gordon, 2008). Entre os transtornos do sono que podem ocasionar transtorno de déficit de atenção, estão os distúrbios respiratórios em sono, os movimentos periódicos dos membros, a síndrome das pernas inquietas e insônia (Van der Heijden et al, 2005; Muhle et al, 2008; Sung et al, 2008).

A prevalência do transtorno de déficit de atenção varia de acordo com o país ou mesmo regiões de um mesmo país. Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*³ (DSM-IV), a prevalência do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade ocorre entre 3 a 5% de escolares nos Estados Unidos da América do Norte (Rowland et al, 2002). Analisando crianças na mesma faixa etária, através do DSM-IV (como triagem) e de testes neuropsicológicos (para confirmação diagnóstica), Guardiola et al (2000) registram, no

³ Anexo 5, p.136

Brasil, a prevalência de cerca de 3,5%. Nos indivíduos com CMII a prevalência é elevada, porém os dados são restritos a estudos isolados. Nestes indivíduos, o transtorno de déficit de atenção com hiperatividade é caracterizado, em geral, pelo tipo com predomínio de déficit de atenção (Davidovitch et al, 1999; Riddle et al, 2005).

O transtorno de déficit de atenção vinculado a distúrbios do sono apresenta grande prevalência na infância. Estudos atuais demonstram que 25 a 40% das crianças com déficit de atenção apresentam desestruturação de grau entre moderado e acentuado na arquitetura de seu sono (Meltzer e Mindell, 2006; Sung et al, 2008).

Indivíduos com CMII podem apresentar diversos transtornos cognitivos e do processamento mental em geral, propiciando a ocorrência de transtornos do aprendizado nos níveis verbal e não verbal. Estas alterações, como se descreveu acima, poderiam estar relacionadas às malformações do sistema nervoso, caracterizadas por hipoplasia ou aplasia de núcleos de pares cranianos (20%), displasia cerebelar (72%), desordem de migração de neurônios corticais (92%), fusão talâmica (16%) e agenesia do corpo caloso (12%) (Gilbert et al, 1986). Além da possibilidade de alterações cognitivas vinculadas às malformações encefálicas, existe também a possibilidade de maior prevalência de distúrbios do sono nos indivíduos referenciados, fato que pode prejudicar seu processo de aprendizagem por agravo do baixo desempenho cognitivo.

Nos indivíduos da faixa etária pediátrica, a prevalência de distúrbios respiratórios em sono varia entre 1 e 6% da população geral abaixo de 18 anos de idade. Estes transtornos podem estar vinculados a estreitamento da nasofaringe, do nariz, da orofaringe e da hipofaringe, causado por transtornos do desenvolvimento maxilomandibular, ou vinculados a rinite alérgica (Chng et al, 2004; Guilleminault et al, 2005).

Os transtornos do sono, acima descritos, podem se manifestar clinicamente por fadiga diurna, sonolência diurna, insônia por dificuldade em manter o sono, enurese primária ou secundária, contato social anormal, problemas de memória e aprendizado, afeto depressivo, hipotensão ortostática, hipertensão (rara), *cor pulmonale* (raro), migrânea noturna e ou cefaléia matinal. Estas manifestações clínicas são freqüentes e podem ocorrer em todas as faixas etárias, mesmo que a etiologia seja variada. Um estudo comparativo da incidência dos distúrbios do sono entre a população geral e a população referenciada com CMII demonstra sua grande prevalência, seja de origem respiratória ou por transtornos do movimento, na população referenciada com CMII. Não há, no entanto, estudos científicos demonstrando a relação entre distúrbios do sono e aspectos do desempenho cognitivo destes indivíduos. Por existir ampla evidência científica definindo o sono como estado fisiológico necessário para garantir a sobrevivência (Banks e Dinges, 2007) em relação a funções físicas, psíquicas e comportamentais, ressalta-se a necessidade de estudos que privilegiem a avaliação do sono em indivíduos com CMII, definindo seu papel nos transtornos cognitivos descritos em parte destes indivíduos (Davidovitch et al, 1999; Vachha e Adams, 2003a, 2003b, 2005a, 2005b, 2009).

2. OBJETIVO

Nosso principal objetivo é identificar causas para o déficit de atenção em indivíduos com malformação de Chiari tipo II não relacionadas à malformação.

2.1 Objetivos específicos

Como objetivos específicos, citamos os seguintes:

I - Avaliar se a presença de déficit de atenção pode estar associada à presença de distúrbios do sono;

II - Verificar a frequência de distúrbios do sono em um grupo de 48 indivíduos com CMII e sem CMII;

III - Verificar a possibilidade de associação entre o déficit de atenção, a malformação cerebral e os distúrbios do sono;

IV - Avaliar associação entre o déficit de atenção, a frequência de distúrbios do sono e os tipos de distúrbios do sono.

3 METODOLOGIA

3.1 Perfil do Estudo

O estudo apresentado nesta tese é do tipo caso-controle, com registro e análise de dados feitos entre os anos de 2005 e 2007, no Serviço de Neurofisiologia Clínica da Rede SARA H de Hospitais de Reabilitação, Unidade de Brasília, e no Laboratório do Sono do Hospital Universitário de Brasília.

3.2 Considerações éticas

A pesquisa iniciou-se após aprovação e autorização do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa⁴ da Rede Sarah e após consentimento escrito dos indivíduos que integram os grupos selecionados para a avaliação, e ou de seus responsáveis, informados previamente sobre os objetivos do estudo e os exames a que seriam submetidos. Os termos de consentimento⁵ foram redigidos de acordo com normas da publicação: *Informed consent in human experimentation before the Nuremberg code* (Vollmann e Winau, 1996).

3.3 Composição da Amostra

O cálculo da composição da amostra para a pesquisa foi efetuado com o objetivo de avaliar se o número de casos selecionados por conveniência, ou seja, por um julgamento de

⁴ Anexo1, p.130

⁵ Anexo 2, p.131; Anexo 4, p.135

valor e não por questões de aleatoriedade estatística, seria significativo da população atendida. Para tanto, tomamos como referência estatística a prevalência da malformação de Chiari tipo II (CMII) no número total de pacientes no período compreendido entre 2001, 2002 e 2003.

O cálculo realizado para a estimativa do tamanho da amostra destinada ao estudo controlado da patologia demonstrou o número ideal mínimo de 12 indivíduos, partindo-se da prevalência estimada de 0,012 pacientes com malformações de Chiari, em um universo de 26.127 indivíduos admitidos ao longo de três anos (2001, 2002 e 2003) no hospital onde foi realizada a pesquisa.

O fato de haver maior frequência de CMII dentre as malformações do sistema nervoso com diagnóstico na infância e adolescência determinou nosso objeto de pesquisa, uma vez que se definiu a possibilidade de análise do desempenho da atenção em atividade escolar de indivíduos entre sete e 16 anos de idade.

3.3.1 Seleção de indivíduos

O grupo de indivíduos referenciados como casos, residentes no Distrito Federal, foi selecionado a partir de amostra de 67 indivíduos com CMII estudada no Mestrado. O grupo de indivíduos referenciados como controles, sem CMII (NCMII), foi selecionado a partir de amostra de crianças e adolescentes que estudavam na mesma escola dos casos, pareados em número, faixa etária e gênero. Os critérios de inclusão pautaram-se pela coleta de informações em entrevistas com os pacientes e seus familiares, visando, primeiro, à identificação de transtorno do déficit de atenção nestes indivíduos, e, após o diagnóstico deste déficit, à busca de suas possíveis causas. Entre as possíveis causas, citam-se a malformação do encéfalo e os

transtornos do sono nos casos e, entre os controles, os transtornos do sono. A seleção dos controles, com e sem déficit de atenção, foi definida a partir de número pré-estabelecido por pareamento com o grupo de casos.

O grupo de casos foi composto a partir de padronização diagnóstica, caracterizada pelos critérios de Hans Chiari (1889), baseados em aspectos clínicos, alterações de ressonância magnética e tomografia computadorizada (Cai e Oakes, 1997; Tortori-Donati et al, 2000; Rossi et al, 2004). A amostra foi selecionada em nível hospitalar a partir do diagnóstico da síndrome das malformações de tipo II descritas por Chiari.

Todos foram submetidos à polissonografia de noite inteira, à aplicação dos critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*⁶ (DSM-IV), à Escala de Avaliação do Comportamento Infantil para o Professor (EACI-P) (Brito, 1999; Brito et al, 1999) e à avaliação neurofisiológica do tronco cerebral por potencial evocado auditivo e somatossensorial com o objetivo de identificar disfunções deste nível do encéfalo.

Os critérios de exclusão para casos e controles incluíram a presença de doenças respiratórias, cardiovasculares e sistêmicas de outra etiologia que pudessem interferir na análise das variáveis a serem registradas.

3.3.1.1 Critérios de inclusão para indivíduos-casos

A inclusão de indivíduos-casos definiu-se pela presença da malformação de Chiari tipo II e déficit de atenção. O grupo, na faixa etária de sete a 16 anos de idade, deveria, necessariamente, estar inserido socialmente no ambiente escolar. Determinou-se a faixa etária

⁶ Anexo 5, p.136

em função da necessidade de aplicação dos critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) e da Escala de Avaliação do Comportamento Infantil para o Professor (EACI-P) (Brito, 1999; Brito et al, 1999).

3.3.1.2 Critérios de inclusão para indivíduos-controles

A inclusão de indivíduos-controles definiu-se pela ausência da malformação de Chiari tipo II (NCMII) e a presença de déficit de atenção. O objetivo de utilizarmos um grupo-controle relaciona-se à busca de possíveis causas para déficits de atenção não vinculadas à malformação de Chiari. O grupo, composto de crianças e adolescentes integrantes de comunidades do Distrito Federal e inseridas no ambiente escolar, foi pareado por gênero e faixa etária com os indivíduos-casos. O grupo formou-se por sorteio entre as crianças e ou adolescentes catalogados no nível escolar da mesma sala de aula dos indivíduos-casos.

3.3.1.3 Critérios de exclusão para casos e controles

Excluíram-se indivíduos com presença de anacusia, amaurose, lesões adquiridas do sistema nervoso, hidrocefalia descompensada, retardo mental, e ou em uso de medicamentos que pudessem comprometer o desempenho cognitivo, como anti-histamínicos, anticolinérgicos, benzodiazepínicos, metilfenidato, anfetamina e análogos.

3.4 Classificação das malformações de Chiari

Definimos o tipo II da malformação de Chiari, descrito na introdução, pela demonstração de suas anormalidades específicas que o diferenciam dos outros três tipos. As anomalias foram identificadas por meio de exames físicos e radiológicos de ressonância magnética e tomografia computadorizada de encéfalo e medula espinhal.

Através de ressonância magnética e ou tomografia computadorizada de encéfalo e medula espinhal, foram identificadas as características da malformação de tipo II definidas por Hans Chiari. As características analisadas através de medidas padronizadas por Chamberlain, Twinning e MacRae foram anormalidades da junção crânio-vertebral e da transição entre o encéfalo e a medula espinhal, do tipo invaginação basilar, platibasia, deslocamento anormal das amígdalas cerebelares e parte do tronco cerebral pelo *foramen magnum* (Osborn, 1994; Smoker, 1994; Franc et al, 1994; Greenspan, 2000).

A medida padronizada por Chamberlain é definida por uma linha traçada entre a borda posterior do palato duro em direção à margem posterior do *foramen magnum (opisthion)*, que determina a presença de invaginação basilar a partir de deslocamento do processo odontóide da segunda vértebra cervical acima da variação entre 1,0 e 6,6 mm e do deslocamento anormal das amígdalas cerebelares quando se posicionam mais do que 3,0 mm abaixo desta linha (Franc et al, 1994). Alguns autores, como Smoker (1994) e Osborn (1994), consideram que o deslocamento das amígdalas cerebelares deve ser determinado por faixa etária. A partir desta referência, foram considerados anormais os deslocamentos das amígdalas que estavam acima de 6,0 mm na primeira década, acima de 5,0 mm entre a segunda e terceira décadas, acima de 4,0 mm entre a quarta e oitava décadas e acima de 3,0 mm a partir da nona década.

Para a identificação de invaginação basilar, utilizaram-se parâmetros radiológicos como inicialmente definidos por MacRae. Sua concepção baseia-se em uma linha traçada entre a borda anterior (*basion*) e posterior (*opisthion*) do *foramen magnum*, considerando-se normal o posicionamento do odontóide abaixo desta linha, ou na intersecção do ápice do odontóide com esta linha, ou ainda a presença de relação perpendicular entre a linha traçada do ápice do odontóide ao quarto anterior da linha *basion-opisthion*. Considerou-se invaginação basilar o deslocamento do processo odontóide além das linhas acima descritas. O termo “impressão basilar” não foi incluído, uma vez que é usado para definir o deslocamento adquirido do processo odontóide da segunda vértebra cervical, tendo sido substituído por “invaginação basilar” (Smoker, 1994; Franc et al, 1994; Greenspan, 2000).

O deslocamento das estruturas da fossa posterior, ou seja, o tronco cerebral, o quarto ventrículo e o cerebelo, foi identificado por técnica radiológica descrita por Franc et al (1994), citando Twinning, na qual os deslocamentos são demonstrados pelo posicionamento do quarto ventrículo abaixo da linha traçada entre o processo clinóide anterior da sela túrcica e a confluência dos seios venosos (*torcular herophilli*) no osso occipital.

3.5 Avaliação das vias aéreas

A avaliação das vias aéreas realizou-se com o intuito de identificar fatores de risco para o desenvolvimento de distúrbios respiratórios em sono. A avaliação baseou-se em inspeção das cavidades nasais, nasofaríngeas e orofaríngeas por rinoscopia, oroscopia e nasofaringoscopia. A análise da dimensão dos espaços aéreos nasofaríngeos, orofaríngeos e

hipofaríngeos foi obtida através de avaliação cefalométrica pela técnica de Macnamara (Bolender et al, 1986).

A análise da dimensão das amígdalas palatinas foi baseada no seguinte sistema de graduação para crianças (Lam et al, 2006; Brodsky, 1989):

- 1 - as amígdalas ocupam menos da metade do diâmetro transversal da orofaringe;
- 2 - as amígdalas ocupam a metade do diâmetro transversal da orofaringe;
- 3 - as amígdalas ocupam mais da metade do diâmetro transversal da orofaringe;
- 4 - as amígdalas ocupam todo o diâmetro transversal da orofaringe.

3.6 Análise de valores do índice de massa corporal

A avaliação foi baseada em publicação de Dos Anjos et al (1998). Com o intuito de identificar possíveis limitações do estudo citado, foram consultadas ainda as publicações de Da Veiga et al (2001), Vieira et al (2006), Vitolo et al (2007), Jacinto-Rego et al (2008).

Para o cálculo de definição do índice de massa corporal (IMC), utilizou-se a fórmula: $IMC = \text{Massa (kg)} / \text{estatura}^2 \text{ (m)}$, ou seja, razão entre massa (Kg) e estatura elevada ao quadrado (m^2).

A avaliação da estatura foi realizada através de régua antropométrica, em alumínio com escala de 5 mm e comprimento total de dois metros. A medida foi realizada em decúbito dorsal, colocando-se a superfície posterior do calcânhar, da cintura pélvica, da cintura escapular e da região occipital em contato com o instrumento de medida. A medida foi obtida em apnéia inspiratória visando-se a minimizar possível variação por deslocamento corporal em relação ao instrumento de medida.

A avaliação do peso foi obtida por balança antropométrica digital marca Filizola, com precisão de 100g e capacidade para 300 Kg. Os indivíduos avaliados foram colocados em posição ortostática, de costas para a escala da balança, com afastamento lateral dos pés, estando a plataforma de medida entre os pés. O indivíduo manteve-se ereto com o olhar direcionado a um ponto fixo à sua frente no centro da plataforma. Os indivíduos cadeirantes foram colocados sentados, com os membros inferiores cruzados e posicionados no centro da plataforma de medida, nas mesmas condições dos indivíduos não cadeirantes. Todos os indivíduos usaram somente short e camiseta, estando todos descalços.

3.7 Análise de valores da circunferência do pescoço

Não houve, até o momento da aquisição dos dados, padronização brasileira para esta medida. A metodologia foi baseada em publicação de Sánchez-Armengol et al (2001). A medida da circunferência do pescoço foi padronizada da seguinte maneira: uso de trena orientada por dois pontos, cartilagem cricotireoide e apófise espinhosa da sétima vértebra cervical, numerada em milímetros e disposta ao redor do pescoço, com o indivíduo na posição sentada, com a cabeça na posição neutra.

3.8 Estudo do sono: material e método

O estudo do sono foi realizado através da utilização de polígrafo digital (Bio-Logic System Corporation, San Diego, CA-USA; Polígrafo Digital - Modelo Fast-Poli, Polígrafos

digitais de 26 canais, São Paulo, SP-Brasil). Todos os indivíduos foram submetidos a uma ou duas noites de exame, de acordo com sua adaptação.

Os registros digitais incluíram eletroencefalograma (C3-A2, C4-A1, O1-A2 e O2-A1, de acordo com o sistema Internacional 10-20 de colocação de eletrodos), eletro-oculograma, EMG do mento, eletrocardiograma, sons das vias aéreas (roncos, vocalizações), esforço respiratório utilizando-se cintos com sensores piezoelétricos sobre o tórax e abdomen, e fluxo aéreo nasal e oral monitorizados através de transdutores mecânicos de pressão com cânula nlasal e por termístor oronasal.

Registraram-se também atividades eletromiográficas através de eletrodos de superfície sobre os braços (músculos biceps braquial) e pernas (músculos tibiais anteriores). A saturação da oxi-hemoglobina foi monitorizada através de oximetria de pulso. O comportamento em sono foi observado por monitorização contínua com câmera de vídeo com infravermelho e som.

3.8.1 Técnicas para aquisição de dados do sono

- **Polissonografia:** Adotou-se o exame polissonográfico de noite inteira como padrão para a aquisição de dados do sono dos indivíduos submetidos à avaliação, utilizando-se aparelhos de tecnologia digital.

- **Dados eletroencefalográficos:** Os dados eletroencefalográficos foram obtidos através de eletrodos de superfície dispostos sobre a região C3, C4, O1, e O2, de acordo com o sistema 10-20 de colocação de eletrodos, e foram referenciados em eletrodos colocados sobre as regiões

mastóideas (ao invés dos lóbulos das orelhas: A1/A2), com a montagem C3-M2, C4-M1, O1-M2 e O2-M1.

O registro da atividade eletroencefalográfica foi obtido com tempo de análise do traçado de 10 mm/segundo, filtro de sinais biológicos de 0,3 Hz no filtro limitante inferior e 35 Hz no limitante superior. A sensibilidade do sinal foi mantida entre 7,5 e 10,0 mm para cada divisão de 50 microvolts no sentido vertical do traçado (Silva, 1995; Carskadon e Rechtschaffen, 2005; Iber et al, 2007).

- **Dados eletro-oculográficos:** Os dados eletro-oculográficos foram obtidos por meio de eletrodos de superfície, dispostos a 1,0 cm (inferior e lateral ao epicanto de uma pálpebra) e a 1,0 cm (superior e lateral ao epicanto da outra pálpebra), e referenciados nos processos mastóides contralaterais EOGE-M2 e EOGD-M1.

O registro da atividade eletro-oculográfica foi feito com tempo de análise do traçado de 10,0 mm/segundo, com filtro de sinais biológicos limitante inferior de 0,3 Hz e limitante superior de 35 Hz. A sensibilidade do sinal foi mantida em, no mínimo, 7,5 mm para cada divisão de 50 microvolts no sentido vertical do traçado (Silva, 1995; Carskadon e Rechtschaffen, 2005; Iber et al, 2007).

- **Dados eletromiográficos:** A atividade eletromiográfica foi registrada por meio de eletrodos de superfície dispostos sobre a região mentoniana, sobre os músculos tibiais anteriores, ou sobre músculos de outras regiões corporais dos quais se suspeitasse envolvimento no distúrbio do sono a ser avaliado. O tempo de análise do traçado foi de 10,0 mm/segundo, com filtro de sinais biológicos limitante inferior de 10 Hz e filtro limitante superior de 70 Hz. A sensibilidade do

sinal foi mantida entre 2,0 e 10,0 mm para cada divisão de, no mínimo, 20 microvolts no sentido vertical do traçado (Silva, 1995; Carskadon e Rechtschaffen, 2005; Iber et al, 2007).

- **Dados eletrocardiográficos:** O eletrocardiograma foi registrado por meio de eletrodos de superfície dispostos sobre a região precordial, com filtro de sinais biológicos limitante inferior de 0.3 Hz e filtro limitante superior de 70 Hz, em uma constante de tempo de 0,1 segundo. A sensibilidade do sinal foi mantida em 1,0 mm para cada 70 microvolts da divisão no sentido vertical do traçado (American Thoracic Society 1989; Silva, 1995; Carskadon e Rechtschaffen, 2005; Iber et al, 2007).

- **Posição do corpo:** A posição do corpo foi registrada por sensor de movimento acoplado à cinta torácica e confirmada por análise visual através de registro concomitante de imagem por vídeo digital, sincronizado à época do traçado polissonográfico.

- **Respiração:** Os fluxos aéreos orais e nasais foram registrados por sensor de temperatura do tipo termistor, disposto na saída das cavidades oral e nasal, e por transdutor de pressão com cânula nasal, com filtro limitante inferior de sinais biológicos configurado em 0,1 Hz e filtro limitante superior em 15 Hz. A sensibilidade do sinal foi mantida em 1,0 mm para cada 100 microvolts da divisão no sentido vertical do traçado (Silva, 1995; Sériès e Marc 1999; Carskadon e Rechtschaffen, 2005; Iber et al, 2007).

Os esforços respiratórios foram registrados por cintas com sensor piezoelétrico dispostas na região da base do tórax sobre o apêndice xifóide para avaliar o esforço respiratório torácico, e na região abdominal, entre as regiões do mesogástrico e hipogástrico, passando pelas cristas ilíacas e a cicatriz umbilical, para avaliar o esforço respiratório

abdominal. As cintas utilizadas tinham tamanhos diferenciados pela faixa etária e pela circunferência torácica e abdominal. O filtro de sinais biológicos limitante inferior foi de 0,1 Hz e o filtro limitante superior, de 15 Hz. A sensibilidade do sinal foi mantida em 1,0 mm para cada 100 microvolts da divisão no sentido vertical do traçado (Silva, 1995; Carskadon e Rechtschaffen, 2005; Iber et al, 2007).

- Oximetria e frequência cardíaca: A saturação da oxi-hemoglobina (SpO₂) e a frequência cardíaca foram registradas por oxímetro de pulso disposto sobre o leito ungueal de um dos dedos das mãos. O pulso arterial da região, onde foi colocado o oxímetro, foi verificado antes. Os leitos ungueais dos dedos que receberam o oxímetro estavam limpos e sem cobertura (esmalte).

- Ruídos das vias aéreas: As vocalizações e os roncos foram registrados por meio de sensor de tipo microfone, com filtro de sinais biológicos configurados em 10 Hz no limitante inferior e 100 Hz no limitante superior, colocado sobre a região anterolateral do pescoço. A sensibilidade do sinal foi mantida entre 5,0 e 7,0 mm para cada 50 microvolts da divisão no sentido vertical do traçado (Silva, 1995; Carskadon e Rechtschaffen, 2005; Iber et al, 2007).

3.8.2 Estagiamento

Técnicos em polissonografia utilizaram técnicas padrão para estagiamento, de acordo com publicações de Rechtschaffen e Kales (1968), Carskadon e Rechtschaffen (2005) e de Iber et al (2007). O estagiamento de todos os exames foi realizado manualmente, com análise de estágios e fases do sono, movimentos, eventos respiratórios anormais, variação da

frequência cardíaca, saturação da oxi-hemoglobina (SpO₂). A opção por estagiamento manual foi baseada em evidências científicas de que esta forma de análise da estrutura e arquitetura do sono é superior aos modelos automatizados e estatísticos (Caffarel et al, 2006; Schulz, 2008).

- **Eficiência do sono:** Definiu-se a eficiência do sono, identificada em valores percentuais, pela relação entre tempo total de sono e tempo total de registro polissonográfico de noite inteira. Obteve-se o valor percentual da eficiência do sono através de divisão do tempo total de sono pelo período total de registro polissonográfico, multiplicado por 100.

- **Latência para início do sono:** O valor da latência para início do sono foi calculado a partir do registro de três épocas consecutivas de estágio 1, ou pelo aparecimento do estágio 2 antes da terceira época de estágio 1, ou pelo início da fase do sono com REM.

- **Estagiamento da fase do sono com REM:** A fase do sono REM foi analisada separadamente, de acordo com o método descrito por Lapierre e Montplaisir (1992). Algumas modificações foram realizadas neste método: o tempo de base de cada época foi alterado para 30 segundos e o de cada mini-época, alterado para três segundos, ao invés de 20 e dois segundos respectivamente (Sheldon e Jacobsen, 1998; Consens et al, 2005).

- **Análise da época da fase do sono com REM:** Nesta fase do sono, analisou-se a época como tônica ou atônica. As épocas que apresentavam atividade eletromiográfica do mento em mais de 50% foram consideradas tônicas. Analisou-se também a proporção de épocas que continham a predominância de tônus muscular basal do mento elevado (componente tônico), e

a proporção de mini-épocas que mostravam paroxismos de atividade eletromiográfica (componente fásico). Utilizou-se, como ponto de corte para anormalidade nesta fase do sono, a presença de 30 % das épocas da fase do sono com movimentos oculares rápidos com alterações no padrão eletroencefalográfico, eletro-oculográfico e eletromiográfico (Sheldon e Jacobsen, 1998; Consens et al, 2005).

- Definição de início da fase do sono com REM: O início da fase do sono REM foi determinado pela combinação de atividades eletrográficas específicas medidas em três canais: ritmo eletroencefalográfico ativado ou dessincronizado, surtos de movimentos oculares rápidos e supressão da atividade eletromiográfica. O término da fase REM foi identificado pela ausência de movimentos oculares rápidos, durante seis épocas consecutivas, no mínimo, e ou pelo aparecimento de elementos eletroencefalográficos fisiológicos do tipo complexos K, fusos do sono, característicos da fase do sono sem movimentos oculares rápidos (NREM) ou sinais de despertar (Sheldon e Jacobsen, 1998; Carskadon e Rechtschaffen, 2005; Consens et al, 2005).

- Análise da atividade eletromiográfica durante a fase do sono com REM: Durante a fase com REM, cada época de 30 segundos foi estagiada e analisada para estabelecer a proporção de épocas que demonstrassem predominância de aumento tônico basal anormal da musculatura (componente tônico), e a proporção de mini-épocas de três segundos (incluídas em épocas de 30 segundos contendo a fase REM), demonstrando surtos de atividade eletromiográfica (componente fásico). Considerou-se aumento do tônus basal, quando a amplitude do sinal eletromiográfico do mento se manteve acima de dois microvolts, no sentido

vertical, com persistência desta alteração por tempo igual ou superior a 50% da época de 30 segundos (Sheldon e Jacobsen, 1998; Consens et al, 2005).

- **Análise de movimentos periódicos dos membros:** Os PLM foram estagiados de acordo com publicação de Zucconi et al (2006), e Iber et al (2007).

- **Identificação dos PLM:** Os PLM foram identificados pela presença de atividade muscular, superior a 8 μV da atividade eletromiográfica de base durante o repouso. Define-se a finalização dos movimentos quando a atividade eletromiográfica retorna à amplitude em torno de 2-3 μV .

- **Duração dos PLM:** Os movimentos devem durar mais do que 0,5 s e menos do que 10s. Para estudos de pesquisa, os critérios para análise da duração podem ser mais flexíveis, caracterizando como duração mínima qualquer alteração da atividade eletromiográfica de base suficiente para ser distinguida. A duração máxima, pelo critério definido por Zucconi et al (2006), pode atingir até mais do que 15 segundos. Quando superior a este valor, deve-se chamar a atenção para a presença de despertar.

Não foram analisados movimentos periódicos em vigília.

- **Morfologia do PLM:** A morfologia do movimento periódico varia de acordo com o estado e a fase do sono, podendo ser de tipo mioclônica, polimioclônica, rítmica, múltipla ou de tipo descargas tônicas. O período de tempo entre o surgimento de novos movimentos foi definido em não menos do que cinco segundos e não mais do que 90 segundos. O número de eventos por hora deve ser de quatro ou mais. O evento pode ser identificado em qualquer período do

ciclo circadiano, incluindo vigília, qualquer estágio ou fase do sono, da transição sono-vigília e vigília-sono, e durante ou após microdespertares.

- **Registro de PLM:** Os movimentos periódicos dos membros podem ser registrados em conjunto ou separados. São contabilizados em separado quando há lapso de, no mínimo, 0,5 segundos entre os movimentos em cada membro, senão são contabilizados em conjunto.

- **Índice de PLMS:** O índice de movimentos periódicos dos membros em sono foi definido como anormal quando igual ou superior a quatro movimentos por hora.

- **Definição de fragmentação do sono:** A fragmentação do sono é definida pelo registro de interrupção de qualquer estágio do sono devido ao aparecimento de outro estágio e ou despertares, gerando rupturas nos ciclos NREM - REM. Entre os elementos responsáveis pela fragmentação do sono, que são persistentes e se repetem ao longo de todo o período de sono, citam-se: despertares, despertares parciais, microdespertares, movimentos corporais, tempo de movimento.

- **Despertares:** São respostas à ativação do sistema nervoso autônomo caracterizadas no registro eletroencefalográfico por surtos de atividade delta, que podem progredir para as atividades teta, alfa e ou beta que se sobrepõem à atividade lenta de base ou aos elementos fisiológicos do sono, e evoluir para o despertar pleno. Na fase do sono NREM, os despertares definem-se por duração entre três e 15 segundos, e pela presença de surtos de atividade delta, teta ou alfa que se sobrepõem ao ritmo de base. Na fase do sono com REM, os critérios são os

mesmos da fase NREM, acrescidos da obrigatoriedade da presença de aumento da atividade muscular.

- **Despertares parciais:** Definem-se como a transição entre o sono profundo da fase NREM e o despertar pleno. Durante este período de estado dissociado, os indivíduos apresentam em seus eletroencefalogramas surtos de atividade delta, teta ou mesmo alfa sem evidência de despertar completo.

- **Microdespertares:** Definem-se como despertares breves que duram entre 0,5 e menos de três segundos, caracterizados, como no despertar, pela presença de surtos de atividade delta, teta ou alfa que se sobrepõem ao ritmo de base na fase do sono NREM. Na fase do sono REM, os critérios para definição de microdespertares seguem as normas acima descritas para a fase NREM, acompanhados pela presença de atividade muscular. Microdespertares e despertares são considerados relacionados a eventos (movimentos periódicos, apnéias e ou hipopnéias) quando há pelo menos um lapso de 0,5 segundos, no mínimo, entre o início e ou término destes eventos e os despertares e microdespertares. Despertares e ou microdespertares só são considerados durante a fase do sono com REM se houver, simultaneamente, aumento na amplitude da atividade eletromiográfica do mento.

- **Surtos de ondas lentas sobrepostas por atividade alfa - Sono alfa - delta:** Surtos de ritmo de grande amplitude que tende a banda de frequência alfa (7-10 ciclos por segundos), sobrepostos a ondas lentas (com 75μ de amplitude e 0,5 a dois ciclos por segundo de frequência), que ocupam entre cinco e 20 percentuais do complexo alfa-delta.

- **Tempo de movimento:** Movimentos corporais de reposicionamento que duram mais do que 15 segundos. Quando estes movimentos são precedidos ou sucedidos por vigília são estagiados como despertar pleno.

- **Movimento corporal:** Movimentos corporais de reposicionamento que duram menos do que 15 segundos.

- **Regras para estagiar despertares/microdespertares:** As regras para o estagiamento de despertares e microdespertares baseiam-se em publicação de Bonnet et al (1992):

1 - É necessário estar dormindo por, pelo menos, 10 segundos ou mais, com registro eletroencefalográfico característico de qualquer estágio do sono, antes que um despertar eletroencefalográfico possa ser marcado;

2 - É necessário um mínimo de dez segundos contínuos de sono interpostos entre o primeiro e o segundo despertares;

3 - A frequência da atividade que define o despertar no eletroencefalograma deve ser superior a três segundos, ou estar entre 0,5 e três segundos para o microdespertar;

4 - Despertares ou microdespertares na fase do sono NREM podem ocorrer sem modificações no tônus muscular;

5 - Despertares e ou microdespertares não podem ser identificados por modificações isoladas da amplitude da atividade muscular;

6 - Artefatos, complexos K ou ondas deltas não são estagiados como despertares ou microdespertares, a menos que acompanhados por modificação da frequência

eletroencefalográfica em, pelo menos, uma derivação. Se estas atividades antecederem à modificação da frequência eletroencefalográfica, não são incluídas para alcançar o critério de duração de três segundos;

7 - Surto de ondas deltas podem ser indicação de despertar, porém, com evidência empírica limitada.

- **Índice de microdespertar e de despertar:** Não há, até o momento da conclusão desta pesquisa, padronização para crianças e adolescentes.

3.8.3 Critérios para análise de distúrbios respiratórios em sono

Para identificar apnéias e hipopnéias nas crianças e adolescentes dos grupos de casos e controles, utilizou-se, como ponto de corte da duração destes eventos, a presença de anormalidades em dois ou mais ciclos respiratórios (Marcus et al, 1992, Marcus 2001; Uliel et al, 2004). Analisaram-se também a presença e a frequência de microdespertares, despertares e ou despertares parciais vinculados a eventos respiratórios anormais (Uliel et al, 2004; Carskadon e Rechtschaffen, 2005).

A graduação por frequência de eventos respiratórios anormais do sono, como os índices de apnéia e hipopnéia para crianças e adolescentes, foi adaptado e baseado nas publicações de Guilleminault et al (1975), da *American Academy of Pediatrics* (1978), Kelly et al (1979), Berry et al (1984), Marcus et al (1992), Gislason et al (1995), Waters et al (1998), Sanders (2000), White (2000), Uliel et al (2004). Durante a redação desta tese, com o intuito

de identificar possíveis limitações de nossa pesquisa, analisamos também estudos mais atuais como os de Montgomery-Downs et al (2006), Verhulst et al (2007a) e Iber et al (2007).

3.8.4 Definição de tipos de eventos respiratórios anormais do sono em crianças e adolescentes

- **Apnéia central:** Pausa respiratória de dois ou mais ciclos respiratórios, caracterizada por ausência de fluxo aéreo oral e nasal e de esforço respiratório torácico e abdominal.

- **Apnéia obstrutiva:** Alteração respiratória de dois ou mais ciclos respiratórios, caracterizada por ausência de fluxo aéreo e por persistência de esforço torácico e ou abdominal.

- **Apnéia mista:** Alteração respiratória de dois ou mais ciclos respiratórios, caracterizada por ausência de fluxo aéreo, ausência de esforço abdominal e torácico por pelo menos 40% do tempo total de apnéia, associada à presença de esforço abdominal e ou torácico no tempo restante da apnéia.

- **Hipopnéia central:** Alteração respiratória de dois ou mais ciclos respiratórios, caracterizada por redução do fluxo aéreo de 30 a 80% da amplitude basal do fluxo, acompanhada por redução de mesma intensidade de esforço respiratório torácico e abdominal, necessariamente seguida por dessaturação da oxi-hemoglobina, a partir de 4% do valor basal de saturação da oxi-hemoglobina.

- **Hipopnéia obstrutiva:** Alteração respiratória de dois ou mais ciclos respiratórios caracterizada por redução do fluxo aéreo de 30 a 80% da amplitude basal do fluxo associada à redução da amplitude dos esforços torácico e abdominal, necessariamente seguida por dessaturação da oxi-hemoglobina, a partir de 4% do valor basal de saturação da oxi-hemoglobina.

- **Hipopnéia mista:** Alteração respiratória de dois ou mais ciclos respiratórios, caracterizada por redução do fluxo aéreo de 30 a 80% da amplitude basal do fluxo, com redução do esforço respiratório torácico e abdominal por, pelo menos, 40% do tempo total de hipopnéia, seguida por manutenção da amplitude do esforço no tempo restante da hipopnéia, necessariamente seguida por dessaturação da oxi-hemoglobina, a partir de 4% do valor basal de saturação da oxi-hemoglobina.

- **Suspiro:** Definiu-se por elevação súbita e isolada do esforço respiratório toracoabdominal duas vezes superior, no mínimo, à amplitude dos esforços que o precedem nos dez segundos anteriores. Modificações dos esforços respiratórios acompanhados por artefatos nos sensores de fluxo aéreo nasal e oral (pronga transdutora de pressão e termistor) e traçados eletroencefalográficos não foram caracterizados como suspiro (Issa e Porostocky, 1993; Krieger, 2000, 2005; Qureshi et al, 2009).

3.8.5 Graduação em sono do índice de apnéia e hipopnéia em crianças e adolescentes

- **Alteração de grau leve:** Presença de um a quatro eventos respiratórios anormais por hora.
- **Alteração de grau moderado:** Presença de cinco a nove eventos respiratórios anormais por hora.
- **Alteração de grau acentuado:** Presença de 10 ou mais eventos respiratórios anormais por hora.

3.8.6 Dessaturação da oxi-hemoglobina

Considerou-se anormal a redução igual ou superior a 4% do valor basal de saturação da oxi-hemoglobina para todas as faixas etárias (Uliel et al, 2004; Verhulst et al, 2007a). Avaliou-se a duração desta dessaturação abaixo de 90% como nível de prejuízo à distribuição tecidual de oxigênio, identificando-a por valor percentual em relação ao tempo total de permanência durante o período de sono do registro polissonográfico (Anstey, 2003; Beasley et al, 2006).

3.8.7 Critérios para diagnóstico de RBD

- **Definição:** O distúrbio do comportamento na fase do sono com movimentos oculares rápidos (RBD) é definido como distúrbio estereotípico de movimento, associado a alterações na estrutura do ciclo ultradiano que se manifestam durante a fase do sono com REM (American Sleep Disorders Association, 1997).

- **Variáveis analisadas para caracterizar RBD:** Distúrbios do comportamento na fase do sono com movimentos oculares rápidos foram analisados por movimentos anormais durante o sono, alteração do tônus muscular, alteração percentual da fase com REM e dos estágios três e quatro da fase NREM.

- **Outras variáveis analisadas:** Tendência a hipersonolência diurna, eficiência do sono, tempo total do sono, latência do início do sono total e da fase com movimentos oculares rápidos, densidade de movimentos oculares rápidos, distribuição da densidade dos movimentos oculares rápidos ao longo da noite.

- **Critério diagnóstico mínimo:** A presença de movimentos estereotípicos que representam exteriorização de sonhos associada a movimentos vigorosos e ou potencialmente danosos à integridade física dos indivíduos e a ausência de atividade epileptiforme foram definidos como critério mínimo para o diagnóstico do distúrbio do comportamento na fase do sono com movimentos oculares rápidos (American Sleep Disorders Association, 1997).

- **Outros critérios utilizados para diagnóstico de RBD:** Foram também tomados, como critérios polissonográficos para o diagnóstico de distúrbio do comportamento na fase do sono com movimentos oculares rápidos, o despertar sem perda mnésica após os distúrbios dos movimentos, a alteração da estrutura do ciclo ultradiano caracterizada por encurtamento da latência de início da fase com REM, o aumento percentual da fase com REM, o aumento da densidade de movimentos oculares rápidos e de movimentos fásicos e ou tônicos, além da presença de bruxismo e ou de movimentos periódicos dos membros durante esta fase do sono,

a ausência de atonia, a alteração da dessincronização eletroencefalográfica típica desta fase e o aumento percentual do estágio quatro da fase sem movimentos oculares rápidos.

A ausência de atonia durante a fase com REM não apresenta valor significativo como critério diagnóstico até o início da escolaridade, uma vez que, até então, os processos de sinaptogênese e mielinogênese, no curso de seu desenvolvimento, impedem a distinção de variação entre o normal e o anormal pelo processo de amadurecimento do tecido nervoso (Schenck e Mahowald, 1990, 1996; Lapierre e Montplaisir, 1992; Tachibana et al, 1994; American Sleep Disorders Association, 1997; Sheldon e Jacobsen, 1998; Thirumalai et al, 2002).

Feito o diagnóstico de RBD, procedeu-se à verificação de presença de atividade epileptiforme, uma vez que seu evento invalidaria o diagnóstico. Utilizou-se montagem eletroencefalográfica do tipo longitudinal bipolar, por meio de vídeo-encefalografia digital em vigília e sono ou durante a polissonografia de noite inteira, uma vez que a montagem de rotina (C3-M2, C4-M1, O1-M2 e O2-M1) do exame polissonográfico não permitiria verificar a presença de atividade epileptiforme devido ao número reduzido de eletrodos (American Sleep Disorders Association, 1997; Carskadon e Rechtschaffen, 2005).

3.8.8 Análise de sonolência diurna

A avaliação de possível presença de sonolência diurna baseou-se na Escala de *Epworth* para adolescentes acima de 16 anos e na versão espanhola da *Pediatric Daytime Sleepiness Score*⁷, escala para avaliação de sonolência diurna em crianças e adolescentes jovens (10 a 15

⁷ Anexo 6, p.140

anos) (Drake et al, 2003; Perez-Chada et al, 2007), traduzida para o português com algumas adaptações.

Após responderem às escalas de *Epworth* e da *Pediatric Daytime Sleepiness Score* e atingirem nota igual ou superior a 10, os pacientes foram submetidos à avaliação de tendência a hipersonolência diurna por meio de testes de latências múltiplas do sono, com registro de 20 minutos por quatro a seis cochilos, iniciados após duas horas do despertar do exame polissonográfico de noite inteira no setor de Neurofisiologia Clínica (Hospital SARAH Lago Norte). Registraram-se, nestes testes, o eletroencefalograma, o eletro-oculograma e a eletromiografia dos músculos mentonianos com os mesmos parâmetros de análise utilizados na polissonografia de noite inteira. A análise da tendência a hipersonolência diurna baseou-se na média do tempo de início do sono. O início de sono caracteriza-se pelo registro da terceira época consecutiva de estágio N1 - T1, do estágio N2 - T2, do estágio N3 da fase sem movimentos oculares rápidos do sono, ou pelo registro da fase com movimentos oculares rápidos - T3 (Johns, 1991, 1993; Chervin e Guilleminault, 1995; Carskadon e Rechtschaffen, 2005).

3.9 Metodologia sobre potenciais evocados auditivos e somatossensoriais

3.9.1 Potencial evocado somatossensorial

O estudo do potencial evocado da via auditiva neurosensorial foi realizado de acordo com orientações da *International Federation of Clinical Neurophysiology* (Pratt et al., 1999). Utilizou-se aparelho da *Medthronic*, com programa *Key-Point* para a obtenção dos dados.

3.9.2 Critérios de seleção para realização de potencial evocado auditivo

Na avaliação por meio de potencial evocado da via auditiva, incluíram-se indivíduos nos quais diagnosticou-se a presença das malformações de Chiari. Excluíram-se indivíduos com neuropatia que envolve pares cranianos; indivíduos com relato de otite média de repetição; com meningoencefalite; com *kernicterus*; com encefalopatia hipóxico-isquêmica perinatal; com hipoacusias ou anacusias de origem familiar; com malformações dos pavilhões auriculares; com comprometimento do tronco cerebral ou lesões de etiologia diferente das malformações descritas por Chiari; indivíduos em uso de aminoglicosídeos; indivíduos com excesso de cerúmen.

Para o excesso de cerúmen, que impedia a visualização da membrana timpânica, indicou-se procedimento específico para liberar o conduto auditivo externo e permitir o livre acesso ao transdutor sonoro, com reavaliação posterior antes do estudo do potencial evocado (Lafrenière e Montplaisir, 1979; Chiappa, 1997a; Pratt *et al.*, 1999).

3.9.3 Técnicas para aquisição de dados da via auditiva neurosensorial

Parâmetros de estímulo: Utilizou-se estímulo auricular único, com intensidade de 100 decibéis do nível auditivo (70 dB NHL acima do limiar auditivo), associado a mascaramento contra-lateral, com intensidade de 40dB NHL inferior à intensidade do lado estimulado. O emprego de mascaramento teve por objetivo evitar vieses ocasionados por assimetrias de audição entre os lados, bloquear estímulo cruzado pelo ar e impedir condução óssea do lado com função auditiva prejudicada para o lado não estimulado, com função auditiva normal.

O estímulo auricular foi liberado por *head-phones* adaptados aos diferentes tamanhos de cabeças. Utilizou-se polaridade de estímulo do tipo “clic de rarefação”, por ser a mais adequada para a análise funcional da via auditiva, uma vez que o transdutor de som deste tipo de polaridade, ao empurrar a membrana timpânica em direção ao ouvido médio, é capaz de promover deslocamento da membrana basal da cóclea em direção à escala vestibular e excitação da maioria das células ciliadas e terminais nervosos do nervo coclear neste nível. Tal fato difere da polaridade do tipo condensação, cujo transdutor de som gerado afasta a membrana basal coclear da escala vestibular, com conseqüente atraso na excitação destes receptores. O estímulo foi liberado em pulsos elétricos monofásicos de ondas quadradas de 100 micro-segundos de duração. Na presença de artefatos gerados por estímulo elétrico ou por microfonia coclear, a fase do estímulo foi alternada entre rarefação e condensação com o objetivo de contornar esta situação que prejudica a visualização do potencial (Chiappa, 1997a; Pratt *et al.*, 1999).

A freqüência do estímulo indicada para a análise das vias auditivas deve estar limitada entre 10 e 70 vezes por segundo, pois as células ciliadas não são sensíveis a mudanças na freqüência deste espectro. Entretanto, freqüências de estímulos superiores a 11 vezes por segundo podem afetar a excitação dos terminais do nervo coclear, provocando diminuição da amplitude e prolongamento da latência dos potenciais gerados pelas vias auditivas neurosensoriais, podendo ocasionar vieses de interpretação (Lina-Granade *et al.*, 1993; Chiappa, 1997a; Pratt *et al.*, 1999). Considerando-se essa possibilidade, utilizou-se taxa de freqüência de 10 vezes por segundo, uma vez que não há impedimento para este tipo de análise nesta faixa (Lauffer e Wenzel, 1989; Chiappa, 1997a; Pratt *et al.*, 1999).

Captação dos potenciais evocados: O registro dos potenciais evocados da via auditiva neurossensorial foi feito através de eletrodos de disco com 01 centímetro de diâmetro fixados por massa condutora, mantendo impedância abaixo de cinco kohms. Os pontos de captação do sinal foram Cz, processo mastóide direito (M2) e processo mastóide esquerdo (M1), posicionados de acordo com o sistema 10-20 de colocação de eletrodos (Chiappa, 1997a; Pratt *et al.*, 1999). Os potenciais evocados da via auditiva neurossensorial foram captados em dois canais, um canal ipsilateral ao estímulo e outro contra-lateral, o canal da esquerda com número ímpar e o da direita com número par, ou seja, referenciou-se o eletrodo sobre o processo mastóide ao eletrodo disposto sobre o vértex craniano (Cz). Na vigência de dúvida sobre a amplitude da onda I, utilizou-se outro canal, referenciando-se o eletrodo sobre o processo mastóide ipsilateral ao contra-lateral. Da mesma forma, na vigência de dúvida na identificação das ondas IV e V, utilizou-se outro canal, referenciando-se Cz a Oz, ou a eletrodo disposto na região posterior do pescoço.

O potencial evocado da via auditiva neurossensorial apresenta um espectro de frequências que pode ser captado entre 10 e 3000 Hz. Para captá-lo sem a interferência de artefatos, utilizaram-se filtros de limites de frequências baixas e altas. O filtro de limite inferior de frequências, que permite a entrada de sinais de frequências mais altas que as suas, foi limitado a 20Hz, e o filtro de limite superior de frequências, que permite a captação de sinais de frequências mais baixas que as suas, em 3 KHz. A escolha do filtro de limite inferior de frequências foi baseada no conhecimento prévio de que filtros que limitam inferiormente o espectro de frequências do potencial auditivo entre 10 e 30Hz não interferem com a amplitude e morfologia das ondas IV e V.

Para que se obtivessem potenciais livres de ruídos elétricos, realizou-se promediação de, no mínimo, 1000 vezes. Os potenciais foram registrados em duas tomadas separadas, verificando-se se eles replicavam e se não havia diferença superior a 10% de amplitude e superior a 0,10 milissegundos de latências. Na presença de valores diferentes dos parâmetros anteriormente citados, repetiu-se a tomada até que se obtivessem dados de acordo com a padronização. O tempo de base utilizado para a captação e a análise dos potenciais foi de 10 milissegundos, por se tratar de potenciais de curta latência (Chiappa, 1997a; Pratt *et al.*, 1999).

3.9.4 Critérios para análise

Os potenciais evocados pelos parâmetros de estímulo anteriormente citados foram em número de cinco e se apresentaram no formato de ondas com valores descritos por algarismos romanos de I a V.

Cada potencial representa a despolarização, ou seja a passagem de corrente elétrica pela membrana, ou sinapse, de neurônios que compõem a via auditiva neurossensorial. A onda I é gerada por um conjunto de neurônios da região distal ao tronco cerebral do nervo coclear, a onda II é gerada na região proximal do nervo coclear ou pela chegada da corrente elétrica no núcleo coclear, localizado na região bulbar. A onda III é gerada, provavelmente, na região inferior da ponte, ou seja na parte da via auditiva que deixa o núcleo coclear, passando pelo corpo trapezóide em direção ao complexo olivar superior. As ondas IV e V são geradas, provavelmente, na região superior da ponte e na região inferior do mesencéfalo, incluindo o conjunto de fibras neuronais do lemnisco lateral e as da região próxima do colículo inferior.

Estas ondas podem ser geradas por componentes neuronais do mesmo lado da origem da via auditiva e também por estruturas nervosas contra-laterais. Há estudos que localizam os geradores da onda V em estruturas nervosas posicionadas em maioria na região inferior do mesencéfalo em posição contra-lateral ao início da via auditiva (Chiappa, 1997a; Pratt *et al.*, 1999; Hudspeth, 2000).

Analisou-se o tempo de aparecimento do potencial após o estímulo, ou seja a latência e a amplitude, através de dados normativos da *International Federation of Clinical Neurophysiology* (Pratt *et al.*; 1999). Como parâmetros de análise, foram utilizadas a latência absoluta, a latência entre os picos, a latência diferencial e também a relação de amplitude entre as ondas V e I. Os valores normais das latências absolutas e entre os picos I-V, I-III e III-V foram analisados de acordo com a faixa etária, considerando-se o amadurecimento das vias auditivas neurosensoriais, que se iguala a valores de adultos após os 3 anos de idade (Lauffer e Wenzel, 1989; Brivio *et al.*, 1993; Chiappa, 1997a).

Relacionam-se, nas tabelas de números um e dois, os valores normais baseados na publicação de Pratt *et al.* (1999).

Tabela nºI. Valores normais dos potenciais evocados das vias auditivas neurosensoriais para adultos

	Potenciais	Média	Limite superior	Latência diferencial*
Latência absoluta	I	1,75	2,2	0,3
	III	3,9	4,5	0,4
	V	5,7	6,4	0,5
Latência entre os picos	I-V	4,0	4,5	0,5
	I-III	2,1	2,5	0,5
	III-V	1,9	2,4	0,5

*Latência diferencial: diferença da latência absoluta entre os lados direito e esquerdo. A tabela acima foi adaptada a partir da publicação de Pratt *et al.*, 1999.

Tabela nºII. Valores normais dos potenciais evocados das vias auditivas neurossensoriais para neonatos e crianças

Idade	Latência (ms)			
	I	III	V	I-V
33 semanas Pt	2,57 (0,54)	5,68 (0,75)	8,21 (0,79)	5,64 (0,70)
36 semanas Pt	2,41 (0,38)	5,35 (0,49)	7,83 (0,59)	5,43 (0,55)
40 semanas T	2,00 (0,31)	4,82 (0,44)	7,14 (0,43)	5,14 (0,40)
40 semanas Pt	2,34 (0,44)	5,07 (0,60)	7,54 (0,62)	5,20 (0,60)
3 semanas T	1,80 (0,24)	4,50 (0,46)	6,93 (0,37)	5,13 (0,36)
3 semanas Pt	2,01 (0,24)	4,70 (0,37)	7,07 (0,23)	5,07 (0,33)
6 semanas	1,80 (0,20)	4,40 (0,30)	6,60 (0,30)	4,90 (0,30)
12 semanas	1,70 (0,20)	4,30 (0,30)	6,40 (0,30)	4,70 (0,30)
26 semanas	1,70 (0,20)	4,10 (0,30)	6,20 (0,30)	4,60 (0,30)
52 semanas	1,70 (0,20)	4,00 (0,30)	6,00 (0,30)	4,30 (0,20)
2 anos	1,70 (0,20)	3,80 (0,20)	5,70 (0,20)	4,00 (0,20)

Pt: Pré-termo; T: Termo. Valores normativos da faixa etária de 33 semanas: Pt a 03 semanas, adaptados de Eggermont e Salamy (1998). Valores normativos da faixa etária de 6 semanas: T a 2 anos de idade adaptados de Picton (1992): 33 semanas Pt a 03 semanas

Fujii *et al.* (1997) propõem outros valores normativos para indivíduos com malformações de Chiari, pois, ao estudarem 154 potenciais auditivos evocados de crianças entre a primeira semana de nascimento e o décimo segundo mês de vida, evidenciaram atraso no alcance de valores normais em relação a indivíduos de mesma faixa etária, caracterizando-se, assim, anormalidade no processo de maturação, provavelmente na mielinogênese e ou na sinaptogênese destes indivíduos, dados que foram confirmados por Nishimura *et al.* (1991).

Relacionam-se, nas tabelas de números três e quatro, valores normais baseados na publicação de Fujii *et al.* (1997).

Tabela nºIII. Valores normais para indivíduos com malformação de Chiari de tipo II assintomáticos no primeiro ano de vida; Média + desvio padrão da orelha direita

Latência absoluta e entre os picos	Idade de apresentação			
	<1 semana (n=27)	7-10 dias (n=28)	11-13 dias (n=27)	2 semanas (n=27)
I	2,13 ± 0,26	2,01 ± 0,21	2,07 ± 0,30	2,02 ± 0,28
III	4,97 ± 0,45	4,76 ± 0,37	4,91 ± 0,36	4,86 ± 0,38
V	7,32 ± 0,53	7,25 ± 0,47	7,23 ± 0,48	7,23 ± 0,49
I-III	2,79 ± 0,52	2,75 ± 0,35	2,87 ± 0,38	2,80 ± 0,29
I-V	5,21 ± 0,54 P= 0,008 (W) P= 0,0004 (W)	5,19 ± 0,42 P= 0,002 (W) P= 0,0004 (W)	5,22 ± 0,59 P= 0,005 (W) P= 0,0008 (W)	5,25 ± 0,52 P= 0,007 (W) P= 0,0002 (W)
III-V	2,41 ± 0,56 NS P= 0,004 (W)	2,44 ± 0,38 P= 0,02 (W) P= 0,0007 (W)	2,36 ± 0,31 P= 0,02 (W) P= 0,003 (W)	2,46 ± 0,42 P= 0,03 (W) P= 0,0006 (W)

Latência absoluta e entre os picos	Idade de apresentação			
	03 semanas (n=15)	01 mês (n=15)	02-03 meses (n=11)	4-6 meses (n=5)
I	1,91 ± 0,21	1,90 ± 0,29	1,80 ± 0,19	2,01 ± 0,31
III	4,70 ± 0,36	4,76 ± 0,38	4,57 ± 0,35	4,49 ± 0,37
V	7,13 ± 0,46	7,10 ± 0,45	6,74 ± 0,56	6,48 ± 0,35
I-III	2,79 ± 0,30 P= 0,006 (W) P= 0,008 (W)	2,85 ± 0,48 P= 0,001 (W) P= 0,001 (W)	2,77 ± 0,33 P= 0,002 (W) P= 0,002 (W)	2,48 ± 0,13 NS
I-V	5,22 ± 0,50 P= 0,004 (W) P= 0,002 (W)	5,19 ± 0,51 P= 0,005 (W) P= 0,003 (W)	4,94 ± 0,51 NS NS	4,64 ± 0,19 NS
III-V	2,43 ± 0,38 P= 0,03 (W) P= 0,002 (W)	2,34 ± 0,50 NS P= 0,03 (W)	2,17 ± 0,34 NS NS	1,98 ± 0,17 NS

Latência absoluta e entre os picos	Idade de apresentação			
	7-12 meses (n=3)	-	-	-
I	2,10 ± 0,26	-	-	-
III	4,55 ± 0,29	-	-	-
V	6,42 ± 0,49	-	-	-
I-III	2,45 ± 0,11	-	-	-
I-V	4,32 ± 0,26	-	-	-
III-V	1,87 ± 0,33	-	-	-

Tabela adaptada de Fujii *et al.* 1997. Não há dados informados pelo autor nas células assinaladas com traço.

Tabela nºIV. Valores normais para indivíduos com malformação de Chiari de tipo II assintomáticos no primeiro ano de vida; Média + desvio padrão da orelha esquerda

Latência absoluta e entre os picos	Idade de apresentação			
	<1 semana (n=27)	7-10 dias (n=28)	11-13 dias (n=27)	2 semanas (n=27)
I	2,09 ± 0,29	2,12 ± 0,24	2,07 ± 0,28	2,01 ± 0,27
III	4,94 ± 0,37	4,82 ± 0,43	4,88 ± 0,28	4,82 ± 0,51
V	7,32 ± 0,40	7,27 ± 0,48	7,21 ± 0,37	7,42 ± 0,63
I-III	2,86 ± 0,41 NS P= 0,03 (S)	2,70 ± 0,40 NS NS	2,80 ± 0,29 NS NS	2,78 ± 0,47 NS NS
I-V	5,24 ± 0,45 P= 0,01 (S) P= 0,002 (S)	5,15 ± 0,50 P< 0,05 (S) P= 0,01 (S)	5,14 ± 0,45 P= 0,04 (S) P= 0,009 (S)	5,39 ± 0,68 P= 0,009 (W) P= 0,006 (S)
III-V	2,38 ± 0,52 NS NS	2,45 ± 0,40 NS P= 0,04 (S)	2,33 ± 0,37 NS NS	2,60 ± 0,61 NS P= 0,008 (S)

Latência absoluta e entre os picos	Idade de apresentação			
	03 semanas (n=15)	01 mês (n=15)	02-03 meses (n=11)	4-6 meses (n=5)
I	1,93 ± 0,24	1,91 ± 0,33	1,81 ± 0,26	1,93 ± 0,22
III	4,74 ± 0,33	4,69 ± 0,29	4,61 ± 0,31	4,51 ± 0,41
V	7,19 ± 0,60	6,79 ± 0,41	6,59 ± 0,57	6,82 ± 0,64
I-III	2,81 ± 0,27 NS NS	2,78 ± 0,45 NS NS	2,80 ± 0,38 NS NS	2,43 ± 0,52 NS
I-V	5,26 ± 0,61 P= 0,02 (W) P= 0,02 (W)	5,15 ± 0,43 P= 0,03 (S) P= 0,01 (S)	4,95 ± 0,51 NS NS	4,51 ± 0,58 NS
III-V	2,44 ± 0,45 NS NS	2,37 ± 0,26 NS P= 0,04 (S)	2,18 ± 0,35 NS NS	2,08 ± 0,31 NS

Latência absoluta e entre os picos	Idade de apresentação			
	7-12 meses (n=3)	-	-	-
I	1,93 ± 0,18	-	-	-
III	4,67 ± 0,32	-	-	-
V	6,47 ± 0,28	-	-	-
I-III	2,54 ± 0,30	-	-	-
I-V	4,54 ± 0,28	-	-	-
III-V	2,00 ± 0,56	-	-	-

Tabela adaptada de Fujii *et al.*, 1997. Não há dados informados pelo autor nas células assinaladas com traço.

3.9.5 Potencial evocado somatossensorial

O estudo do potencial evocado da via somatossensorial das fibras mielinizadas grossas foi realizado de acordo com orientações da *International Federation of Clinical Neurophysiology* (Mauguière *et al.*, 1999). Utilizou-se aparelho da *Medthronic* com programa *Key-point* para obtenção dos dados.

3.9.6 Critérios de seleção para realização de potencial evocado somatossensorial

Incluíram-se indivíduos acima de sete anos de idade que apresentaram malformações de Chiari. Excluíram-se indivíduos abaixo de sete anos, pois a morfologia do potencial é instável nesta faixa etária (Cracco *et al.*, 1979; Lauffer e Wenzel., 1986; Lafrenière *et al.*, 1990; Minami *et al.*, 1996; Mauguière *et al.*, 1999). A instabilidade pode ser explicada pelo processo de amadurecimento diferenciado para cada região do tecido nervoso responsável pela informação somatossensorial. A finalização da maturidade, gerando a estabilidade morfológica dos potenciais, ocorre nos primeiros dois anos de vida no nível periférico; ao longo do terceiro e quinto anos de vida nas vias medulares dos níveis caudal e rostral; por volta dos 7 anos de idade no sistema leminiscal. Essa imaturidade traduz-se no processo de desenvolvimento da mielinogênese, da sinaptogênese, no aumento da espessura das fibras neuronais e na organização do sistema de neurotransmissores (Cracco *et al.*, 1979; Cindro *et al.*, 1985; Lauffer e Wenzel, 1986; Minami *et al.*, 1996).

Utilizou-se ainda como critério de exclusão, por meio de entrevista, a identificação de passado de meningoencefalite, de encefalopatia hipóxico-isquêmica perinatal, polineuropatia periférica sensorial, polineuropatia sensório-motora desmielinizante e ou axonal, ou alguma outra doença desmielinizante com etiologia diferente das malformações descritas por Chiari (Cracco *et al.*, 1979; Lafrenière *et al.*, 1990; Chiappa, 1997c)

3.9.7 Técnicas para aquisição de dados da via somatossensorial

Parâmetros de estímulo: O estímulo elétrico dos nervos medianos e tibiais foi feito respectivamente no nível dos punhos e dos tornozelos, com eletrodo estimulador bipolar,

liberando pulsos de ondas quadradas monofásicas, com duração entre 100 e 500 microsegundos. A intensidade do estímulo para nervos contendo fibras motoras e somatossensoriais foi de 30% acima do limiar motor, utilizando-se como critério de segurança o deslocamento do polegar e do hálux. Essa intensidade é suficiente para evocar potenciais com tempo de captação de até 60 miléssegundos.

Utilizou-se a frequência do estímulo para evocar potencial do nervo tibial de 3,0 Hz e do nervo mediano de 5,0 Hz, pois frequências acima destes valores podem provocar atenuação da amplitude dos potenciais, principalmente em crianças, mesmo acima dos sete anos de idade. A atenuação está vinculada aos processos de mielinogênese e sinaptogênese e ao processo de amadurecimento do sistema de neurotransmissores em desenvolvimento, ou à ativação de outras vias aferentes pela elevação da frequência do estímulo, ocasionando inibição lateral (Araki *et al.*, 1999; Mauguière *et al.*, 1999; Chiappa, 1997c). Realizaram-se 500 promediações com o objetivo de eliminar sinais aleatórios que porventura pudessem obscurecer a identificação do potencial (Mauguière *et al.*, 1999, Chiappa, 1997c).

Os potenciais foram registrados em duas séries de dados, cada uma com 500 promediações. Excluíram-se as diferenças superiores a 20% entre as amplitudes para os potenciais evocados dos nervos medianos e tibiais, os valores de latência diferencial superiores a 0,25 miléssegundos entre as latências dos potenciais evocados do nervo mediano e de 0,50 miléssegundos entre os potenciais evocados do nervo tibial, por interferirem com a veracidade do potencial. As diferenças acima descritas foram corrigidas através da repetição da série, uma vez que é necessário replicar os potenciais evocados com o objetivo de garantir a fidedignidade do exame.

Os conversores analógico-digitais foram padronizados para a amplificação do sinal entre 20 a 100.000 vezes. Como a qualidade dos potenciais depende também da temperatura dos membros, manteve-se a temperatura em nível superior a 32°C, pois abaixo deste valor pode ocorrer prolongamento do tempo de resposta dos potenciais. Obteve-se ainda o máximo de relaxamento dos indivíduos que se submeteram ao exame, evitando-se a interferência de artefatos musculares no registro dos potenciais, uma vez que essa é outra conduta que ajuda a manter a qualidade do sinal (Mauguière *et al.*, 1999).

Não foram utilizados anestésicos inalatórios para a obtenção dos potenciais evocados das vias somatossensoriais, pois são medicamentos que interferem na qualidade do sinal evocado, embora alguns autores afirmem que os anestésicos inalatórios em baixa concentração alveolar mínima, até 0.6, não provocam interferência na morfologia do potencial (Chiappa, 1997c; Mauguière *et al.*, 1999; Da Costa *et al.*, 2000).

Captação dos potenciais evocados: A captação dos potenciais evocados foi feita com eletrodos de um centímetro de diâmetro, fixados com massa condutora, mantendo-se a impedância abaixo de cinco kohms. O registro na região cefálica, baseado em orientações da *International Federation of Clinical Neurophysiology* (Mauguière *et al.*, 1999) e em normas do sistema 10-20 de colocação de eletrodos, foi obtido por eletrodos dispostos ao longo do trajeto da via somatossensorial. O tempo de base para a aquisição dos potenciais evocados dos membros superiores foi de 50 milissegundos (cinco milissegundos por divisão), e de 100 milissegundos (10 milissegundos por divisão) para os membros inferiores.

O registro dos potenciais gerados por estímulo elétrico dos nervos medianos foi feito com eletrodos dispostos no ponto de ERB referenciados no ponto homólogo contra-lateral, ou seja,

dois centímetros atrás da borda posterior da clavícula, ao lado da inserção da parte clavicular do tendão do músculo esternocleidomastóide, na região posterior do pescoço, na altura da sexta vértebra cervical, referenciado no ponto de ERB contra-lateral, na altura da sexta vértebra cervical, referenciado em Fz, em região a dois centímetros atrás de Cz referenciado em Fz, e em região centro-lateral, de acordo com o sistema 10-20 de colocação de eletrodos, com deslocamento de dois centímetros tanto à direita quanto à esquerda, referenciados em Fz.

O registro dos potenciais gerados por estímulo elétrico dos nervos tibiais foi feito por eletrodo disposto sobre a apófise espinhosa da primeira vértebra lombar, referenciado à espinha ilíaca ântero-superior e na região posterior do pescoço, na altura da sexta vértebra cervical, referenciado em Fz. Na cabeça, o eletrodo foi colocado em região localizada a dois centímetros atrás de Cz, referenciado em Fz (Mauguière *et al.*, 1999).

3.9.8 Critérios para análise

Os potenciais evocados da via somatossensorial das fibras mielinizadas grossas provenientes dos nervos mediano e tibial são representados por ondas de picos negativos ou positivos. Os picos negativos são representados pela letra N e os positivos pela letra P.

Para a análise, mediram-se as latências absolutas, as latências entre os picos, os tempos de condução central, os tempos de condução entre os segmentos periférico, medular, subcortical e cortical da via. As citações foram feitas na seqüência ortodrômica da via, ou seja, da periferia em direção ao cérebro.

As latências representando as fibras mielinizadas grossas de maior velocidade, geradoras dos potenciais sob análise, foram medidas no início do potencial, pois apresentam menor variação no valor numérico comparada à latência medida nos picos, que representa uma gama

maior de fibras mielinizadas grossas com perfis diferentes de disparo e velocidade (Chiappa, 1997c; Mauguière *et al.*, 1999; Tanosaki *et al.*, 1999).

Nas vias provenientes dos nervos medianos, citaram-se as ondas N9, N11, N13, P14, N18, N20 e P25. A onda N9 é gerada no nível do plexo braquial; a N11, na região de entrada da raiz dorsal; a N13 é provavelmente gerada por sinapses de neurônios de rápida condução a partir da região de entrada da raiz dorsal, por fibras representativas do tato no *nucleus proprius* (lâminas III e IV), por neurônios representativos da propriocepção na “coluna de Clark” (lâmina VII), por interneurônios nas lâminas V e VI e neurônios motores (fibras do “sistema de Golgi”) na lâmina IX. Acredita-se que estes potenciais sejam gerados no nível pós-sináptico (N13a) e que representem a confluência de potenciais gerados nas regiões acima e em direção à região de transição cervico-bulbar (N13b), através do fascículo cuneiforme. A onda P14 é provavelmente gerada por neurônios, e ou por sinapses de neurônios localizados na junção cervico-bulbar, passando em direção ao lemnisco medial; a N18 é um potencial localizado acima do P14, e é gerada em região superior do tronco cerebral e abaixo do tálamo; o potencial N20, no nível tálamo-cortical, provavelmente na área somestésica primária do lobo parietal representativa do membro superior, localizado na face lateral do giro pós-central; e a onda P25 em região próxima, supostamente na área S1. Nesta dissertação não foram avaliados os potenciais N11 e N18, por serem de apresentação variável (Mauguière *et al.*, 1999).

Nas vias provenientes dos nervos tibiais citaram-se as ondas N22, P30 e P39. A onda N22 é gerada por um conjunto de neurônios e respectivas sinapses na região de entrada da raiz dorsal, na coluna posterior do H medular, em nível pós-sináptico; a onda P30 apresenta, provavelmente, a mesma origem da onda P14 das vias do nervo mediano, ou seja, é evocada do grupo de neurônios e respectivas sinapses no nível da região da junção cervico-bulbar e do

leminisco medial. A onda P39 é gerada na região primária do córtex soméstesico, em área representativa do membro inferior, disposta no giro pós-central, face medial à fissura inter-hemisférica (Chiappa, 1997c; Mauguière *et al.*, 1999; Gardner *et al.*, 2000).

A estatura, a faixa etária e o gênero são parâmetros utilizados na análise das latências, dos tempos de condução central, das amplitudes e da diferença entre os lados do potencial. A estatura foi medida em metros e a faixa etária definida por anos de vida (Hume *et al.*, 1982; Landra, 1996; Chiappa, 1997c; Noachtar *et al.*, 1997; Mauguière *et al.*, 1999; Tanosaki *et al.*, 1999).

Os valores referenciados nas tabelas de número cinco, seis, sete e oito foram publicados por Mauguière *et al.*(1999).

Tabela nºV. Valores numéricos dos potenciais evocados das vias somatossensoriais das fibras mielinizadas grossas provenientes dos nervos medianos para adultos

Parâmetro	Ondas	Média	Limite superior do normal + 3 desvios-padrão	Limite superior do normal – latência diferencial
Latência absoluta	N9	9,8	11,5	-
	N13	13,3	14,5	-
	P14	14,3	16,7	0,8
	N20	19,8	23,0	1,4
Latência entre as ondas	N9-N13	3,5	4,5	1,3
	P14-N20	4,6	6,6	1,2
	N9-N20	9,3	10,8	0,9
	N13-N20	5,7	7,2	1,0

Os valores das latências são expressos em milissegundos. Não há dados informados pelo autor nas células assinaladas com traço.

Tabela nºVI. Valores numéricos dos potenciais evocados das vias somatossensoriais das fibras mielinizadas grossas provenientes dos nervos tibiais para adultos

Parâmetro	Ondas	Média	Limite superior do normal + 3 desvios-padrão	Limite superior do normal – latência diferencial
Latência absoluta	N22 (L1)	21,8	25,2	1,1
	P30	29,2	34,7	1,4
	P39	38,0	43,9	2,1
Latência entre as ondas	N22-P30	7,4	10,2	1,5
	P30-P39	8,7	13,4	1,8
	N22-P39	16,0	21,0	2,1

Os valores das latências são expressos em milissegundos.

Tabela nºVII. Latências dos potenciais evocados somatossensoriais dos nervos medianos de crianças; Média (SD)

Idade	Estatura	Latências			
		N9	N13	P14	N20
2-6 ^a semanas	-	-	-	16,0 (2,1)	21,8 (3,0)
7-13 ^a semanas	-	-	-	14,5 (1,9)	20,7 (2,5)
4-8 ^a meses	-	-	8,3 (0,5)	12,9 (1,0)	17,7 (0,8)
9-15 ^a meses	-	-	8,0 (0,5)	11,7 (0,8)	15,7 (0,9)
16-22 ^a meses	-	-	7,8 (0,3)	11,8 (0,9)	15,4 (0,6)
2-4 ^a anos	-	-	7,8 (0,3)	11,3 (0,4)	14,9 (0,9)
4-6 ^b anos	113 (8,1)	7,1 (0,7)	9,4 (0,8)	11,0 (0,9)	15,7 (0,8)
7-9 ^b anos	135 (5,9)	7,7 (0,4)	10,2 (0,5)	11,6 (0,5)	16,0 (0,6)
10-12 ^b anos	155 (9,7)	8,8 (0,8)	11,4 (0,8)	13,0 (0,8)	17,4 (1,0)
13-15 ^b anos	166 (6,6)	9,1 (0,4)	12,1 (0,6)	13,6 (0,6)	17,8 (0,6)

Idade	Intervalos		
	N9-N13	N9-P14	N13-N20
4-8 ^a meses	-	-	9,6 (0,9)
9-15 ^a meses	-	-	7,9 (1,0)
16-22 ^a meses	-	-	7,8 (0,4)
2-4 ^a anos	-	-	7,1 (1,0)
4-6 ^b anos	2,3 (0,3)	3,9 (0,3)	6,3 (0,6)
7-9 ^b anos	2,5 (0,2)	3,9 (0,3)	5,8 (0,3)
10-12 ^b anos	2,7 (0,3)	4,2 (0,3)	6,0 (0,5)
13-15 ^b anos	3,0 (0,2)	4,5 (0,2)	5,7 (0,3)

Os valores das latências e intervalos são expressos em milissegundos; os valores da estatura são expressos em centímetros. Não há dados informados pelo autor nas células assinaladas com traço.

Tabela nºVIII. Latências dos potenciais evocados somatossensoriais dos nervos tibiais posteriores de crianças; Média (SD)

Idade	Pico das latências			
	N8	N22	P30	P39
04-06 anos	5,4 (0,5)	13,9 (0,8)	20,6 (1,4)	33,3 (3,3)
07-09 anos	6,2 (0,5)	16,1 (0,8)	22,7 (1,6)	33,0 (2,5)
10-12 anos	7,5 (0,9)	19,1 (1,5)	26,7 (2,2)	35,9 (3,1)
13-15 anos	8,1 (0,8)	20,7 (1,0)	29,1 (1,6)	37,7 (2,3)

Idade	Intervalos			
	N8-N22	N22-P30	P30-P39	N22-P39
4-6 anos	8,5 (0,6)	6,7 (1,2)	12,6 (2,7)	19,4 (3,2)
7-9 anos	9,8 (0,5)	6,6 (1,0)	10,3 (2,4)	16,9 (2,5)
10-12 anos	11,7 (0,8)	7,6 (1,0)	9,2 (1,6)	16,7 (1,9)
13-15 anos	12,6 (0,6)	8,3 (0,8)	8,6 (0,9)	16,9 (1,7)

Os valores das latências e intervalos são expressos em milissegundos.

3.9.9 Análise Estatística

Utilizamos a análise estatística para avaliar a frequência simples das variáveis discretas e contínuas na amostra. Na análise estatística descritiva das variáveis contínuas, empregamos o cálculo da média ou da mediana para se obter medida de tendência central. Dados de variáveis que mostraram distribuição Gaussiana normal foram expressos como média e desvio-padrão. A opção pelo cálculo da mediana, ao invés da média, foi determinada para dados que não apresentaram distribuição normal pela assimetria dos valores das variáveis utilizadas para análise da amostra que se define pela presença de valores extremos.

Consideramos como variáveis contínuas o percentual do tempo de dessaturação abaixo de 90% ao longo do período total de sono, a circunferência do pescoço, o índice de massa corpórea, a eficiência do sono. As variáveis contínuas entre os grupos foram comparadas utilizando-se o *Student T test*. Para encontrar diferença estatística significativa entre duas distribuições, utilizamos o teste do qui-quadrado. Empregamos o teste exato de Fisher para os casos nos quais a frequência das caselas das tabelas de contingência 2x2 estava abaixo de cinco, versão exata do teste do qui-quadrado que não pode ser utilizado nesta situação.

Utilizou-se o software SPSS for Windows, Standard version, Release 10.0.1, SPSS Inc1999, e o software Epi_Info2000, para os cálculos.

5 DISCUSSÃO

5.1 Índice de massa corporal e circunferência do pescoço

A análise da circunferência do pescoço (CP) e do índice de massa corporal (IMC) dos pacientes que integraram a amostra de nossa pesquisa evidenciou que, no grupo de indivíduos-controles, há maior diâmetro da CP e maior IMC do que no grupo dos indivíduos-casos, diferença que é estatisticamente significativa (tabelas 1, 2, 3). Esta anormalidade no IMC pode ser explicada pela compleição física inata dos indivíduos-casos, que, por apresentarem malformação do sistema nervoso, desenvolvem pouco a estrutura anatômica de seus membros, a região cervical e o tronco. Este transtorno do desenvolvimento corporal dos indivíduos-casos está relacionado à presença de mielomeningocele, mielodisplasias, hidrosiringomielia, displasias e envolvimento da região bulbar do tronco cerebral na malformação congênita (Dyste e Menezes, 1988; Rauzzino e Oakes, 1995; Salomão et al, 1998; Kapoor e Agrawal, 2007). Entretanto, apesar desta diferença, não houve relação entre o IMC, a CP e eventos respiratórios obstrutivos em sono nos casos ou nos controles.

A ausência de relação causa-efeito entre IMC, CP e eventos respiratórios obstrutivos em sono, pode ser explicada pelo perfil da seleção de casos e controles. Na seleção de indivíduos-casos, excluíram-se da amostra pacientes que manifestaram anormalidades nas vias aéreas, elevação do IMC ou outras patologias capazes de gerar transtornos respiratórios em sono (Lam et al, 2006; Bell et al, 2007; Xu et al, 2008) não relacionadas diretamente à CMII. Na seleção de controles, buscando-se pareamento com o grupo de casos, foram também excluídos indivíduos com IMC elevado e CP aumentado (Sánchez-Armengol et al, 2001;

Verhulst et al, 2007b), o que explica a ausência de relação causa-efeito entre IMC, CP e eventos respiratórios obstrutivos em sono também no grupo de controles.

5.2 Alterações na estrutura do sono de indivíduos-casos e controles

O exame polissonográfico de noite inteira pode ser utilizado como método de avaliação neurofisiológica da estrutura do sono e de possíveis alterações vinculadas à disfunção do tronco cerebral, do cérebro e ou da medula espinhal de indivíduos com ou sem CMII, por sua capacidade em demonstrar, através do registro simultâneo de múltiplos sinais biológicos, disfunções respiratórias, distúrbios do movimento e alterações eletroencefalográficas que refletem tais manifestações (Krieger 2000, 2005), independentemente da etiologia.

Comparando-se o exame polissonográfico de noite inteira de casos e controles, registramos em relação aos indivíduos-casos: maior percentual da fase do sono REM; maior percentual do estágio quatro (equivalente ao estágio N3, por definição atual de regras de estagiamento de acordo com Iber et al, 2007) da fase do sono NREM; maior tempo de vigília após o início do sono (*After Sleep Onset* - WASO); maior índice de microdespertares; menor eficiência do sono (*Sleep Efficiency* - SE) (tabela 4).

O aumento percentual da fase de sono NREM, estágio 4 (N3), pode também contribuir para o entendimento de privação prévia de sono. Nos indivíduos que apresentam fragmentação do sono por redução do tempo total, interrupção na continuidade, ou comprometimento seletivo de fases do sono, há uma tendência dos geradores e mantenedores de sono do sistema nervoso central para preservar o sono de ondas lentas, fase essencial do período do sono

necessária para manter a homeostase do período circadiano (Banks e Dinges, 2007; Okura et al, 2008).

O maior tempo de vigília após o início do sono, ou seja, o índice de despertares e microdespertares associado à menor SE para a faixa etária pediátrica (tabela 4), traduz sono mais fragmentado nos casos do que nos controles (Sforza et al, 1999). A explicação para maior fragmentação do sono no grupo de casos pode vincular-se à presença de maior número de distúrbios do sono nestes indivíduos (tabelas 5, 6, 7, 8, 10). Foram registrados entre os casos movimentos periódicos dos membros, apnéia central do sono e distúrbio comportamental da fase do sono com REM, enquanto que nos controles registrou-se apenas apnéia obstrutiva (tabelas 10, 5 e 8).

A fragmentação da estrutura do ciclo ultradiano, acima descrita, pode também traduzir diferente sensibilidade de indivíduos com CMII na faixa etária pediátrica aos eventos não fisiológicos que ocorrem durante o sono. Esta maior sensibilidade aos elementos fragmentadores do sono poderia ser explicada pela maior excitabilidade dos geradores do microdespertar e do despertar do sistema nervoso central, que parecem ter um limiar mais baixo para gerar ativação cerebral e despertares nestes indivíduos. Observamos também maior frequência de suspiros nos casos do que nos controles, o que, de acordo com citação de Lijowska et al (1997), parece refletir maior desequilíbrio dos mecanismos centrais que promovem o microdespertar e o despertar, sugerindo maior atividade dos geradores centrais deste mecanismo.

Outro aspecto que sugere anormalidade dos mecanismos geradores do microdespertar entre os casos está relacionado à peculiaridade do desenvolvimento do sistema nervoso de crianças e pré-adolescentes, que, por não apresentarem com tanta frequência microdespertares

ou despertares corticais em resposta ou reação à apnéia, como acontece com adultos, diferem dos demais indivíduos nesta idade (Goh et al, 2000; Tauman et al, 2004).

Buscando compreender a diferença do sistema de despertares e a fragmentação do sono entre os indivíduos-casos e crianças normais, chegamos à análise do processo maturacional do sistema nervoso ainda em curso, mais especificamente dos mecanismos que provocam o despertar e o microdespertar cortical, onde talvez se explique o porquê de crianças e pré-adolescentes apresentarem um limiar mais alto para o despertar cortical. A explicação está, provavelmente, na malformação do sistema de integração entre o tronco cerebral e a região cortical dos indivíduos-casos, o que reduziria o limiar do despertar em resposta aos elementos fragmentadores do sono (Busby et al, 1994; Crowell et al, 2004).

As reações do microdespertar e do despertar apresentam, no nível eletroencefalográfico, alterações que sugerem uma relação íntima entre estas reações e o estímulo da formação reticular do tronco cerebral. Moruzzi e Magoun (1949), estudando em modelos animais a participação da formação reticular no despertar, descrevem que a estimulação da formação reticular do tronco cerebral evoca mudanças no eletroencefalograma por gerar a abolição da atividade sincronizada e o surgimento de atividade rápida desincronizada de baixa voltagem. A alteração do eletroencefalograma, apesar de ser generalizada, é mais pronunciada no hemisfério cerebral ipsilateral ao estímulo e, algumas vezes, na região anterior. A alteração eletroencefalográfica ocorre por atuação da formação reticular, que inibe a resposta de recrutamento cortical proveniente de estímulo de baixa frequência no sistema de projeção talâmico. Além de inibir o processo de recrutamento cortical, a formação reticular também provoca estímulo excitatório talâmico que gera maior desincronização cortical.

Estudos de Cid-Pellitero e Garzón (2007) demonstram que há uma interação intensa entre neurônios hipotalâmicos e neurônios da formação reticular do tronco cerebral para que o ciclo vigília-sono se mantenha. Na região posterior do hipotálamo há núcleos que atuam na regulação da vigília, enquanto que na região anterior há os que participam da regulação do sono. Os neurônios que atuam na manutenção da vigília apresentam fenótipo neuroquímico variado, incluindo neurônios glutamatérgicos reticulares, neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus*, serotoninérgicos da rafe, dopaminérgicos e histaminérgicos talâmicos, assim como neurônios colinérgicos do istmo pontomesencefálico. Estes neurônios, que atuam na regulação da vigília, podem exercer suas funções diretamente sobre o córtex ou através de projeções talâmicas. Sua ativação ocorre sob influência direta de neurônios hipotalâmicos hipocretinérgicos/orexinérgicos, que orquestram, a partir de atuações diferenciadas para cada perfil neuroquímico, uma função nos processos mentais que caracterizam em uníssono, porém desincronizadamente, a atividade cerebral em vigília.

Exemplificando a participação diferenciada por neurotransmissor nos processos mentais que caracterizam a vigília (Cid-Pellitero e Garzón, 2007), citamos: a noradrenalina, que atua nos processos de hiperestimulação cortical gerando o despertar, na ativação cortical em situações de alerta, na ativação de processos atencionais e em processos necessários para o aprendizado; a serotonina, que atua nos processos mentais que permitem mudanças de fases e manutenção dos diferentes níveis de vigília; a dopamina, que atua preponderantemente nos processos integrativos intracorticais; a histamina, que atua de forma constante, influenciando a manutenção do estado de vigília, principalmente diante de situações ambientais novas.

(Nos indivíduos com CMII ainda não se identifica qual destes neurotransmissores estariam envolvidos na malformação, porém, pelas características do envolvimento de seu

tronco cerebral, provavelmente haveria um comprometimento de todo o sistema adrenérgico, tornando-os mais sensíveis a estímulos para o microdespertar do sono).

Reverendo os mecanismos do sistema nervoso que propiciam o início e a manutenção do sono, na busca de uma melhor compreensão do desequilíbrio observado entre os mecanismos fragmentadores do sono nos indivíduos com CMII e nos controles de mesma faixa etária que compuseram a amostra de nossa pesquisa, observamos que, possivelmente, ocorre envolvimento do hipotálamo na malformação, contribuindo para a manifestação desta diferença. A região anterior do hipotálamo, ou mais especificamente núcleos como o pré-óptico ventrolateral, atuaria em modelo bidirecional, iniciando e mantendo o sono a partir de inibição gabaérgica sobre os neurônios monoaminérgicos do tronco cerebral e liberando o estado de vigília a partir de estímulo inibitório proveniente de núcleos do tronco cerebral, tal como o *locus coeruleus* (Cid-Pellitero e Garzón, 2007). Portanto, se há o envolvimento desta região pela CMII, isso explicaria também um possível exagero de respostas das regiões do tronco cerebral que estão sob seu comando para iniciar e manter o sono, ou provocar o despertar.

Outro modelo que oferece explicação para os processos de desequilíbrio entre o ciclo vigília-sono dos indivíduos-casos baseia-se na atuação de neurônios hipocretinérgicos/orexinérgicos da região perifornical do hipotálamo. A atuação destes neurônios ocorre na manutenção da vigília e da fase do sono com REM. Para a manutenção do estado de vigília, eles estimulariam neurônios monoaminérgicos reticulares que promoveriam atividade desincronizada característica dos estados do despertar. Durante a fase do sono com REM, a atuação de neurônios hipocretinérgicos/orexinérgicos, de acordo com este modelo de interação hipotalâmica – tronco cerebral – córtex cerebral, é de liberação de núcleos ativadores

do sono com REM (*REM on*), localizados na região do tronco cerebral. Neurônios gabaérgicos da região anterior do hipotálamo, através da inibição de neurônios hipotalâmicos hipocretinérgicos/orexinérgicos, propiciariam o início de sono NREM (*no REM*), estimulando a sincronização da atividade cerebral característica desta fase (Date et al, 1999; Cid-Pellitero e Garzón, 2007). O envolvimento destes neurônios hipocretinérgicos/orexinérgicos na CMII também é modelo que busca explicação para o exagero de resposta ao microdespertar do sono dos indivíduos-casos.

Nos pacientes com CMII, o tronco cerebral está sempre envolvido pela malformação (Carmel e Markesbery, 1972; Gilbert et al, 1986; Koehler, 1991), sendo, por isso, a região que se apresenta como a mais forte candidata à explicação do aumento de resposta ao microdespertar destes indivíduos. A formação reticular ativadora ascendente conecta-se tanto ao córtex cerebral quanto a outras regiões do encéfalo, incluindo os neurônios hipocretinérgicos/orexinérgicos hipotalâmicos. Esta interação pode ocorrer em diversos níveis da formação reticular no tronco cerebral, incluindo a região medial do bulbo, o tegmento pontino e o tegmento mesencefálico. Embora o estímulo e a interação da formação reticular possam ocorrer em diversos níveis, o estímulo desta formação reticular obedece sempre a uma seqüência hierárquica ascendente, seja proveniente do bulbo, da ponte, do mesencéfalo, do hipotálamo ou subtálamo. Se houvesse malformação desta estrutura, a seqüência poderia ser destituída e provocar funções inadequadas.

O sistema reticular ativador ascendente atua, portanto, na reação do despertar, do microdespertar e na manutenção da vigília. Estudos atuais com seres humanos (Sarter et al, 2000; Demarco et al, 2004) confirmam a participação da formação reticular colinérgica na mediação do despertar e do microdespertar e sugerem que há integração deste sistema com

outras regiões cerebrais, tal como a região pré-frontal. Existe, em geral, uma seqüência comportamental que ocorre no processo do despertar, cujo início, em crianças (principalmente lactentes), situa-se no nível bulbar. Esta seqüência começa, em geral, por suspiros, depois evolui com movimentos corporais, microdespertares e, por fim, através da propagação do estímulo talâmico para outras regiões corticais, inicia-se o processo do despertar (McNamara et al, 1998). Nos indivíduos que sofrem morte súbita, parece haver falha no mecanismo central da formação reticular que gera o despertar. Neles, prepondera o microdespertar que, ao invés do despertar, não favorece a prevenção da morte súbita, e, segundo alguns autores, favorece a ocorrência de eventos respiratórios anormais do tipo apnéia (McNamara et al, 1998). Esta anormalidade nos mecanismos do despertar parece estar presente também nos indivíduos com CMII, uma vez que se relata maior probabilidade de ocorrência de morte súbita nesses indivíduos, principalmente no primeiro ano de vida (Ward et al, 1986).

Franco et al (2004) descrevem que o aumento do limiar para a ocorrência de despertares predispõe ao surgimento de apnéia obstrutiva e à elevação da taxa de mortalidade por morte súbita em crianças. Estes autores apontam, como causa desta mudança no limiar para o despertar, a privação prévia do sono, que parece atuar neste mecanismo, gerando um processo inibitório intracortical que impediria a propagação do processo de microdespertar para o despertar a partir de estímulo da formação reticular ativadora ascendente. Este mecanismo, que aumenta o limiar para o despertar em crianças saudáveis com privação do sono, pode ajudar também a explicar o porquê de a diferença entre o tempo total de vigília após o início do sono ser maior entre indivíduos-casos do que entre controles.

(Os indivíduos com CMII que sobrevivem aos primeiros anos de vida, escapando do fenômeno da morte súbita, provavelmente apresentam comprometimento do processo

inibitório intracortical. Isso impediria a inibição do mecanismo do despertar, mesmo após privação de sono, gerando maior reatividade aos distúrbios respiratórios em sono e impedindo, portanto, que estes eventos se prolonguem até culminarem em morte súbita).

5.3 Discussão sobre apnéia do sono

A presença de distúrbio do sono do tipo apnéia foi registrada em nossa pesquisa tanto em indivíduos-casos (CMII), como em controles (NCMII) (tabela 5). A origem destes distúrbios respiratórios em indivíduos com CMII pode ser compreendida pela possível alteração sofrida em seu tronco cerebral tanto pela presença da malformação, como por agressões do tipo estiramento e microtraumatismos no decorrer de seu crescimento, uma vez que seu tronco cerebral mantém-se muito próximo às estruturas ósseas ao seu redor (Dyste e Menezes, 1988). As disfunções do tronco cerebral manifestam-se de acordo com o local da malformação. Nos indivíduos com CMII, foram registrados distúrbios respiratórios, RBD e PLMS (tabelas 5, 6, 8, 10), que são possíveis exemplos de manifestações de disfunção do tronco cerebral (Holinger et al, 1978; Hendricks et al, 1982; Schenck e Mahowald, 1990; Lapierre e Montplaisir, 1992; Rauzzino e Oakes, 1995; Iranzo, 2002; Salomão et al, 1998; Sheldon e Jacobsen, 1998; Waters et al, 1998).

As estruturas do tronco cerebral que possibilitam a ocorrência de transtornos no controle respiratório durante o sono podem ser exemplificadas por neurônios que coordenam a respiração. Estes neurônios estão agrupados em núcleos, como o centro pneumotáxico de *Lumsden* (núcleo parabraquial medial e *Kölliker fuse*) e o centro apnêustico, disposto na formação reticular próxima à transição bulbo-pontina. Ambos os centros auxiliam na

coordenação do ciclo respiratório, preponderantemente na vigília, mas também nas fases iniciais do sono. No bulbo também se encontram grupos de neurônios respiratórios, como os grupos dorsal e ventral e o complexo de *Bötzinger*, que se integram aos núcleos do trato solitário e aos núcleos ambíguo e retro-ambíguo, tornando-se responsáveis por grande parte do controle, integração e manutenção dos ciclos respiratórios neste nível. Além destes núcleos, há ainda um centro bulbar responsável pela expiração e suspiros, e um conjunto de neurônios, também no nível bulbar, na região ventro-lateral (*Pre-Bötzinger complex*), essenciais à ritmogênese respiratória de mamíferos. A participação das estruturas descritas acima no controle respiratório durante o período de sono tem sido fundamentada por diversos estudos neurofisiológicos em animais e seres humanos (Berger et al, 1977; Ward et al, 1986; Krieger, 2000, 2005).

5.4 Análise de resultados obtidos na avaliação de indivíduos-casos

Entre os 24 indivíduos selecionados com a CMII, 58,3% apresentaram anormalidade no índice de apnéia-hipopnéia em relação à faixa etária pediátrica (tabela 5), prevalecendo a de origem central com alteração de grau moderado da frequência de ocorrência de apnéia (tabela 5). Este resultado se assemelha ao resultado de Waters et al (1998), que demonstraram maior frequência de apnéia do sono de grau moderado e acentuado em 20% dos indivíduos CMII de sua amostra. Houve, no entanto, discrepância entre o resultado de nossa pesquisa e o dos autores citados em relação aos tipos de apnéia. Esta discrepância pode ser explicada não só pelo fato de que os indivíduos que constituíram a amostra de Waters et al (1998) serem mais jovens, mas também pela não exclusão, em sua amostra, de indivíduos com patologias

respiratórias que geram apnéia sem estarem vinculadas à malformação de Chiari, tais como hipertrofia de adenóides, rinite alérgica, desvio de septo nasal, entre outros. A prevalência, em nossa pesquisa, da apnéia central com elevação da frequência do índice de apnéia-hipopnéia de grau moderado no limítrofe para leve em indivíduos com CMII explica-se também pelo fato de a nossa seleção ter sido realizada em hospital de nível terciário de atenção em saúde, onde os pacientes são encaminhados para reabilitação.

A frequência maior de apnéia central, em relação à apnéia obstrutiva nos indivíduos com CMII (tabela 5), difere da prevalência na população geral, na qual predomina a obstrutiva (Mohsenin, 2001). A ausência de apnéia obstrutiva nos indivíduos com CMII, em nosso estudo, explica-se não só pelo fato de que a faixa etária dos indivíduos que compuseram a amostra constituiu-se por escolares e adolescentes, mas também pela exclusão, durante a seleção, de indivíduos com patologias nas vias aéreas que pudessem gerar um viés de interpretação quanto à participação da malformação encefálica na origem dos distúrbios respiratórios em sono.

Nos indivíduos com CMII, as apnéias obstrutivas apresentam-se com mais frequência nos primeiros anos de vida, quando são, via de regra, tratadas, identificando-se assim o motivo pelo qual a prevalência de apnéia obstrutiva ocasionada pelas anormalidades do tronco cerebral vinculadas à malformação é mais baixa em escolares e adolescentes. Uma vez que a manifestação da apnéia obstrutiva é, em geral, mais precoce, ocorrendo no primeiro ano de vida, outra explicação possível para sua ausência, em nossa pesquisa, está na exclusão de indivíduos com idade abaixo de sete anos na constituição da amostra (Holinger et al, 1978; Milread et al, 1992; Rauzzino et al, 1995; Salomão et al, 1998), pois seus portadores são tratados e posteriormente encaminhados para reabilitação, ou vão a óbito por complicações

respiratórias no período neonatal (Rauzzino e Oakes, 1995; Koehler et al, 2000; Noronha et al, 2000).

Buscando explicar a fisiopatologia dos eventos respiratórios anormais nos indivíduos-casos de nossa amostra, compreendemos que, provavelmente, a malformação do tronco cerebral seja a principal responsável por esta anormalidade, uma vez que a CMII envolve estruturas que podem gerar eventos respiratórios anormais ao serem lesionadas, ou seja, neurônios dispostos em núcleos específicos do tronco cerebral (Noya Beiroa et al, 1993; Henriques Filho e Pratesi, 2008, 2009). São exemplos destes núcleos: o centro pneumotácico, que engloba os núcleos *parabrachialis medialis* e o *Kölliker-fuse*, dispostos dorsolateralmente na parte rostral da ponte; o centro apnêustico, localizado na formação reticular próxima à transição bulbopontina; núcleos da região intertrigeminal, responsáveis por manter estável a respiração e impedir apnéias; núcleos do centro bulbar, responsáveis pela expiração e suspiros; o conjunto de neurônios na região ventro-lateral do bulbo (*Pre-Bötzinger complex*), essenciais à ritmogênese respiratória de mamíferos. Há também neurônios do *locus coeruleus*, do núcleo do trato solitário e da região ventro-lateral do bulbo espinhal, definidos como regiões quimiorreceptoras do tronco cerebral necessárias à ventilação, que, por sua localização, também estão expostos às lesões acima descritas, podendo estar envolvidos na patogênese das manifestações respiratórias destas malformações (Berger et al, 1977; Smith et al, 1991; Severinghaus, 1993; Botelho et al, 2003; Radulovacki et al, 2004).

Comparando o tempo de duração dos eventos respiratórios anormais entre os grupos de casos e controles, verificamos que os eventos tendem a ser mais longos nos indivíduos-casos (tabela 6). Isso poderia ser explicado pela desconexão funcional e anatômica entre os reflexos relacionados aos receptores aórtico e carotídeo (Bullock et al, 1988) e o tronco cerebral,

secundária a danos ao IX par craniano, responsável por este mecanismo reflexo. Outra explicação estaria relacionada a déficits funcionais do núcleo retrotrapezóide, cuja localização provável é na região bulbar do tronco cerebral (Guyenet et al, 2005). Este núcleo é um dos principais responsáveis por respostas a estímulos por alterações do pH, hipóxia e hipercapnia (Waters et al, 1998), e a estímulos de outras regiões quimiorreceptoras do tronco cerebral responsáveis por impedirem a ocorrência de eventos respiratórios anormais (Gozal et al, 1995).

Além das apnéias e hipopnéias, registramos cerca de um a dois suspiros por hora, não relacionados a apnéias e ou hipopnéias, nos indivíduos-casos. Nos controles não foram registrados suspiros com esta frequência, mas houve um registro máximo de três a cinco suspiros por noite. O índice de suspiro durante o sono de indivíduos normais na faixa etária pediátrica ainda não foi determinado. Krieger (2000, 2005) descreve a frequência de 1 a 25 suspiros por tempo total de sono em adultos. Apesar de não haver um índice determinado para suspiros em crianças e adolescentes, houve, em nossa pesquisa, diferença significativa entre indivíduos-casos e controles. Em estudo controlado, Franco et al (2003) descrevem a frequência de 4,28 suspiros por hora em indivíduos-casos e 3,78 suspiros por hora em indivíduos-controles de sua pesquisa. A diferença de frequência entre casos e controles do nosso estudo e os de Franco et al (2003) pode estar relacionada à menor faixa etária dos indivíduos da amostra de Franco, composta exclusivamente por lactentes (incluindo alguns prematuros), enquanto que nossa seleção compôs-se de escolares e adolescentes. A maior frequência de suspiros entre os indivíduos-casos de nossa pesquisa pode refletir déficit funcional do núcleo retrotrapezóide, caracterizando desequilíbrio dos mecanismos centrais que

controlam o microdespertar e o despertar relacionados a eventos respiratórios anormais (de Lijowska et al, 1997).

O suspiro é um tipo de respiração caracterizado tanto em vigília, como nas fases do sono NREM e com REM, por maior *Tidal Volume* (VT), maior tempo inspiratório (TI) e expiratório (TE), seguidos por um ou dois ciclos respiratórios com menor VT e maior TE (Issa e Porostocky, 1993). O suspiro é iniciado por um reflexo para estímulo da elevação da amplitude inspiratória, provavelmente mediada por aferente vagal, que, por sua vez, seria estimulada por receptores pulmonares mecânicos de adaptação rápida ou por quimiorreceptores periféricos (Franco et al, 2003). Os estímulos aferentes vagais promotores do suspiro estimulam os centros respiratórios no nível do tronco cerebral que atuam sobre centros cardiovasculares também do tronco cerebral, promovendo redução do tônus vagal e elevação da frequência cardíaca. O suspiro promove elevação da oxigenação sanguínea, redução da PCO₂ e aumento do pH. Estas modificações promovem influência nos núcleos neuronais que controlam a ritmogênese respiratória por reduzir o estímulo do receptor carotídeo, podendo gerar apnéias e ou hipopnéias (Franco et al, 2003).

O suspiro é gerado e controlado no nível bulbar do tronco cerebral por neurônios que estão dispostos na face ventro-lateral desta região, agrupados em núcleos denominados por *Pré-Bötzinger* complex, um dos principais responsáveis pela ritmogênese respiratória de mamíferos (Smith et al, 1991). O suspiro tem por objetivo aumentar a complacência pulmonar e a capacidade residual funcional com o intuito de prevenir atelectasias. Este tipo de respiração prepondera durante estágios mais superficiais da fase NREM do sono, porém pode ocorrer em todo o ciclo ultradiano (Krieger, 2000, 2005).

Fisiologicamente o suspiro pode ser gerado por insuflação pulmonar e ou por obstrução das vias aéreas (Franco et al, 2003). Nos indivíduos-casos pode haver modificação dos parâmetros e dos mecanismos de estímulos ao suspiro no nível pulmonar, porque há uma tendência a restrição respiratória, devido às anormalidades osteoarticulares toracolombares caracterizadas por cifoescoliose e por anormalidades funcionais da musculatura respiratória acessória, secundárias a comprometimento dos neurônios motores por malformação da medula espinhal e pela presença de hidrosiringomielia. Waters et al (1998) também registram em sua pesquisa a presença de restrição respiratória em indivíduos com mielomeningocele, confirmando este aspecto dos indivíduos com mielomeningocele. Além das alterações físicas dos indivíduos-casos, há a possibilidade de mau funcionamento dos mecanismos do tronco cerebral. Tais mecanismos controlam a ritmogênese respiratória (Smith et al, 1991) não só pela malformação do tronco cerebral, mas também pela exposição do bulbo espinhal destes indivíduos a microtraumatismos diários durante seu desenvolvimento (Dyste e Menezes, 1988), secundária a seu deslocamento em direção ao canal cervical, situação que o coloca em proximidade às estruturas ósseas ao seu redor. No estudo de Franco et al (2003) foi gerada a hipótese de que a ocorrência de morte súbita em lactentes pode estar relacionada à gliose do tronco cerebral, verificada em estudos necroscópicos dos indivíduos de seu estudo que faleceram durante o acompanhamento. As alterações no controle do suspiro podem propiciar um agravamento na hipoxemia noturna dos indivíduos-casos, tornando-os mais suscetíveis às modificações da oxigenação sanguínea e aos danos que delas podem advir. Apesar de os indivíduos-casos apresentarem um índice de suspiros superior ao dos indivíduos-controles, os suspiros nos indivíduos-casos não promovem elevação da oxigenação e estão acompanhados por persistência da dessaturação da oxi-hemoglobina.

Utilizando-se a frequência e o tempo de duração de dessaturação da oxi-hemoglobina como variável dependente da apnéia do sono, útil na compreensão da severidade da apnéia, observamos maior frequência e maior duração do tempo de dessaturação nos indivíduos-casos do que nos controles (tabela 7). A maior frequência de dessaturação vinculada a apnéias e hipopnéias entre os casos não foi estatisticamente significativa. O tempo de permanência de dessaturação mais longo, relacionado aos eventos respiratórios anormais, apresentou diferença estatisticamente significativa, o que provavelmente se explicaria pela anormalidade funcional dos quimiorreceptores periféricos (corpos aórtico e carotídeo) e centrais (núcleo retrotrapezóide, núcleo arqueado, neurônios dispostos na região bulbar ventral e dorsal) (Guyenet, 2008), que possivelmente estariam comprometidos funcionalmente nos indivíduos com CMII (Bokinsky et al, 1973; Ward et al, 1986; Bullock et al, 1988; Gozal et al, 1995). Observamos que a dessaturação mais longa da oxi-hemoglobina estava também relacionada à apnéia central presente nos indivíduos-casos (tabela 7). Esta relação reforçaria a hipótese de que o tempo de dessaturação mais longo da oxi-hemoglobina nos indivíduos com CMII estaria vinculado à malformação e ou a agressões ao tronco cerebral sofridas por estes indivíduos ao longo de sua vida (Dyste e Menezes, 1988; Ruge et al, 1992).

Buscando uma possível explicação para a relação entre a apnéia central e o tempo mais longo de dessaturação da oxi-hemoglobina, encontramos na fisiologia do controle neuronal da respiração uma provável resposta, uma vez que os neurônios responsáveis pela manutenção da homeostase dos gases sanguíneos no tronco cerebral e da ritmogênese respiratória encontram-se próximos. Saito et al (2002) descrevem duas regiões no tronco cerebral responsáveis pela fase inspiratória e expiratória do ciclo respiratório, uma localizada no dorso e outra na região ventral do bulbo. A região ventral contribuiria na expiração e a dorsal na inspiração. Smith et

al (1991) descrevem que, na região ventrolateral da formação reticular do bulbo, caudal ao *Pré-Bötzinger complex*, e neste complexo de neurônios, estariam localizados neurônios bulboespinais, responsáveis pelo controle da atividade muscular respiratória. Netick et al (1977) e Hendricks et al (1982) descrevem também a localização no tronco cerebral de estruturas neuronais responsáveis pela ritmogênese respiratória, que, uma vez afetadas, poderiam gerar apnéias. Estas estruturas são exemplificadas pelo conjunto de neurônios localizados entre o pólo caudal do núcleo do nervo facial e o núcleo ambíguo, os quais estão dispostos medial e dorsalmente em relação ao núcleo retrofacial, na área tegumentar lateral gigantocelular do bulbo. Este conjunto de neurônios é responsável pelo controle tônico da respiração durante a fase do sono com movimentos oculares rápidos e podem ser responsáveis por apnéias inspiratórias.

Todas as estruturas neuronais que controlam a respiração no nível do tronco cerebral descritas acima, incluindo os quimiorreceptores respiratórios descritos por Guyenet (2008), estariam sujeitas a comprometimento pelas malformações, ou por traumas, lesões vasculares e quaisquer agressões que comprometam sua função ao longo da vida dos indivíduos com CMII, conforme descrição prévia (Dyste e Menezes, 1988; Ruge et al, 1992), reforçando a hipótese que explicaria o porquê da ocorrência de dessaturações mais longas nos indivíduos-casos vinculadas a seus eventos respiratórios anormais (tabela 7).

5.5 Análise de resultados obtidos na avaliação de indivíduos-controles

Nos indivíduos-controles de nossa pesquisa, a apnéia obstrutiva apresentou-se como distúrbio mais frequente (tabela 5). Esta apnéia foi gerada por patologias das vias aéreas, mais

especificamente rinite alérgica, hipertrofia adenoideana e desvio do septo nasal. A diferença entre a etiologia da apnéia e o tipo de apnéia entre casos e controles pode ser explicada pela amostra composta de indivíduos com malformação do sistema nervoso. A ausência de outros distúrbios do sono no grupo de indivíduos-controles também poderia ser explicada por este motivo.

5.6 Discussão sobre presença de parassonia do tipo RBD em indivíduos-casos com alterações na estrutura do sono

Outra anormalidade observada na estrutura do sono, que diferiu entre indivíduos-casos e controles, está relacionada ao maior percentual da fase do sono com REM e do estágio quatro da fase do sono NREM no grupo de casos (tabela 4). Esta diferença poderia traduzir um efeito rebote dos sistemas geradores e organizadores da estrutura do sono, que reflete, em geral, as alterações por privação prévia de sono, seja por redução do tempo total, por fragmentação ou perda seletiva de uma das fases do sono (Banks e Dinges, 2007; Okura et al, 2008).

Além de privação prévia de sono, outra explicação que se pode fornecer para as alterações percentuais das fases do sono descritas nos indivíduos com CMII está relacionada à presença de distúrbio do comportamento na fase do sono com REM (RBD) em cinco pacientes. Nos eventos de RBD há, em geral, modificações na estrutura do sono que são caracterizadas por: redução da latência para o início do sono com REM; aumento percentual da fase REM com aumento da densidade de movimentos fásicos e tônicos (tabela 8) e elevação percentual da fase do sono com ondas lentas (tabela 4) (Burns et al, 2007; Ferri et al, 2008; Mayer et al, 2008). As alterações acima descritas podem ser comprovadas nos

indivíduos CMII com RBD, inclusive o aumento na densidade de movimentos fásicos e tônicos (tabela 8). Nos indivíduos com CMII sem RBD, a densidade destes movimentos na fase REM, apesar de normal, encontrava-se no limite superior do índice de normalidade (Lapierre e Montplaisir, 1992; Sheldon e Jacobsen, 1998; Consens et al, 2005). A explicação para o aumento na densidade de movimentos na fase REM do sono nos indivíduos com CMII sem RBD poderia estar relacionada às condições predisponentes para o desenvolvimento desta parassonia, ou seja, as malformações do encéfalo (Hendricks et al, 1982).

Há, no entanto, variabilidade destas alterações estruturais do sono REM nos indivíduos com RBD. A título de exemplo desta variação cita-se publicação de Sforza et al (1997), onde se descreve redução da SE do sono por fragmentação e aumento percentual dos estágios 1 e 2 da fase NREM. A esta variabilidade se poderia atribuir a diferente etiologia dos eventos de RBD. Citam-se como possíveis causas de RBD: distúrbios do sono do tipo narcolepsia; distúrbios psiquiátricos do tipo estresse e alcoolismo; uso de medicamentos do tipo imipramina, fluoxetina, inibidores da monoaminoxidase, clonidina, anfetamina e meprobamato; e, ainda, transtornos específicos do sistema nervoso central exemplificados por síndrome de Shy-Drager, atrofia olivopontocerebelar, doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva, demências, neoplasias do tronco cerebral, doenças vasculares, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré e traumas de crânio. Além das possíveis causas para RBD, anteriormente descritas, inclui-se a malformação de Chiari tipo I, que Lapierre e Montplaisir (1992) descreveram ao acaso em pesquisa de etiologia de RBD. Até o momento da conclusão de nossa pesquisa não havia relato de RBD associado à malformação de Chiari tipo II.

(A diversa etiologia para o desenvolvimento de RBD explicaria a variação das alterações na estrutura do sono dos indivíduos referenciados, uma vez que há comprometimento de regiões do cérebro que geram RBD, além de outras regiões do sistema nervoso, não relacionadas ao controle da fase do sono com REM).

Buscando explicar a lentificação do ritmo de base nos indivíduos com RBD, citamos publicações de Sforza et al (1997) e Gagnon et al (2004) que descrevem lentificação do ritmo de base tanto em sono como em vigília, associada a synucleinopatias, sem demência. Gagnon et al (2004) reportam-se a alterações no tronco cerebral encontradas em pesquisas de necropsias para explicar a lentificação do ritmo de base eletroencefalográfico. Os autores citam, como possível causa para esta lentificação, a perda de neurônios no núcleo pedúnculo pontino e no *locus coeruleus*. Como nos indivíduos com CMII há envolvimento do tronco cerebral e das regiões onde estão localizados os núcleos acima descritos, podemos supor, por analogia, que a hipótese de Gagnon et al (2004) é plausível, apesar de não podermos comprová-la com o presente estudo.

A análise da fisiopatologia para a ocorrência de RBD nos sugere que este distúrbio provavelmente estaria vinculado a alterações funcionais dos neurônios localizados na região ao redor do *locus coeruleus* e na parte medial da região alfa do *locus coeruleus*, responsáveis por estimulação de núcleos magnocelulares da formação reticular, os quais são, por sua vez, responsáveis pela inibição de neurônios motores da medula espinhal (Sforza et al, 1997). Descreve-se também que lesões das vias tegmento-reticulares podem produzir movimentos corporais desorganizados, e que lesões mais profundas desta região do tronco cerebral, que incluem os núcleos reticulares *pontis oralis*, gerariam movimentos complexos e integrados. Além dos núcleos e regiões descritas como responsáveis pelas manifestações de RBD, aponta-

se ainda o núcleo pedúnculopontino como a principal estrutura responsável pelas manifestações de movimentos em sono, uma vez que contém neurônios responsáveis pela integração de movimentos entre o período de transição vigília-sono. Este núcleo pedúnculopontino possui neurônios colinérgicos que se integram a outros núcleos do tálamo, do hipotálamo, à substância negra, aos núcleos geniculados, aos núcleos basais do cérebro, ao córtex frontal, às vias ascendentes corticais, às vias motoneuronais espinhais e a outras regiões da formação reticular da ponte e do bulbo. A falta de atividade aminérgica em sono, mediada por estímulos hipotalâmicos anteriores facilitados por neurônios hipocretinérgicos/orexinérgicos perifornicais hipotalâmicos (Date et al, 1999; Cid-Pellitero e Garzón, 2007), produziria redução da atividade de neurônios aminérgicos do *locus coeruleus*, que liberaria a atividade do núcleo pedúnculopontino. O núcleo pedúnculopontino, uma vez liberado, ao se conectar com o tálamo, promoveria dessincronização cortical e o surgimento de ondas pontogeniculooccipitais, características da fase do sono com REM. Além de sua interação talâmica, o núcleo pedúnculopontino também faz conexão com regiões inferiores do tronco cerebral, cujo objetivo é promover a atonia característica da fase do sono com REM. As regiões do tronco cerebral que controlam a atonia, uma vez em contato com este núcleo, funcionariam de maneira diferente, perdendo sua capacidade de manter a atonia característica da fase do sono com REM. A partir destas informações, supomos, por analogia, que haveria, provavelmente, um desequilíbrio funcional deste núcleo nos indivíduos com CMII, o que talvez explique o aumento da densidade de movimentos fásicos e tônicos (tabela 8).

Outras regiões do tronco cerebral, que também participam da manutenção da atonia durante a fase REM, poderiam estar suscetíveis a agressões e a malformações, como nos indivíduos com CMII, auxiliando na demonstração de possível fisiopatologia para o

desenvolvimento de RBD nestes indivíduos. Como exemplo destas regiões, citam-se grupos de neurônios localizados ventralmente em relação ao *locus coeruleus*, no tegmento pontino dorsolateral, agrupados em núcleos na formação reticular desta região. Estes núcleos são denominados *pontis oralis* (descritos acima), *pontis caudalis* e magnocelular. Há também neurônios, dispostos na região medial do *locus coeruleus*, especificamente o subgrupo alfa, que contribuem para o controle do tônus muscular nesta fase do sono, gerando inibição de outros neurônios que controlam a motricidade e o tônus muscular. Este outro grupo de neurônios que controla o tônus muscular durante o sono, uma vez lesionado, libera movimentos vigorosos ou potencialmente vigorosos de partes do corpo, expressando sonhos (Hobson et al, 1975; Hendricks et al, 1982; Lai e Siegel, 1988; Severinghaus, 1993; Kimura et al, 1997; Lydic et al, 2002). Lesões vasculares, traumáticas, inflamatórias, desmielinizantes, tóxicas e ou manifestas por malformações desta região poderiam explicar, portanto, as manifestações de movimentos em sono características de RBD.

Dentre os indivíduos com CMII que apresentaram RBD, todos desenvolveram, durante a videomonitorização, movimentos vigorosos e potencialmente danosos à sua própria integridade física e de seus companheiros (as) de quarto, além de movimentos que nitidamente expressavam sonhos, como se os sonhos estivessem sendo representados por gestos e vocalizações e pudéssemos visualizar todo seu conteúdo. Estas alterações são sempre descritas em indivíduos com RBD, seja por meio de questionários, seja por videomonitorização ou por rememoração após o despertar (American Sleep Disorders Association, 1997).

Os movimentos anormais registrados que caracterizariam o RBD dos indivíduos com CMII não eram, no entanto, tão vigorosos a ponto de provocar danos à sua integridade física. A falta do vigor que provoca danos à integridade física não invalidaria, entretanto, o

diagnóstico por este critério, uma vez que estes indivíduos possuem limitações funcionais na amplitude de seus movimentos, devido ao comprometimento físico-funcional da medula espinhal e de outras regiões responsáveis pelo comando dos movimentos. Existem também outros critérios para a formulação do diagnóstico de RBD que o transtorno do sono destes indivíduos preenche, tais como a presença de movimentos que caracterizam a exteriorização do sonho, a rememoração imediata após o despertar e o aumento da densidade de movimentos na fase do sono com REM (tabela 8).

Embora o RBD seja frequentemente descrito em indivíduos com doenças neurodegenerativas (Sheldon e Jacobsen, 1998; Abad e Guilleminault, 2004; Consens et al, 2005; Massicotte-Marquez et al, 2008), ainda não havia sido descrito, até o momento da conclusão de nossa pesquisa, em indivíduos com CMII. Como já descrevemos acima, estes indivíduos apresentariam condições fisiopatológicas para o desenvolvimento de RBD vinculadas à malformação do tronco cerebral, incluindo bulbo, ponte e mesencéfalo (Carmel e Markesbery, 1972; Gilbert et al, 1986; Koehler, 1991, Henriques Filho e Pratesi, 2008, 2009).

Além da malformação do tronco cerebral, confirmada por ressonância magnética de encéfalo, comprovamos, em nossa pesquisa, por outros exames neurofisiológicos, que os indivíduos-casos apresentavam alteração funcional do tronco cerebral incluindo ponte e mesencéfalo, adicionando-se assim mais evidências sobre a hipótese da participação desta região no desenvolvimento de RBD em indivíduos com CMII.

Entre os exames neurofisiológicos capazes de comprovar envolvimento funcional do tronco cerebral, cita-se o potencial evocado auditivo e o potencial evocado somatossensorial (tabela 9) (Henriques Filho e Pratesi, 2006). Neste estudo, todos os indivíduos-casos que apresentaram RBD também apresentaram anormalidades funcionais detectadas por potencial

evocado auditivo e por potencial evocado somatossensorial (tabelas 9, A5, A6, A7, A13, A19, A20, A21). As alterações funcionais observadas nestes indivíduos foram caracterizadas por déficits de condução das vias auditivas neurossensoriais e das vias somatossensoriais. No potencial evocado auditivo, o déficit de condução sugerido pela avaliação estava situado em dois níveis, um deles localizado acima do nervo coclear e abaixo ou no nível da região inferior da ponte (complexo olivar superior), e o outro acima da região inferior da ponte e abaixo ou no nível da região inferior do mesencéfalo ou superior da ponte (tabelas A5, A6, A7).

Alterações neurofisiológicas do tronco cerebral em indivíduos com malformações do sistema nervoso, descritas (tabela 9) em estudo de nossa autoria (Henriques Filho e Pratesi, 2006), confirmam-se ao se evocar o relato de autoria de Nishimura et al (1991) e Nishimura e Mori (1996). A presença de alterações funcionais do tronco cerebral detectadas pelos potenciais evocados auditivos e somatossensoriais, encontradas pelos pesquisadores citados, corroboraria a hipótese de que a presença de RBD nos indivíduos-casos, em nossa pesquisa, está possivelmente relacionada a anormalidades funcionais de seu tronco cerebral.

A ausência de condições predisponentes nos indivíduos-controles explica a ausência de RBD entre eles, ou seja, por não haver, neste grupo, lesões ou malformações do sistema nervoso central, ou seja, do encéfalo, estes indivíduos não estariam expostos ao desenvolvimento de RBD.

5.7 Discussão sobre a presença de PLMS em indivíduos-casos

A presença de movimentos periódicos dos membros em sono na infância e adolescência não apresenta prevalência bem definida. Alguns estudos citam prevalência entre

nove e 15% da população infantil (Bestué-Cardiel et al, 2002; Crabtree et al, 2003), outros, como o de Kirk e Bohn (2004), apontam uma prevalência bem inferior, em torno de 1,2% da população analisada. A discrepância entre as prevalências deste distúrbio do sono podem estar relacionadas a estudos não padronizados, realizados por conveniência. Ao analisarmos aspectos étnicos da prevalência de PLMS na infância, citamos O'Brien et al (2007) que relatam, em estudo epidemiológico, maior prevalência de PLMS em caucasianos.

Pesquisando a prevalência de PLMS em malformações do sistema nervoso, obtivemos relatos de Nogués et al (2000) e Kaplan e Oksuz (2008) sobre a presença de movimentos periódicos dos membros em indivíduos com malformação de Chiari tipo I. Ainda não havia, até o presente estudo, relato de PLMS em indivíduos com malformação de Chiari tipo II (tabela 10).

Os eventos de PLMS podem apresentar origem primária (Lazzarini et al, 1999; Hening, 2004; Lohmann-Hedrich et al, 2008) como sinônimo de transtorno genético, ou podem ser secundários quando relacionados a patologias que propiciam sua ocorrência. Estudos de Lazzarini et al (1999) e Lohmann-Hedrich et al (2008) relacionam os PLMS como parte integrante de patologia sensoriomotora com possível origem genética, de caráter autossômico dominante, com fenótipo de apresentação variável, vinculado a distintos *loci* cromossômicos tais como 2p, 9p, 20p, 12q e 14q. Esteves et al (2008) apontam, em estudo de família brasileira, um outro possível marcador para a síndrome das pernas inquietas (RLS) e os PLMS no cromossomo 6p21.2. Os autores destacam um modo de transmissão autossômico recessivo, relatando casos semelhantes de RLS/PLMS em uma mesma família, cuja herança não é uniformemente distribuída, saltando gerações.

Pesquisando a origem secundária de PLMS, obtivemos uma série de possíveis causas para esta patologia. Entre as que já foram estudadas e relacionadas aos PLMS, citam-se: deficiência de ferro com ou sem anemia; uremia; gravidez; artrite reumatóide; neuropatia periférica; radiculopatia; mielopatia; esclerose múltipla; ataxia espinocerebelar; doença de Parkinson; diabetes; uso de medicamentos antidepressivos durante a retirada de barbitúricos e benzodiazepínicos; cafeína; álcool; associação a outros distúrbios do sono, como apnéias, narcolepsia, RBD (Martínez-Mena e Pastor, 1998; Manconi et al, 2007; Kaplan e Oksuz, 2008). Em crianças, a anemia, mais especificamente a anemia por deficiência de ferro, figura como uma das principais causas de PLMS (Simakajornboon et al, 2003).

Apesar de não ter sido descrita a presença de PLMS em indivíduos com CMII, até o momento da conclusão de nossa pesquisa, podemos supor que há, na malformação do sistema nervoso destes indivíduos, uma possível explicação para sua ocorrência. Nos indivíduos com CMII selecionados para a constituição de nossa amostra não havia nenhuma outra condição predisponente para PLMS, além da malformação.

A predisposição dos indivíduos com CMII em desenvolver PLMS pode ser melhor compreendida quando são analisados os possíveis locais anatômicos envolvidos no gerar de PLMS, os quais, segundo Kaplan e Oksuz (2008), podem estar localizados na região superior do tronco cerebral, incluindo o diencéfalo, o núcleo subtalâmico e o núcleo rubro. Estas regiões, descritas pelos autores citados, estão envolvidas freqüentemente na malformação de Chiari tipo II (Carmel e Markesbery, 1972; Gilbert et al, 1986; Koehler, 1991).

Os eventos de PLMS nem sempre ocorrem isoladamente, podendo vir, por vezes, acompanhados de alterações sensoriais, caracterizadas clinicamente pela síndrome das pernas inquietas (Martínez-Mena e Pastor, 1998). Na RLS, os movimentos periódicos são

determinados pelo envolvimento de regiões do tronco cerebral próximas à formação reticular e ao núcleo rubro, enquanto que a manifestação sensorial das pernas inquietas está vinculada à ativação do cerebelo bilateralmente e à região talâmica contra-lateral (Bucher et al, 1996). Nos indivíduos com CMII, as manifestações sensoriais de uma possível RLS poderiam não ocorrer, uma vez que estes indivíduos apresentam envolvimento anatômico e funcional da medula espinhal, incluindo as vias somatossensoriais. Esta alteração foi comprovada pelo exame físico e pelo estudo de potenciais evocados somatossensoriais destes indivíduos, realizados antes e durante a seleção da amostra para nosso estudo (tabelas A13, A19, A20 e A21) (Nishimura e Mori, 1996).

A partir das informações acima descritas, ressaltamos a necessidade de conhecimento sobre o comprometimento somatossensorial dos membros e tronco dos indivíduos com CMII, com o objetivo de realizar uma classificação adequada dos eventos de PLMS destes indivíduos, uma vez que se torna difícil distinguir PLMS isolado de PLMS como manifestação integrante da síndrome das pernas inquietas nestes indivíduos.

Além das anormalidades encefálicas descritas acima, que poderiam explicar a ocorrência de PLMS em indivíduos com CMII (tabela 10) há estudos que descrevem a contribuição da medula espinhal, também envolvida pela CMII, no gerar dos movimentos periódicos. Autores como Bara-Jimenez et al (2000) e Rijsman et al (2005) observam que os movimentos periódicos dos membros podem estar relacionados à alteração funcional dos tratos espinhais descendentes, à modificação do circuito interneuronal, e ou à hiperexcitabilidade medular, secundária a provável contribuição de disfunção das vias dopaminérgicas no controle da atividade motora espinhal dos indivíduos com PLMS e RLS.

Nos indivíduos com CMII, a participação da medula espinhal na ocorrência de PLMS, como já dissemos, também seria possível, uma vez que há envolvimento da medula espinhal pela malformação, exemplificada por mielomeningocele, diastematomielia, medula presa, hidrosiringomielia e mielodisplasias de natureza variada (Gilbert et al, 1986). Pesquisando uma possível relação entre mielopatias e PLMS, a título de comprovação desta associação, encontramos relato de Nogués et al (2000), onde os autores descrevem uma possível associação entre siringomielia e a malformação de Chiari tipo I, atribuída a hiperexcitabilidade medular espinhal. Por analogia, em indivíduos com CMII, a ocorrência de PLMS poderia ser explicada pelo mesmo motivo, ou seja, por envolvimento da medula espinhal em seu espectro de malformações. Apesar de não haver estudos de prevalência em indivíduos com CMII e PLMS, acreditamos que deve ser diferente a prevalência entre os indivíduos com malformação de Chiari tipo I e os indivíduos com CMII em relação aos PLMS associados a envolvimento medular. A hipótese da diferença de prevalência baseia-se na análise dos aspectos fisiopatológicos para ocorrência de PLMS por envolvimento funcional da medula espinhal em indivíduos com malformação de Chiari tipo I, descritos por Nogués et al (2000). Segundo observações dos autores, a manifestação de PLMS ocorreu nos indivíduos com preservação da intumescência lombar. Nos indivíduos com CMII, por apresentarem mielomeningocele, que em geral abrange a região lombar propiciando a desestruturação da intumescência lombar, não haveria esta preservação. Se a observação de Nogués et al (2000), de que a preservação da intumescência lombar é necessária como condição básica para a manifestação clínica de PLMS em membros inferiores, concluímos que nos indivíduos com CMII estes movimentos não seriam possíveis nesta região do corpo. No entanto, em nossas pesquisas foram registrados eventos de PLMS (tabela 10) em indivíduos-casos que apresentavam mielomeningocele

lombossacra com desestruturação da intumescência lombar. A explicação possível para a ocorrência de PLMS com manifestação em membros inferiores nestes indivíduos, em condições adversas à sua ocorrência, estaria vinculada à heterogeneidade do envolvimento medular na mielomeningocele. Em estudo por nós realizado (Henriques Filho e Pratesi, 2008), antes e durante a seleção de indivíduos com CMII, foi comprovada esta heterogeneidade no comprometimento anatômico e funcional da medula lombossacra. Esta comprovação foi verificada por ressonância magnética de medula espinhal, por exame físico e por estudo neurofisiológico do tipo potencial evocado somatossensorial das vias provenientes dos nervos tibiais. O estudo demonstrou que, apesar da presença da mielomeningocele lombossacra, havia conexão funcional entre os nervos tibiais e o encéfalo (tabelas A14, A15, A16, A17, A18, A19 A20, A21).

A maior prevalência de PLMS entre indivíduos-casos do que entre os controles (tabela 10) poderia ser explicada pelo fato de que os indivíduos-controles são considerados “normais”, ou seja, sem as condições predisponentes para a ocorrência deste distúrbio do sono.

5.8 Análise da associação entre distúrbios do sono como manifestação de disfunção do tronco cerebral

Entre os 48 indivíduos que compõem a amostra de nossa pesquisa, foram observados distúrbios do sono em 14 dos pacientes com CMII e em seis dos pacientes sem CMII. A associação de distúrbios do sono ocorreu entre os indivíduos com CMII, incluindo apnéia central (12/14), RBD (5/14) e PLMS (3/14). Esta associação poderia ser explicada pela proximidade de estruturas que controlam a homeostase respiratória durante o sono e a fase com movimentos oculares rápidos. Estas estruturas são exemplificadas pelo conjunto de

neurônios localizados entre o pólo caudal do núcleo do nervo facial e o núcleo ambíguo, os quais estão dispostos medial e dorsalmente em relação ao núcleo retrofacial, na área tegumentar lateral gigantocelular do bulbo. Este conjunto de neurônios é responsável pelo controle tônico da respiração durante a fase do sono com movimentos oculares rápidos e podem ser responsáveis por apnéias inspiratórias, quando comprometidos pelas malformações, ou por traumas, lesões vasculares e quaisquer agressões que comprometam sua função (Netick et al, 1977; Hendricks et al, 1982). Agressões ao tronco cerebral, ao longo da vida dos indivíduos com CMII, podem gerar fibrose, com o conseqüente estreitamento dos espaços subaracnóides que rodeiam o tronco cerebral, além da herniação da amígdala cerebelar e de parte do conteúdo do tronco cerebral (Ruge et al, 1992). Estas alterações poderiam ser corrigidas cirurgicamente (Rauzzino e Oakes, 1995; Ruge et al, 1992) e, por conseguinte, resolver ou minimizar os danos à função do tronco cerebral que poderiam ser responsáveis pelos distúrbios do sono, incluindo as associações de distúrbios do sono, de acordo com a explicação neuroanatômica e fisiológica do funcionamento do tronco cerebral no controle de fases do sono e da respiração, conforme descrição acima.

Como exemplo desta hipótese, citamos o caso de uma de nossas pacientes que, submetida à ampliação da fossa posterior do crânio, apresentou diminuição do índice de eventos respiratórios anormais, da apnéia central, e o desaparecimento de RBD e redução do índice de apnéia e hipopnéia, posterior à cirurgia. Enfatizamos assim a hipótese levantada sobre a relação entre a associação do RBD e a apnéia do sono com a manifestação de comprometimento funcional do tronco cerebral na malformação de Chiari tipo II. Esta hipótese pode ser reforçada pela maior frequência de RBD nos indivíduos com CMII que apresentam envolvimento funcional mais complexo e severo do tronco cerebral do que os

indivíduos com malformação de Chiari tipo I, analisados em estudo prévio de nossa autoria (Henriques Filho e Pratesi, 2008) a esta pesquisa.

Observamos maior frequência de distúrbios do sono do tipo RBD, comparando nossa pesquisa aos achados de Kimura et al (1997). Esta diferença poderia ser explicada pelo fato de que os indivíduos componentes de nossa amostra, sendo referenciados com malformações de Chiari tipo II, possuem maior complexidade de envolvimento do tronco cerebral do que os indivíduos citados por estes autores.

5.9 Análise de déficit de atenção entre indivíduos-casos e controles

A avaliação da atenção e das manifestações comportamentais por meio da Escala de Avaliação do Comportamento Infantil para o Professor (EACI-P) confirmou alterações da atenção encontradas na entrevista pelos critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*⁸ (DSM-IV) em 12 dos 12 pacientes identificados pelo DSM-IV. Entre os pacientes com déficit de atenção, três apresentaram hiperatividade e dois apresentaram transtorno do funcionamento independente. Estas alterações foram mais frequentes entre os pacientes com CMII e nos controles com apnéia do sono do que nos CMII sem apnéia (tabela 11, 12 e 13) e do que nos CMII com RBD, fato provavelmente vinculado ao maior grau de transtorno à estrutura do sono, provocado por apnéia, destes pacientes com CMII e nos controles do que nos pacientes com RBD. Outra possível explicação para esta diferença de repercussão pode estar vinculada ao fato de que nos pacientes com CMII e com RBD, apesar de apresentarem aumento do índice de movimentos com conseqüente fragmentação do sono,

⁸ Anexo 5, p.136

os movimentos não foram tão vigorosos, o que se deve, provavelmente, à limitação da amplitude dos movimentos nos pacientes com CMII (Tsai et al, 2002; Norrlin et al, 2003).

A maior repercussão da apnéia na estrutura do sono vinculou-se à elevação do índice de apnéia-hipopnéia, associada à queda na saturação da oxi-hemoglobina (tabela 7), mais freqüente entre os pacientes com CMII e controles do que nos CMII e controles sem apnéia, fato que pode prejudicar o funcionamento de cérebros em desenvolvimento, conforme sugerem O'Brien et al (2004), agravando os transtornos cognitivos vinculados às malformações encefálicas dos pacientes CMII.

5.10 Discussão sobre repercussões de eventos respiratórios anormais na cognição de indivíduos-casos e controles

Utilizando a eficiência do sono (SE) para analisar a repercussão da apnéia na estrutura do sono dos indivíduos-casos e nos controles (tabela 4), observamos que, apesar de o valor da SE entre os indivíduos-casos ser inferior, essa diferença não é significativa. Outro identificador de repercussão de apnéia na arquitetura do sono dos indivíduos selecionados para esta pesquisa foi a elevação do índice de microdespertares e despertares, e do tempo de vigília após o início do sono, que foram significativamente mais elevados entre os indivíduos-casos do que entre os controles (tabela 4). Todos estes elementos que identificam repercussão de apnéia na estrutura do sono, denominada fragmentação do sono, demonstram que os indivíduos-casos apresentam maior desestruturação da arquitetura do sono do que os indivíduos-controles. Apesar de o sono dos indivíduos-casos ser mais fragmentado (tabela 4) no que se refere ao déficit de atenção, não há diferença significativa entre casos e controles (tabelas 11, 12, 13). A ausência de diferença significativa entre casos e controles no que se

refere ao déficit de atenção poderia sugerir que, nos indivíduos-casos, os distúrbios do sono seriam os responsáveis por este déficit, e não a malformação. Realizou-se ainda uma análise comparativa entre indivíduos-casos com distúrbios do sono e os que apresentaram déficit de atenção (tabela 11) que comprova a constatação anteriormente descrita. Entre os indivíduos-controles (tabela 12), a presença de déficit de atenção também foi relacionada aos distúrbios do sono.

Por observarmos que ambos os grupos (casos e controles) apresentaram a mesma frequência de déficit de atenção, buscamos uma explicação para a ausência de diferença significativa entre eles, no que se refere à repercussão dos distúrbios do sono na atenção. Encontramos uma possível explicação para a fisiopatologia da origem do déficit de atenção, provocado nos dois grupos por distúrbios do sono, mais especificamente por apnéias, que se apresentaram comuns a ambos os grupos. Apesar da diferença quanto à etiologia (tabelas 5 e 6), tanto a apnéia central dos indivíduos-casos quanto a apnéia obstrutiva dos controles podem provocar hipoxemia (tabela 7). A hipoxemia, como consequência das apnéias, é considerada uma das principais causas de baixo desempenho cognitivo (Urschitz et al, 2005). A hipoxemia crônica e intermitente pode provocar este baixo desempenho ao gerar transtorno a uma das funções cognitivas como a atenção. Além do prejuízo à atenção, podem ocorrer, associadamente, hiperatividade e transtornos de julgamento, de reconhecimento e de percepção, que podem provocar, quando presentes, danos às aquisições do conhecimento necessárias ao desenvolvimento escolar (O'Brien et al, 2003; Bass et al, 2004), independentemente da origem da hipoxemia.

O baixo desempenho cognitivo exemplificado pelo déficit de atenção pode ocorrer quando o lobo frontal e o sistema nigroestriatal são afetados. Estas regiões encefálicas podem

ser afetadas por etiologia diversa, incluindo deficiência de ferro e ou de seu transporte, transtornos hipóxico-isquêmicos, patologias de origem genética e transtornos metabólicos, que estão entre as causas mais frequentes de déficit de atenção na infância (Millichap, 2008). Nos indivíduos-casos e nos controles, as apnéias, como agentes etiológicos de hipoxemia, podem afetar também estas regiões e gerar transtorno de déficit de atenção com ou sem hiperatividade, explicando-se assim a ausência de diferença significativa no déficit de atenção.

A região cortical do lobo frontal é responsável pela manutenção da atenção, pelo estado motivacional, pelo planejamento da ação futura, por respostas comportamentais com participação do sistema nervoso autônomo, por funções executivas relacionados à emoção e contribui para a manutenção da vigília e para a ocorrência de despertares e microdespertares durante o sono (Betancourt-Fursow de Jiménez et al, 2006). A atenção, o processamento não automático da informação, a flexibilidade da cognição, o controle da impulsividade e da estabilidade comportamental dependem de um sistema integrado de neurônios que unem a região frontal, o sistema nigroestriatal, o sistema límbico, a região talâmica à formação reticular. A atenção se desenvolve do nascimento aos primeiros anos de vida (Narbona-García e Sánchez-Carpintero, 1999), evoluindo com o amadurecimento cerebral, mais especificamente da região frontal, para o controle mais direcionado e estável do comportamento. Estudos de neuro-imagem demonstram que crianças com déficit de atenção/hiperatividade apresentam redução da assimetria entre os hemisférios cerebrais, com perda do diferencial no hemisfério cerebral direito em sua região anterior, associado à redução volumétrica da cabeça do núcleo caudado, mais proeminentemente à direita, e dos globos pálidos (Narbona-García e Sánchez-Carpintero, 1999). Houve também registro de redução

volumétrica bilateral da região pré-frontal posterior do *vermis* cerebelar, mais especificamente do lóbulo cerebelar postero-inferior que também está relacionado ao controle da atenção.

Existem evidências científicas atuais (Hill et al 2006; Gozal et al, 2007) que sugerem o comprometimento funcional da região frontal, tais como as alterações do fluxo sanguíneo cerebral, para explicar o baixo desempenho cognitivo associado a déficit de atenção. Estas alterações no fluxo sanguíneo cerebral poderiam estar relacionadas à hipóxia crônica e ou intermitente, que têm sido sugeridas como possíveis evidências de comprometimento do aporte de oxigênio a regiões cerebrais por aumento da velocidade do fluxo sanguíneo, provocando possivelmente o comprometimento funcional de regiões corticais como a pré-frontal e gerando transtornos cognitivos.

Estudos de imagem são outra fonte de evidência científica que sugerem a possibilidade de lesão neuronal em indivíduos com apnéias e hipoxemia. Estes estudos evidenciam que a região frontal, preponderantemente no hemisfério cerebral direito, a região hipocampal e o cerebelo estariam mais suscetíveis a lesão neuronal por hipoxemia do que outras regiões do encéfalo (Halbower et al, 2006; Cross et al, 2008). Estes estudos sugerem que tais regiões do sistema nervoso central, quando afetadas pela hipoxemia, podem promover transtornos intelectuais e cognitivos (preponderando os transtornos vinculados às funções mentais executivas) que podem ser definitivos, modificando a trajetória do processo de aprendizagem nos indivíduos (Halbower et al, 2006; Henriques Filho e Pratesi, 2009). As lesões neuronais provocadas por hipoxemia noturna provavelmente estariam vinculadas a aumento da atividade inflamatória, de acordo com relatos de Kheirandish-Gozal et al (2006) e de Gozal et al (2007, 2008).

As lesões neuronais provocadas por hipoxemia noturna secundária a apnéias podem ser localizadas por meio de metabolismo neuronal anormal no hipocampo e no córtex frontal. Estas lesões neuronais podem ocasionar, além dos déficits cognitivos, alterações do quociente intelectual e das funções mentais executivas superiores (Halbower et al, 2006; Tonon et al, 2007; Gregory et al, 2009). O comprometimento funcional do córtex frontal pode provocar baixo desempenho das funções mentais executivas superiores por falta de inibição comportamental, que é essencial para o desenvolvimento de outras funções mentais, como memória verbal e não-verbal, auto-regulação do afeto, motivação e reconstituição (Narbona-García e Sánchez-Carpintero, 1999).

5.11 Análise da repercussão de PLMS na atenção

Registramos em nossa pesquisa que os movimentos periódicos dos membros relacionaram-se aos eventos respiratórios anormais, exceto em uma paciente com CMII que apresentou elevação de grau moderado de seus índices. Este fato provavelmente está relacionado a danos no nível medular espinhal, secundários a comprometimento de neurônios proprioespinais envolvidos na mielomeningocele, de acordo com os achados de Nogués et al (2000) que relacionam estas alterações às anomalias medulares espinhais. Registramos também nesta paciente déficit de atenção, o que demonstrou a capacidade dos distúrbios do sono em provocar transtornos cognitivos.

5.12 Considerações finais

A partir de dados da literatura científica revista por nós nesta tese, das informações colhidas em nossa pesquisa, dos resultados apresentados após avaliação da amostra selecionada para estudo e da análise estatística apresentada, verificamos que os distúrbios do sono constituem importante causa de transtorno do aprendizado. Os indivíduos referenciados com este transtorno apresentam redução de sua capacidade de adaptação a situações de exigências ambientais que requerem modificação de sua conduta para aceitar novas propostas e realizar transformações inéditas por incorporação e elaboração de novos conhecimentos. Estes indivíduos têm sua capacidade crítica reduzida por baixo desempenho cognitivo. Os distúrbios do sono podem reduzir a capacidade de captação dos estímulos do ambiente e sua conseqüente transformação em conhecimento, por afetarem o desempenho cognitivo, incluindo-se os processos mentais que necessitam da atenção.

A estrutura do aprendizado, caracterizada pelo fluxo de informações cerebrais necessárias à consolidação e ou modificação do conhecimento adquirido, importantes para a construção autobiográfica do indivíduo, sofre prejuízo. O indivíduo social, capaz de interagir com o ambiente e dele extrair o conhecimento necessário para o desenvolvimento de sua independência, também sofre com os distúrbios do sono que interferem em seus processos mentais cognitivos. Entretanto, para os indivíduos com CMII, que possuem vários processos mentais prejudicados pela malformação de seu sistema nervoso, apresenta-se alguma chance de inclusão social, por preservação de aspectos cognitivos que lhes dão a oportunidade do aprendizado. Por isso, é necessária sua proteção contra qualquer dano ou prejuízo adicional a esses processos cognitivos que os distúrbios do sono podem provocar.

Sabendo-se, pois, que existe a possibilidade de tratamento dos distúrbios do sono, e a conseqüente recuperação dos processos mentais necessários ao aprendizado, justifica-se a divulgação e valorização dos estudos do sono como meio diagnóstico de transtornos que podem prejudicar a inclusão social de indivíduos em desenvolvimento. Estes indivíduos estão representados, em nosso estudo, por crianças e adolescentes, e, sobretudo, por pacientes com CMII, os quais, até o momento da conclusão de nossas pesquisas, tinham seu baixo desempenho cognitivo exclusivamente associado à malformação de seu sistema nervoso. Se os indivíduos com CMII têm alguma oportunidade de crescimento pessoal, para que sua independência sócio-econômica seja possível, é dever da sociedade proporcionar a esta população meios para sua inclusão e ascensão social.

Em nossa pesquisa, evidenciamos indícios científicos que sugerem a participação dos distúrbios do sono como uma das barreiras à independência destes indivíduos. Estudos prospectivos controlados de indivíduos com CMII se fazem necessários para confirmar as conclusões obtidas em nossa pesquisa de que os distúrbios do sono são fatores adicionais ao baixo desempenho cognitivo desta população. No entanto, baseando-nos em dados de literatura científica e nos resultados alcançados em nosso trabalho, podemos sugerir a valorização do estudo do sono como uma ferramenta importante para o acompanhamento e tratamento de indivíduos com CMII.

5.13 Limitações do Estudo

Na avaliação de nosso trabalho, reconhecemos como fatores de limitação de nossa pesquisa o fato de que o pareamento de dados físicos e cognitivos se torna difícil entre indivíduos com CMII e indivíduos sem esta malformação. Os indivíduos com CMII apresentam tendência às seguintes condições físicas, quando comparados com indivíduos normais: menor estatura, menor massa muscular, menor circunferência do pescoço (CP) e, por conseguinte, menor índice de massa corporal (IMC). Estas diferenças poderiam, teoricamente, influenciar na possibilidade de desenvolvimento de transtornos respiratórios do sono, mais especificamente na probabilidade de ocorrência de eventos respiratórios obstrutivos, porém, nos indivíduos-controles, ditos normais, as condições físicas não impuseram, em nossa pesquisa, fator de risco adicional à presença de distúrbios respiratórios obstrutivos em sono, porque o IMC e a CP dos indivíduos que foram selecionados estavam dentro dos limites normais para a faixa etária. Realizar outro estudo, pareando-se a amostra selecionada por IMC e CP, nas condições propostas por nós em que indivíduos com CMII foram comparados a indivíduos normais, torna-se praticamente inviável. Isso porque o IMC e a CP, que deveriam ser pareados entre o grupo de controles (NCMII) e o grupo de casos (CMII), tenderiam à anormalidade, tanto para a obesidade em indivíduos com CMII, quanto para a magreza patológica em indivíduos-controles, ditos normais.

Utilizar somente IMC como critério para diagnosticar obesidade em crianças também se configura como uma limitação, porque há outros índices de adiposidade que, somados ao IMC, devem privilegiar o diagnóstico para obesidade.

Outra limitação do estudo foi a não utilização de balão intra-esofágico para analisar os distúrbios respiratórios em sono. O uso deste dispositivo aumenta a possibilidade de evidenciar e identificar o tipo de distúrbio respiratório em sono que ocorre nos indivíduos sob avaliação.

6 CONCLUSÃO

A presença isolada da malformação cerebral entre os pacientes com Chiari tipo II não foi relacionada nesta avaliação como fator de risco para déficit de atenção. Em nossa pesquisa, constatamos que os distúrbios do sono, quando presentes nestes pacientes, assim como nos pacientes sem a malformação de Chiari tipo II, podem ser os responsáveis pelo déficit de atenção. Estes achados enfatizam a necessidade de se ampliar a avaliação clínica e melhorar o acompanhamento da inserção social de pacientes com a malformação de Chiari tipo II, não atribuindo à malformação, como lugar comum, os transtornos cognitivos que, por ventura, estejam presentes nestes indivíduos, dada a maior frequência de distúrbios do sono na população referenciada.

Não há, até o momento, relatos de análise específica da repercussão de distúrbios do sono no aprendizado de indivíduos com CMII. Este fato nos faz acreditar na importância do presente estudo, uma vez que as pesquisas realizadas permitem identificar distúrbios do sono, sua repercussão na atenção e relacioná-los ou não às malformações cerebrais.

7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Abad VC, Guilleminault C. Review of rapid eye movement behavior sleep disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2004;4:157-63.

Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51(4):285-93.

American Academy of Pediatrics. Task force on prolonged apnea. *Pediatrics* 1978;61(4):651-2.

American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association; 1997.

American Thoracic Society. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1989;39:559-68.

Anstey C. A new model for the oxyhaemoglobin dissociation curve. *Anaesth Intensive Care* 2003;31(4):376-87.

Axelsson J, Kecklund G, Akerstedt T, Donofrio P, Lekander M, Ingre M. Sleepiness and performance in response to repeated sleep restriction and subsequent recovery during semi-laboratory conditions. *Chronobiol Int* 2008;25(2):297-308.

Azimullah PC, Smit LM, Rietveld-Knol E, Valk J. Malformations of the spinal cord in 53 patients with spina bifida studied by magnetic resonance imaging. *Childs Nerv Syst* 1991;7(2):63-6.

Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med* 2007;3(5):519-28.

Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000;54(8):1609-16.

Bass JL, Corwin M, Gozal D, Moore C, Nishida H, Parker S et al. The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: A review of the evidence. *Pediatrics* 2004;114:805-16.

Beasley R, McNaughton A, Robinson G. New look at the oxyhaemoglobin dissociation curve. *Lancet* 2006;367(9517):1124-6.

Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, Thomas ML, Sing HC, Redmond DP et al. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res* 2003;12(1):1-12.

Bell LM, Byrne S, Thompson A, Ratnam N, Blair E, Bulsara M et al. Increasing body mass index z-score is continuously associated with complications of overweight in children, even in the healthy weight range. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):517-22.

Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW. Regulation of respiration. *N Engl J Med* 1977;297:92-7.

Berry DT, Webb WB, Block AJ. Sleep apnea syndrome. A critical review of the apnea index as a diagnostic criterion. *Chest* 1984;86(4):529-31.

Bestué-Cardiel M, Sanmartí F, Artigas J. Movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño en la infancia. *Rev Neurol* 2002;34(3):244-8.

Betancourt-Fursow de Jiménez Y M, Jiménez-Léon J C, Jiménez-Betancourt C S. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disorders. *Rev Neurol* 2006;42 Suppl 2:S37-51.

Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130(Pt 11):2770-88.

Bokkala S, Napalinga K, Pinninti N, Carvalho KS, Valencia I, Legido A et al. Correlates of periodic limb movements of sleep in the pediatric population. *Pediatr Neurol* 2008;39(1):33-9.

Bokinsky GE, Hudson LD, Weil JV. Impaired peripheral chemosensitivity and acute respiratory failure in Arnold-Chiari malformation and syringomyelia. *N Engl J Med* 1973;288(18):947-8.

Bol KA, Collins JS, Kirby RS. National Birth Defects Prevention Network. Survival of infants with neural tube defects in the presence of folic acid fortification. *Pediatrics* 2006;117(3):803-13.

Bolender Y, Deblock L, Theuveny T, Bolender CJ, Turlot JC. [Comparison of the cephalometric analyses of Bjørk, Ricketts and Sassouni with the measurements of MacNamara and Wits]. *Rev Orthop Dento Faciale* 1986;20(2):251-71.

Bonnet M, Carley D, Carskadon M, Easton P, Guilleminault C, Harper R et al. EEG Arousals: Scoring rules and examples. A preliminary report from the sleep disorders. Atlas Task Force of the American sleep disorders association. *Sleep* 1992;15(2):173-84.

Botelho RV, Bittencourt LRA, Rotta JM, Tufik S. A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with craniovertebral junction malformation. *J Neurosurg* 2003;99:1004-9.

Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. Adult Chiari, malformation and sleep apnoea. *Neurosurg Rev* 2005;28(3):169-76.

Brito GNO, Pereira CCS, Santos-Morales TR. Behavioral and neuropsychological, correlates of hyperactivity and inattention in Brazilian school children. *Dev Med Child Neurol* 1999;4:732-9.

Brito GNO. Escala de Avaliação do Comportamento Infantil para o Professor: EACI-P 1.ed. Rio de Janeiro: Entreletras; 1999.

Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoid. *Pediatr Clin North Am* 1989;36:1551-69.

Bucher SF, Trenkwalder C, Oertel WH. Reflex studies and MRI in the restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1996;94(2):145-50

Bullock R, Todd NV, Easton J, Hadley D. Isolated central respiratory failure due to syringomyelia and Arnold-Chiari malformation. *BMJ* 1988;297:1448-9.

Burns JW, Consens FB, Little RJ, Angel KJ, Gilman S, Chervin RD. EMG variance during polysomnography as an assessment for REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2007;30(12):1771-8.

Busby KA, Mercier L, Pivik RT. Ontogenetic variations in auditory arousal threshold during sleep. *Psychophysiology* 1994;31(2):182-8.

Cabral P. Attention deficit disorders: are we barking up the wrong tree? *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10(2):66-77.

Caffarel J, Gibson GJ, Harrison JP, Griffiths CJ, Drinnan MJ. Comparison of manual sleep staging with automated neural network-based analysis in clinical practice. *Med Biol Eng Comput* 2006;44(1-2):105-10.

Cai C, Oakes WJ. Hindbrain herniation syndromes: The Chiari malformations (I and II). *Sem Pediatr Neurol* 1997;4:179-91.

Candito M, Rivet R, Herbeth B, Boisson C, Rudigoz RC, Luton D et al. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case-control study. *Am J Med Genet A* 2008;146A(9):1128-33.

Carmel PW, Markesbery WR. Early description of the Arnold-Chiari malformation. The contribution of John Cleland. *Neurosurgery* 1972;37:543-7.

Carskadon M, Rechtschaffen A. Monitoring and Staging Human Sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. Third edition. Philadelphia: editors Elsevier Saunders Company; 2005. p. 1358-77.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of neural tube defects and folic acid knowledge and consumption. Puerto Rico, 1996-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(1):10-3.

Chervin RD, Guilleminault C. Assessment of sleepiness in clinical practice. *Nat Med* 1995;1(12):1252-3.

Chervin RD, Ruzicka DL, Archbold KH, Dillon JE. Snoring predicts hyperactivity four years later. *Sleep* 2005;28(7):885-90.

Chng SY, Goh DY, Wang XS, Tan TN, Ong NB. Snoring and atopic disease: a strong association. *Pediatr Pulmonol* 2004;38(3):210-6.

Cid-Pellitero del E, Garzón M. El sistema de neurotransmisión hipocretinérgico/orexinérgico en la regulación de los estados de vigilia y sueño. *Rev Neurol* 2007;45(8):482-90.

Cocolina J, Galván M, Medrano P, Cáceres A, Eiras J, López-Pisón J. Episodes of unilateral sympathetic hyperfunction, changes in consciousness status and respiratory dysfunction in a girl with type II Chiari malformation. *Rev Neurol* 2000;31(8):745-8.

Consens FB, Chervin RD, Koeppe RA, Little R, Liu S, Junck L et al. Validation of a polysomnographic score for REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2005;28(8):993-7.

Crabtree VM, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. Periodic limb movement disorder of sleep in children. *J Sleep Res* 2003;12(1):73-81.

Cross RL, Kumar R, Macey PM, Doering LV, Alger JR, Yan-Go FL, Harper RM. Neural alterations and depressive symptoms in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 2008;31(8):1103-9.

Crowell DH, Brooks LJ, Corwin M, Davidson-Ward S, Hunt CE, Kapuniai LE et al. CHIME Study Group. Ontogeny of arousal. *J Clin Neurophysiol* 2004;21(4):290-300.

Da Silva JA. Basilar impression and Arnold-Chiari malformation surgical findings in 209 cases. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1992;35(6):189-95.

Date Y, Ueta Y, Yamashita H, Yamaguchi H, Matsukura S, Kangawa K et al. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:748-53.

Dauvilliers Y, Stal V, Abril B, Coubes P, Bobin S, Touchon J et al. Chiari malformation and sleep related breathing disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(12):1344-8.

Da Veiga GV, Dias PC, dos Anjos LA. A comparison of distribution curves of body mass index from Brazil and the United States for assessing overweight and obesity in Brazilian adolescents. *Rev Panam Salud Publica* 2001;10(2):79-85.

Davidovitch M, Manning-Courtney P, Hartmann LA, Watson J, Lutkenhoff M, Oppenheimer S. The prevalence of attentional problems and the effect of methylphenidate in children with myelomeningocele. *Pediatr Rehabil* 1999;3(1):29-35.

Décary A, Rouleau I, Montplaisir J. Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: A proposed neuropsychological test battery. *Sleep* 2000;23(3):1-13.

Demarco GJ, Baghdoyan HA, Lydic R. Carbachol in the pontine reticular formation of C57BL/6J mouse decreases acetylcholine release in prefrontal cortex. *Neuroscience* 2004;123(1):17-29.

De Wit OA, den Dunnen WF, Sollie KM, Muñoz RI, Meiners LC, Brouwer OF et al. Pathogenesis of cerebral malformations in human fetuses with meningomyelocele. *Cerebrospinal Fluid Res* 2008;5:4.

Dise JE, Lohr ME. Examination of deficits in conceptual reasoning abilities associated with spina bifida. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77(3):247-51.

Dos Anjos LA, da Veiga GV, de Castro IRR. [Distribution of body mass indices of a Brazilian population under 25 years of age]. *Rev Panam Salud Publica* 1998;3(3):164-73.

Drake C, Nickel C, Burduvali E, Roth T, Jefferson C, Pietro B. The pediatric daytime sleepiness scale (PDSS): sleep habits and school outcomes in middle-school children. *Sleep* 2003;26:455-8.

Dyste GN, Menezes AH. Presentation and management of pediatric: Chiari malformation without myelodysplasia. *Neurosurgery* 1988;23(5):589-97.

Edinger JD, Means MK, Carney CE, Krystal AD. Psychomotor performance deficits and their relation to prior nights' sleep among individuals with primary insomnia. *Sleep* 2008;31(5):599-607.

Epi Info™ Version 3.5.1.2000.

Esteves AM, Pedrazzoli M, Bagnato M, Moreira F, de Mello MT, Tufik S. Two pedigrees with restless legs syndrome in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2008;41(2):106-9.

Ferri R, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Vandi S, Montagna P et al. A quantitative statistical analysis of the submental muscle EMG amplitude during sleep in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res* 2008;17:89-100.

Fischer FM, Nagai R, Teixeira LR. Explaining sleep duration in adolescents: the impact of socio-demographic and lifestyle factors and working status. *Chronobiol Int* 2008;25(2):359-72.

Franc J, Doyon D, Rabia H. Jonction crano-rachidienne. In: Doyon D, Cabanis EA, Zizen-Iba MT, Jeantet ML, Frija J, Pariente D, Peretti II, éditeurs. *Imagerie par résonance magnétique*. 2ème éd. Paris, Milan, Barcelone: Masson; 1994. p. 334-46. (Collection Abrégés de Médecine)

Franco P, Verheulpen D, Valente F, Kelmanson I, de Broca A, Scaillet S et al. Autonomic responses to sighs in healthy infants and in victims of sudden infant death. *Sleep Med* 2003;4(6):569-77.

Franco P, Seret N, Van Hees JN, Scaillet S, Vermeulen F, Groswasser J et al. Decreased arousals among healthy infants after short-term sleep deprivation. *Pediatrics* 2004;114(2):e192-7.

Fuentes-Pradera MA, Botebol G, Sánchez-Armengol A, Carmona C, García-Fernández A, Castillo-Gómez J et al. Effect of snoring and obstructive respiratory events on sleep architecture in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(7):649-54.

Fuentes-Pradera MA, Sánchez-Armengol Á, Capote-Gil F, Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Polo J et al. Effects of sex on sleep-disordered breathing in adolescents. *Eur Respir J* 2004;23:250-54.

Gagnon JF, Fantini ML, Bédard MA, Petit D, Carrier J, Rompré S et al. Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. *Neurology* 2004;62:401-6.

Gilbert JN, Jones KL, Rorke LB, Chernoff GF, James HE. Central nervous system anomalies associated with meningomyelocele, hydrocephalus, and the Arnold-Chiari malformation: Reappraisal of theories regarding the pathogenesis of posterior neural tube closure defects. *Neurosurgery* 1986;18(5):559-64.

Gillin JC, Rapaport M, Erman MK, Winokur A, Albala BJ. A comparison of nefazodone and fluoxetine on mood and on objective, subjective, and clinician-rated measures of sleep in depressed patients: a double-blind, 8-week clinical trial. *J Clin Psychiatry* 1997;58(5):185-92.

Gislason T, Benediktsdóttir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest* 1995;107(4):963-6.

Goh DY, Galster P, Marcus CL. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):682-6.

Gordon JM. Etiologic Classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121:e358-e65.

Gozal D, Arens R, Omlin KJ, Jacobs RA, Keens TG. Peripheral chemoreceptor function in children with myelomeningocele and Arnold-Chiari malformation type 2. *Chest* 1995;108:425-31.

Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, Witcher LA, Kheirandish-Gozal L. C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(2):188-93.

Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(10):1142-9.

Greenspan A. Spine. In: Greenspan A, editor. *Orthopedic radiology: a practical approach*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2000. p. 331-92.

Gregory AM, Caspi A, Moffitt TE, Poulton R. Sleep problems in childhood predict neuropsychological functioning in adolescence. *Pediatrics* 2009;123(4):1171-6.

Guardiola A, Fuchs FD, Rotta NT. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorders in students: Comparison between DSM-IV and neuropsychological criteria. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58(2-B):401-7.

Guerra FAR, Llerena Jr JC, da Gama SGN, da Cunha CB, Theme Filha MM. Confiabilidade das informações das declarações de nascido vivo com registro de defeitos congênitos no Município do Rio de Janeiro, Brasil, 2004. *Cad Saude Publica* 2008;24(2):1-14.

Guglielmino A, Sorbello M, Fazzio S, Zingale SF, Bucolo GE, Pittalà G et al. Continuous intrathecal baclofen administration by a fully implantable electronic pump for severe spasticity treatment: our experience. *Minerva Anestesiol* 2006;72(10):807-20.

Guilleminault C, Peraita R, Souquet M, Dement WC. Apneas during sleep in infants: possible relationship with sudden infant death syndrome. *Science* 1975;190(4215):677-9.

Guilleminault C, Lee JH, Chan A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(8):775-85.

Guyenet PG, Mulkey DK, Stornetta RL, Bayliss DA. Regulation of ventral surface chemoreceptors by the central respiratory pattern generator. *J Neurosci* 2005;25(39):8938-47.

Guyenet PG. The 2008 Carl Ludwig lecture: Retrotrapezoid nucleus, CO₂ homeostasis and breathing automaticity. *J Appl Physiol* 2008;105(2):404-16.

Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004905.

Hairston IS, Peyron C, Denning DP, Ruby NF, Flores J, Sapolsky RM et al. Sleep deprivation effects on growth factor expression in neonatal rats: a potential role for BDNF in the mediation of delta power. *J Neurophysiol* 2004;91(4):1586-95.

Halbower AC, Degaonkar M, Barker PB, Earley CJ, Marcus CL, Smith PL et al. Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury. *PLoS Med* 2006;3(8):1391-402.

Hendricks JC, Morrison AR, Mann GL. Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Research* 1982;239:81-105.

Hening W. The clinical neurophysiology of the restless legs syndrome and periodic limb movements. Part I: diagnosis, assessment and characterization. *Clin Neurophysiol* 2004;115(9):1965-74.

Henriques Filho PS, Pratesi R. Abnormalities in auditory evoked potentials of 75 patients with Arnold-Chiari malformations type I and II. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(3A):619-23.

Henriques Filho PS, Pratesi R. Sleep apnea and REM behavior disorder in patients with Chiari Malformations. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(2B):344-9.

Henriques Filho PS, Pratesi R. Sleep disorder: a possible cause of attention deficit in children and adolescents with Chiari malformation type II. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(1):29-34.

Hill CM, Hogan AM, Onugha N, Harrison D, Cooper S, McGrigor VJ et al. Increased cerebral blood flow velocity in children with mild sleep-disordered breathing: a possible association with abnormal neuropsychological function. *Pediatrics* 2006;118(4):e1100-8.

Hiscock H, Canterford L, Ukoumunne OC, Wake M. Adverse associations of sleep problems in Australian preschoolers: national population study. *Pediatrics* 2007;119(1):86-93.

Hobson JA, Maccarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science* 1975;189:55-9.

Hol FA, Geurds MP, Chatkupt S, Shugart YY, Balling R, Schrandt-Stumpel CT et al. PAX genes and human neural tube defects: an amino acid substitution in PAX1 in a patient with spina bifida. *J Med Genet* 1996;33(8):655-60.

Holinger PC, Holinger LD, Reichert TJ, Holinger PH. Respiratory obstruction and apnea in infants with bilateral abductor vocal cord paralysis, meningomyelocele, hydrocephalus, and Arnold-Chiari malformation. *J Pediatr* 1978;92(3):368-73.

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. The American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL. *AASM Manual for Scoring Sleep*; 2007. p. 3-59.

Iranzo A. The importance of sleep medicine consultation for diagnosis of REM sleep behavior disorder in most patients with Parkinson's disease. *Sleep Med* 2002;3(6):537-8.

Issa FG, Porostocky S. Effect of sleep on changes in breathing pattern accompanying sigh breaths. *Respir Physiol* 1993;93(2):175-87.

Jacinto-Rego SA, Bruch VL, Boscatto A, Silva JB, Ferreira-Costa F, Nodari-Junior RJ et al. [The relationship between the human development index and nutritional variables in Brazilian children]. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2008;10(1):62-70.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540-5.

Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993;103(1):30-6.

Joó JG, Beke A, Papp Z, Csaba A, Rab A, Papp C. Risk of recurrence in major central nervous system malformations between 1976 and 2005. *Prenat Diagn* 2007;27(11):1028-32.

Kaplan Y, Oksuz E. Association between restless legs syndrome and Chiari type 1 malformation. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110(4):408-10.

Kapoor R, Agrawal S. Myelomeningocele: An update. *Indian J Urol* 2007;23:181-6.

Kelly DH, Shannon DC. Periodic breathing in infants with near-miss sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1979 Mar;63(3):355-60.

Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Tauman R, Gozal D. Plasma C-reactive protein in nonobese children with obstructive sleep apnea before and after adenotonsillectomy. *J Clin Sleep Med* 2006;2(3):301-4.

Kibar Z, Torban E, McDearmid JR, Reynolds A, Berghout J, Mathieu M et al. Mutations in VANGL1 associated with neural-tube defects. *N Engl J Med* 2007;356(14):1432-7.

Kimura K, Tachibana N, Aso T, Kimura J, Shibasaki H. Subclinical REM sleep behavior disorder in a patient with corticobasal degeneration. *Sleep* 1997;20(10):891-4.

Kirk VG, Morielli A, Gozal D, Marcus CL, Waters KA, D'Andrea LA et al. Treatment of sleep-disordered breathing in children with myelomeningocele. *Pediatr Pulmonol* 2000;30(6):445-52.

Kirk VG, Bohn S. Periodic limb movements in children: prevalence in a referred population. *Sleep* 2004;27(2):313-5.

Klassen AF, Miller A, Fine S. Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004;114(5):541-7.

Koehler PJ. Historical vignette. Chiari's description of cerebellar ectopy (1891), with a summary of Cleland's and Arnold's contributions and some early observations on neural-tube defects. *J Neurosurg* 1991;75:823-6.

Koehler J, Schwartz M, Boor R, Hölker C, Hopt HC, Voth D, Urban PP, Ermert A. Assessment of brainstem function in Chiari II malformation utilizing brainstem auditory evoked potentials BAEP, blink reflex and masseter reflex. *Brain Dev* 2000;22:417-20.

Krieger J. Respiratory physiology: breathing in normal subjects. In: Kryeger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p. 229-41.

Krieger J. Respiratory physiology: breathing in normal subjects. In: Kryeger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2005. p. 232-44.

Kurnatowski P, Putyński L, Lapienis M, Kowalska B. Neurocognitive abilities in children with adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(3):419-24.

La Marca F, Herman M, Grant JA, McLone DG. Presentation and management of hydromyelia in children with Chiari type-II malformation. *Pediatr Neurosurg* 1997;26(2):57-67.

Lai YY, Siegel MJ. Medullary regions mediating atonia. *Neuroscience* 1988;8(12):4790-6.

Lam YY, Chan EY, Ng DK, Chan CH, Cheung JM, Leung SY et al. The correlation among obesity, apnea-hypopnea index and tonsil size in children. *Chest* 2006;130(6):1751-6.

Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 1992;42:1371-4.

Lazarini A, Walters AS, Hickey K, Coccagna G, Lugaresi E, Ehrenberg BL et al. Studies of penetrance and anticipation in five autosomal-dominant restless legs syndrome pedigrees. *Mov Disord* 1999;14(1):111-6.

Lijowska AS, Reed NW, Chiodini BA, Thach BT. Sequential arousal and airway-defensive behavior of infants in asphyxial sleep environments. *J Appl Physiol* 1997;83(1):219-28.

Lindquist B, Persson EK, Uvebrant P, Carlsson G. Learning, memory and executive functions in children with hydrocephalus. *Acta Paediatr* 2008; 97(5):596-601.

Lohmann-Hedrich K, Neumann A, Kleensang A, Lohnau T, Muhle H, Djarmati A et al. Evidence for linkage of restless legs syndrome to chromosome 9p: are there two distinct loci? *Neurology* 2008;70(9):686-94.

López-Pisón J, Cabrerizo de Diago R, Ramírez Gómara A, Cuadrado Martín M, Boldova Aguar C, Melendo Gimeno J. [Chiari type II malformation with brain stem paroxysmic dysfunction. What can we do?]. *An Pediatr (Barc)* 2003;58(4):381-4.

Lui M, Tannock R. Working memory and behaviour in a community sample children. *Behav Brain Funct* 2007;3(1):12.

Lydic R, Douglas CL, Baghdoyan HA. Microinjection of neostigmine into the pontine reticular formation of C57BL/6J mouse enhances rapid eyes movement sleep and depresses breathing. *Sleep* 2002;25(8):1-7.

Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep without atonia – from cats to humans. *Arch Ital Biol* 2004;142:469-78.

Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Fantini ML, Plazzi G, Ferini-Strambi L. Time structure analysis of leg movements during sleep in REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2007;30(12):1779-85.

Manning SM, Jennings R, Madsen JR. Pathophysiology, prevention, and potential treatment of neural tube defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6(1):6-14.

Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1235-9.

Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:16-30.

Martínez-Mena JM, Pastor J. A study of polyneuropathy in patients with periodic legs movements of sleep. *Rev Neurol* 1998;27(159):745-9.

Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(4):377-84.

Martinussen R, Tannock R. Working memory impairments in children with attention-deficit hyperactivity disorder with and without comorbid language learning disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;28(7):1073-94.

Massicotte-Marquez J, Décary A, Gagnon JF, Vendette M, Mathieu A, Postuma RB et al. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2008;70(15):1250-7.

Mathis J, Hess CW, Bassetti C. Isolated mediotegmental lesion causing narcolepsy and rapid eye movement sleep behaviour disorder: a case evidencing a common pathway in narcolepsy and rapid eye movement sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(4):427-9.

Matsumoto E, Tanaka E, Tabe H, Wakisaka N, Nakata Y, Ueda H et al. Sleep architecture and the apnoea-hypopnoea index in children with obstructive-sleep apnoea syndrome. *J Oral Rehabil* 2007;34(2):112-20.

Mayer G, Kesper K, Ploch T, Canisius S, Penzel T, Oertel W et al. Quantification of tonic and phasic muscle activity in REM sleep behavior disorder. *J Clin Neurophysiol* 2008;25(1):48-55.

McNamara F, Wulbrand H, Thach BT. Characteristics of the infant arousal response. *J Appl Physiol* 1998;85(6):2314-21.

Meltzer LJ, Mindell JA. Sleep and sleep disorders in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29(4):1059-76.

Milerad J, Lagercrantz H, Johnson P. Obstructive sleep apnea in Arnold-Chiari malformation treated with acetazolamide. *Acta Paediatr* 1992;81(8):609-12.

Miller E, Widjaja E, Blaser S, Dennis M, Raybaud C. The old and the new: supratentorial MR findings in Chiari II malformation. *Childs Nerv Syst* 2008;24(5):563-75.

Millichap J G. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121:e358-e65.

Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, Burke H, Sutton M, Brody LC et al. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic Acid fortification. *Pediatrics* 2009;123(3):917-23

Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing: Role of upper airway dimensions. *Chest* 2001;120:1442-47.

Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Gulliver TE, Gozal D. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. *Pediatrics* 2006;117(3):741-53.

Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Clin Neurophysiol* 1949;1(4):455-73.

Muhle H, Neumann A, Lohmann-Hedrich K, Lohnau T, Lu Y, Winkler S et al. Childhood-onset restless legs syndrome: Clinical and genetic features of 22 families. *Mov Disord* 2008;23(8):1113-21.

Mulas F, Morant A. [Children at risk for learning disorders]. *Rev Neurol* 1999;28 Suppl 2:S76-80.

Mulkey DK, Rosin DL, West G, Takakura AC, Moreira TS, Bayliss DA et al. Serotonergic neurons activate chemosensitive retrotrapezoid nucleus neurons by a pH-independent mechanism. *J Neurosci* 2007;27(51):14128-38.

Narbona-García J, Sánchez-Carpintero R. Neurobiology of Attention Deficit-Hyperactivity disorder. *Rev Neurol* 1999;Suppl 2:S160-4.

Neisser U. Cognition as integration. *Science* 1978;199(4325):169-70.

Netick A, Orem J, Dement W. Neuronal activity specific to REM and its relationship to breathing. *Brain Research* 1977;120:197-207.

Nevsimalova S, Prihodova I, Kemlink D, Lin L, Mignot E. REM behavior disorder (RBD) can be one of the first symptoms of childhood narcolepsy. *Sleep Med* 2007;8(7-8):784-6.

Nishimura T, Mori K, Uchida Y, Ohira T, Tamura K. Brain stem auditory-evoked potentials in meningomyelocele: Natural history of Chiari II malformations. *Childs Nerv Syst* 1991;7:316-26.

Nishimura T, Mori K. Somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation in meningomyelocele: what is occurring in the hindbrain and its connections during growth? *Childs Nerv Syst* 1996;12:13-26.

Nixon GM, Thompson JM, Han DY, Becroft DM, Clark PM, Robinson E et al. Short sleep duration in middle childhood: risk factors and consequences. *Sleep* 2008;31(1):71-8.

Nogués M, Cammarota A, Leiguarda R, Rivero A, Pardal A, Encabo H. Periodic limb movements in syringomyelia and syringobulbia. *Mov Disord* 2000;15(1):113-9.

Norrlin S, Strinnholm M, Carlsson M, Dahl M. Factors of significance for mobility in children with myelomeningocele. *Acta Paediatr* 2003;92(2):204-10.

Noronha L de, Medeiros F, Martins VDM, Sampaio GA, Serapião MJ, Kastin G et al. Malformations of the central nervous system: analysis of 157 pediatric autopsies. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58(3b):1-10.

Noya Beiroa E, Lasheras Carbajo MD, Sánchez-Algaba A, Bueno Lozano G, Balboa de Paz F, Campos Castelló J et al. The Arnold-Chiari type-II malformation and apneas. *An Esp Pediatr* 1993;39(3):248-50.

Ogata AJ, Camano L, Brunoni D. Perinatal factors associated with neural tube defects (anencephaly [correction of anancephaly], spina bifida and encephalocele). *Rev Paul Med* 1992;110(4):147-51.

Odin P, Mrowka M, Shing M. Restless legs syndrome. *Eur J Neurol* 2002;9 Suppl 3:S59-67.

Okura K, Lavigne GJ, Huynh N, Manzini C, Phillipini D, Montplaisir JY. Comparison of sleep variables between chronic widespread musculoskeletal pain, insomnia, periodic leg movements syndrome and control subjects in a clinical sleep medicine practice. *Sleep Med* 2008;9(4):352-61.

O'Brien LM, Holbrook CR, Mervis CB, Klaus CJ, Bruner JL, Raffield TJ et al. Sleep and neurobehavioral characteristics of 5 to 7 year-old children with parentally reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2003;111(3):554-63.

O'Brien LM, Mervis LMO, Holbrook CR, Bruner JL, Smith N, Cnally N et al. Neurobehavioral correlates of sleep-disordered breathing in children. *J Sleep Res* 2004;13:165-72.

O'Brien LM, Holbrook CR, Faye Jones V, Gozal D. Ethnic difference in periodic limb movements in children. *Sleep Med* 2007;8(3):240-6.

Osborn AG. Disorders of neural tube closure. In: Osborn AG. *Diagnostic neuroradiology*. USA: Elsevier, 1994. p. 5-36.

Osborn DA, Jeffery HE, Cole M. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD002059.

Pei L, Zhu H, Ren A, Li Z, Hao L, Finnell RH et al. Reduced folate carrier gene is a risk factor for neural tube defects in a Chinese population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73(6):430-3.

Perez-Chada D, Perez-Llorest S, Videla AJ, Cardinali D, Bergna MA, Fernandez-Acquier M et al. Sleep disordered breathing and daytime sleepiness are associated with poor academic performance in teenagers. A study using the pediatric daytime sleepiness scale (PDSS). *Sleep* 2007;30(12):1698-703.

Provini F, Vetrugno R, Meletti S, Plazzi G, Solieri L, Lugaresi E et al. Motor pattern of periodic limb movements during sleep. *Neurology* 2001;57(2):300-4.

Qureshi M, Khalil M, Kwiatkowski K, Alvaro RE. Morphology of Sighs and Their Role in the Control of Breathing in Preterm Infants, Term Infants and Adults. *Neonatology* 2009 Feb 10;96(1):43-9.

Radulovacki M, Pavlovic S, Carley DW. Pontine intertrigeminal region attenuates sleep apneas in rats. *Sleep* 2004;27(3):383-87.

Rauzzino M, Oakes J. Chiari II malformation and syringomyelia. *Neurosurg Clin N Am* 1995;6(2):293-309.

Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology; techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: UCLA Brain Information Service / Brain Information Institute, 1968.

Rickert CH, Grabellus F, Varchmin-Schultheiss K, Stöss H, Paulus W. Sudden unexpected death in young adults with chronic hydrocephalus. *Int J Legal Med* 2001;114(6):331-7.

Riddle R, Morton A, Sampson JD, Vachha B, Adams R. Performance on the NEPSY among children with spina bifida. *Arch Clin Neuropsychol* 2005;20(2):243-8.

Rijsman RM, Stam CJ, de Weerd AW. Abnormal H-reflexes in periodic limb movement disorder; impact on understanding the pathophysiology of the disorder. *Clin Neurophysiol* 2005;116(1):204-10.

Rosano A, Del Bufalo E, Burgio A. Socioeconomic status and risk of congenital malformations. *Epidemiol Prev* 2008;32(1):21-6.

Rossi A, Cama A, Piatelli G, Ravegnani M, Biancheri R, Tortori-Donati P. Spinal dysraphism: MR imaging rationale. *J Neuroradiol* 2004;31(1):3-24.

Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A public health view. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(3):162-70.

Ruge JR, Masciopinto J, Storrs BB, McLone DG. Anatomical progression of the Chiari II malformation. *Childs Nerv Syst* 1992;8:86-91.

Saito Y, Ezure K, Kobayashi M, Ito M, Saito K, Osawa M. A review of functional and structural components of the respiratory center involved in the arousal response. *Sleep Med* 2002;3 Suppl 2:S71-4.

Sallinen M, Holm J, Hirvonen K, Härmä M, Koskelo J, Letonsaari M et al. Recovery of cognitive performance from sleep debt: do a short rest pause and a single recovery night help? *Chronobiol Int* 2008;25(2):279-96.

Sally LDW, Nickerson BG, Hal AVD, Rodriguez AM, Jacobs RA, Keens TG. Absent hypoxic and hypercapnic arousal responses in children with myelomeningocele and apnea. *Pediatrics* 1986;78(1):44-50.

Salomão JF, Bellas AR, Leibinger RD, Barbosa AP, Brandão MA. [Symptomatic Chiari type II malformation]. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56(1):98-106.

Sánchez-Armengol A, Fuentes-Pradera MA, Capote-Gil F, García-Díaz E, Cano-Gómez S, Carmona-Bernal C et al. Sleep-related breathing disorders in adolescents aged 12 to 16 years: clinical and polygraphic findings. *Chest* 2001;119(5):1393-400.

Sanders MH. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In: Kryeger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p. 869-78.

Sarnat HB. Regional ependymal upregulation of vimentin in Chiari II malformation, aqueductal stenosis, and hydromyelia. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7(1):48-60.

Sarter M, Bruno JP. Cortical cholinergic inputs mediating arousal, attentional processing and dreaming: differential afferent regulation of the basal forebrain by telencephalic and brainstem afferents. *Neuroscience* 2000;95(4):933-52.

Sayed AR, Bourne D, Pattinson R, Nixon J, Henderson B. Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82(4):211-6.

Schenck CH, Mahowald MW. Polysomnographic, neurologic, psychiatric, and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): sustained clonazepam efficacy in 89.5% of 57 treated patients. *Cleve Clin J Med* 1990;57:S9 – S23.

Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep parasomnias. *Neurol Clin* 1996;14(4):697-719.

Schulz H. Rethinking sleep analysis. *J Clin Sleep Med* 2008;4(2):99-103.

Severinghaus JW. Invited editorial on widespread sites of brain stem ventilatory chemoreceptors. American Physiological Society; 1993. p.3-4.

Sériès F, Marc I. Nasal pressure recording in the diagnosis of sleep apnoea hypopnoea syndrome. Thorax 1999;54:506-10.

Sforza E, Krieger J, Petiau C. REM sleep behavior disorder: clinical and physiopathological findings. Sleep Medicine Reviews 1997;1(1):57-69.

Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. Neurology 1999;52(4):786-91.

Sheldon S, Jacobsen J. REM-Sleep motor disorder in children. Journal of Child Neurology 1998;13(6):257-60.

Shuman RM. The Chiari malformations: a constellation of anomalies. Semin Pediatr Neurol 1995;2(3):220-6.

Silva RS. Introdução à técnica de Polissonografia. Braz J Epilepsy Clin Neurophysiol 1995;1(1):23-32.

Silveira NP, Moreira ED, Drager LF, Silva GJ, Krieger EM. Effects of sinoaortic denervation on hemodynamic parameters during natural sleep in rats. Sleep 2008;31(3):328-33.

Simakajornboon N, Gozal D, Vlastic V, Mack C, Sharon D, McGinley BM. Periodic limb movements in sleep and iron status in children. Sleep 2003;26(6):735-8.

Sival DA, Verbeek RJ, Brouwer OF, Sollie KM, Bos AF, den Dunnen WF. Spinal hemorrhages are associated with early neonatal motor function loss in human spina bifida aperta. Early Hum Dev 2008;84(7):423-31.

Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 1991;254:726-9.

Smoker WRK. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. *Radiographics* 1994;14:255-77.

SPSS for Windows. Standard version. Release 10.0.1. SPSS Inc.1999.

Stevenson KL. Chiari Type II malformation: past, present, and future. *Neurosurg Focus* 2004;16(2):E5.

Stocker SD, Toney GM. Vagal afferent input alters the discharge of osmotic and ANG II-responsive median preoptic neurons projecting to the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res* 2007;1131(1):118-28.

Sung V, Hiscock H, Sciberras E, Efron D. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(4):336-42.

Tachibana N, Yamanaka K, Kaji R, Nagamine T, Watatani K, Kimura J et al. Sleep bruxism as a manifestation of subclinical rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep* 1994 Sep;17(6):555-8.

Tauman R, Reisner SH, Amitai Y, Wasser J, Nehama H, Sivan Y. Sleep position in Israeli Jewish infants following the “back to sleep” campaign. *Isr Med Assoc J* 2004;6(9):540-5.

Thiébaud M, Le Bigot P, Besson G, Dorval MP, Martin C. [Arnold-Chiari II malformation and basilar impression. Report of one case (a literature review)]. *Ann Readapt Med Phys* 2002;45(3):131-8.

Thirumalai SS, Shubin RA, Robinson R. Rapid eye movement sleep behavior disorder in children with autism. *J Child Neurol* 2002;17(3):173-8.

Tomita T, McLone DG. Acute respiratory arrest. A complication of malformation of the shunt in children with myelomeningocele and Arnold-Chiari malformation. *Am J Dis Child* 1983;137(2):142-4.

Tonon C, Vetrugno R, Lodi R, Gallassi R, Provini F, Iotti S et al. Proton magnetic resonance spectroscopy study of brain metabolism in obstructive sleep apnoea syndrome before and after continuous positive airway pressure treatment. *Sleep* 2007;30(3):305-11.

Tortori-Donati P, Rossi A, Cama A. Spinal dysraphism: a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification. *Neuroradiology* 2000;42(7):471-91.

Tsai PY, Yang TF, Chan RC, Huang PH, Wong TT. Functional investigation in children with spina bifida - measured by the Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI). *Childs Nerv Syst* 2002;18(1-2):48-53.

Turkel S, Pao M. Late consequences of chronic pediatric illness. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30(4):819-35.

Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnography respiratory values in children and adolescents. *Chest* 2004;125:872-8.

Urschitz MS, Either S, Guenther A, Eggebrecht E, Wolff J, Urschitz-Duprat PM et al. Habitual snoring, intermittent hypoxia, and impaired behavior in primary school children. *Pediatrics* 2004;114:1041-8.

Urschitz MS, Wolff J, Sokollik C, Eggebrecht E, Urschitz-Duprat PM, Poets CF. Nocturnal arterial oxygen saturation and academic performance in a community sample of children. *Pediatrics* 2005;119:e204-9.

Urschitz MS, Eitner S, Wolff J, Guenther A, Urschitz-Duprat PM, Schlaud M et al. Risk factors for sleep-related hypoxia in primary school children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(9):805-12.

Vachha B, Adams R. Language differences in young children with myelomeningocele and shunted hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 2003;39(4):184-9.

Vachha B, Adams R. Language sample analysis in children with myelomeningocele and shunted hydrocephalus. *Eur J Pediatr Surg* 2003;13 Suppl 1:S36-7.

Vachha B, Adams R. Influence of family environment on language outcomes in children with myelomeningocele. *Child Care Health Dev* 2005;31(5):589-96.

Vachha B, Adams R. Memory and selective learning in children with spina bifida-myelomeningocele and shunted hydrocephalus: a preliminary study. *Cerebrospinal Fluid Res* 2005;17;2:10.

Vachha B, Adams R. Implications of family environment and language development: comparing typically developing children to those with spina bifida. *Child Care Health Dev* 2009;23.

Van der Heijden KB, Smits MG, Gunning WB. Sleep-related disorders in ADHD: A review. *Clin Pediatr* 2005;44:201-10.

Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Gaal V, De Backer WA, Desager KN. Reference values for sleep-related respiratory variables in asymptomatic European children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(2):159-67.

Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Suys B, Rooman RP, Van Gaal L et al. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child* 2007;92(3):205-8.

Vieira AC, Alvarez MM, de Marins VM, Sichieri R, da Veiga GV. [Accuracy of different body mass index reference values to predict body fat in adolescents]. *Cad Saude Publica* 2006;22(8):1681-90.

Vinck A, Maassen B, Mullaart R, Rotteveel J. Arnold-Chiari II malformation and cognitive functioning in spina bifida. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(9):1083-6.

Vitolo MR, Campagnolo PD, Barros ME, Gama CM, Ancona Lopez F. [Evaluation of two classifications for overweight among Brazilian adolescents]. *Rev Saude Publica* 2007;41(4):653-6.

Volcik KA, Blanton SH, Kruzel MC, Townsend IT, Tyerman GH, Mier RJ et al. Testing for genetic associations with the PAX gene family in a spina bifida population. *Am J Med Genet* 2002;110(3):195-202.

Vollmann J, Winau R. Informed consent in human experimentation before the Nuremberg code. *BMJ* 1996;313(7070):1445-9.

Ward SLD, Nickerson BG, Hal AVD, Rodriguez AM, Jacobs RA, Keens TG. Absent hypoxic and hypercapnic arousal responses in children with myelomeningocele and apnea. *Pediatrics* 1986;78(1):44-50.

Waters KA, Forbes P, Morielle A, Hum C, O'Gorman AM, Vernet O et al. Sleep-disordered breathing in children with myelomeningocele. *J Pediatr* 1998;132(4):672-81.

White DP. Central sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p. 827-39.

Xu Z, Jiaqing A, Yuchuan L, Shen K. A case-control study of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in obese and nonobese chinese children. *Chest* 2008;133(3):684-9.

Yumer MH, Nachev SS, Dzhendov TY, Kalev OK. Chiari type II malformation: a case report and review of literature. *Folia Med (Plovdiv)* 2006;48(1):55-9.

Zorzi G, Conti C, Erba A, Granata T, Angelini L, Nardocci N. Paroxysmal dyskinesias in childhood. *Pediatr Neurol* 2003;28(3):168-72.

Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006;7:175-83.

ANEXOS

Anexo 1

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação



CERTIDÃO

Na reunião do Comitê de Ética em Pesquisa, realizada no Hospital do Aparelho Locomotor SARAH/Brasília, em oito de maio do ano de dois mil e dois, com a presença do Coordenador Aloysio Campos da Paz Júnior, médico, e dos membros do Comitê Lúcia Willadino Braga, psicóloga, Renato Ângelo Saraiva, médico, José Carlos Dias Ferreira, teólogo, Ricardo Karam Kalil, médico, Eliane Valverde Magro Borigato, médica, Elizabeth Queiroz, psicóloga, e Eduardo Biavati, sociólogo, foram apreciados os dados existentes sobre o projeto de dissertação intitulado *Estudo de prevalência de distúrbios respiratórios do sono em pacientes com malformação da base de crânio do tipo Arnold-Chiari*, de Paulo Sérgio Azeredo Henriques Filho, participante do Curso de Mestrado em Neurofisiologia Clínica da Faculdade em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Essa apreciação resultou em análise e aprovação do trabalho.

Brasília-DF, 9 de maio de 2002

Two handwritten signatures in black ink, one on the left and one on the right, both appearing to be cursive and somewhat stylized.

Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2

Setor de Neurofisiologia Clínica do Centro Internacional de Neurociências e Reabilitação SARAH Lago Norte - Brasília – DF

Fone: (61) 3319 1861 – 3 319 1922

Termo de consentimento livre e esclarecido para realização de Polissonografia

Prezado senhor (a)

Vimos, por meio deste documento, solicitar seu consentimento para realizar Polissonografia de noite inteira em seu (a) filho (a). A Polissonografia de noite inteira é um exame que avalia o sono dos indivíduos. O exame é realizado e acompanhado por pessoas treinadas e habilitadas nesta área. Os nomes dos indivíduos submetidos ao exame não são divulgados. O objetivo deste estudo é detectar transtornos no sono de indivíduos com Malformações de Chiari e pesquisar se tais transtornos provocam algum problema durante o aprendizado escolar.

Para a realização do exame, é necessário permanecer no local da avaliação durante toda a noite. A avaliação do sono é feita da seguinte forma: colocam-se eletrodos (uma espécie de fios) sobre o corpo; estes eletrodos não machucam e não provocam danos à saúde; os indivíduos são observados por câmeras cujas imagens não são divulgadas; as imagens só são gravadas se forem úteis para o diagnóstico do distúrbio do sono; o acesso às imagens é

exclusivo do profissional responsável por sua avaliação; a cópia das imagens só será permitida com o consentimento dos indivíduos (ou seus responsáveis) submetidos ao exame; não há ingestão de nenhuma medicação.

A instituição na qual o exame será realizado não remunera os indivíduos para fazerem esta avaliação, porém, os indivíduos que se submetem à Polissonografia recebem, quando necessário, alimentação durante o período em que permanecem na instituição e auxílio para o transporte ao Centro Internacional de Neurociências e Reabilitação SARAH Lago Norte. A realização ou não deste exame não prejudicará o acompanhamento e tratamento do paciente na Rede SARAH, portanto, o paciente, seus pais ou responsáveis, não são obrigados a participar desta pesquisa.

A pesquisa está de acordo com as normas éticas estabelecidas na Declaração de Helsinki (Seidelman, 1996; Vollmann e Winau, 1996).

Indivíduo (ou responsável) que será submetido ao exame

Responsável pela pesquisa

Brasília, ____ de ____ de 2005.

Anexo 3

- Identificação de pesquisa continuada

A dissertação do Mestrado e a tese do Doutorado constituem um projeto de pesquisa continuada a respeito de população de indivíduos com malformação de Chiari, atendidos na Rede Sarah, com foco em aspectos neurofisiológicos (Mestrado) e em repercussões de transtornos neurofisiológicos em sono na qualidade do processo de aprendizagem destes indivíduos (Doutorado).

- Realização dos projetos de pesquisa de Mestrado e Doutorado

Mestrado: Setor de Neurofisiologia Clínica da Rede SARAHA de Hospitais do Aparelho Locomotor da Unidade Brasília

Doutorado: Setor de Neurofisiologia Clínica do Centro Internacional de Neurociências e Reabilitação da Rede SARAHA de Hospitais do Aparelho Locomotor da Unidade Brasília e Laboratório do Sono do Hospital Universitário de Brasília

- Identificação dos projetos de pesquisa

Projeto de pesquisa do Mestrado: Análise de distúrbios neurofisiológicos do tronco cerebral caracterizados por anormalidades nas vias auditivas neurossensoriais e ou nas vias

somatossensoriais e por eventos respiratórios anormais do sono em pacientes com diferentes tipos de malformações da base do crânio descritas por Cleland, Arnold e Chiari.

Projeto de pesquisa do Doutorado: Análise de possíveis causas para déficit de atenção em crianças e adolescentes com malformação de Chiari tipo II não relacionadas às malformações encefálicas. Por serem os distúrbios do sono possíveis fatores adicionais ao baixo desempenho cognitivo, avaliou-se o sono de indivíduos com CMII e sem CMII à procura de etiologia para seus déficits de atenção.

- Responsável pelo projeto: Paulo Sérgio Azeredo Henriques Filho

Identificação do paciente

Nome: _____ **RG:** _____

Idade: _____ **Data de nascimento:** _____ **Sexo:** _____

Naturalidade: _____ **Procedência:** _____

Anexo 4

- Termo de consentimento para realização de exames neurofisiológicos (Seidelman, 1996; Vollmann e Winau, 1996)

Ciente de que as informações obtidas com esta pesquisa, mesmo que não me proporcionem benefícios de ordem pessoal, poderão ajudar a entender melhor algumas patologias da base do crânio e a tratar outras pessoas, autorizo o levantamento e o registro de dados referentes a exame polissonográfico, ou neurofisiológico de outra natureza (eletroneuromiografia, potenciais evocados), e quaisquer informações pertinentes à minha patologia que sejam necessárias à pesquisa, exceto dados de cunho particular ou que exponham meu nome e imagem corporal sem prévio consentimento.

Informado de que a Polissonografia é um exame inócuo, que consiste da análise de dados do sono, sei que, por isso, deverei dormir no hospital, sob uso de material indispensável (eletrodos, cintas, termistor nasal e oral, oxímetro de pulso e, se necessário, aparelho do tipo CPAP/BIPAP para fins terapêuticos) à obtenção de informações para avaliar possíveis distúrbios do sono. Além disso, consinto na realização de exame de imagem que seja importante para o diagnóstico de minha patologia, sabendo que estes exames poderão ser do tipo radiografia simples, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética.

Assinatura: _____

Responsável: _____

Local e data: _____

Anexo 5

- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM – IV)

A) 1

Déficit de Atenção - Presença de seis ou mais dos itens abaixo relacionados, durante seis meses, no mínimo, e em grande frequência.

1. Não se ater a detalhes que ocasionam erros de atenção nos deveres de casa.
2. Apresentar dificuldade em manter a atenção em conversas ou atividades.
3. Parecer não ouvir quando algo lhe é comunicado diretamente.
4. Não seguir instruções, não terminar os deveres ou atividades.
5. Apresentar dificuldade em organizar tarefas ou atividades.
6. Evitar ou relutar em realizar tarefas que requerem esforço mental.
7. Perder objetos necessários às atividades ou trabalhos.
8. Distrair-se facilmente.
9. Esquecer as atividades diárias.

A) 2

Hiperatividade / impulsividade - Presença de seis, ou mais, dos itens abaixo relacionados, durante seis meses, no mínimo, e em grande frequência.

1. Movimentar constantemente mãos e pés quando sentado.
2. Levantar-se freqüentemente no colégio ou em qualquer outro lugar.
3. Correr excessivamente, ou em situações inapropriadas.
4. Apresentar dificuldade em permanecer parado, quieto.
5. Atuar como se fosse “movido por um motor”.
6. Falar excessivamente.
7. Responder antes que a pergunta seja completada.
8. Não esperar sua vez.
9. Interromper ou intrometer-se em conversas ou jogos.

B) Alguns sintomas ocorrem antes dos sete anos.

C) Os sintomas estão presentes em dois ou mais locais (na escola ou em casa).

D) Há claro comprometimento social escolar.

E) Os sintomas podem ocorrer durante o curso de manifestações psicóticas. Nesses casos, são considerados parte de quadro psiquiátrico, como esquizofrenia, e explicados por doenças mentais, como perturbações do humor, ansiedade, transtorno dissociativo ou da personalidade.

- Identificação do paciente

Paciente: _____

Registro Hospitalar: _____

Idade em anos: _____

Escolaridade: _____

Endereço e telefone da Escola: _____

- Questões para os pais ou responsáveis

Perguntas	Respostas
	<i>Não ocorre freqüentemente / Ocorre / Pouca chance de ocorrer</i>

Déficit de Atenção

Presta atenção em detalhes?

Erra por falta de atenção nos deveres de casa?

Tem dificuldade para manter a atenção em conversas ou atividades?

Parece não ouvir quando algo lhe é comunicado diretamente?

Segue instruções, termina os deveres ou atividades?

Tem dificuldade para organizar tarefas ou atividades?

Evita ou reluta em realizar tarefas que requerem esforço mental?

Perde objetos necessários às atividades ou trabalhos?

Distrai-se facilmente?

Esquece as atividades diárias?

Hiperatividade/impulsividade

Quando sentado, movimenta
constantemente mãos e pés?

No colégio, ou em qualquer outro
lugar, levanta-se freqüentemente?

Corre excessivamente ou corre em
situações inapropriadas?

Tem dificuldade em permanecer
parado, quieto?

Comporta-se como se fosse
“movido por um motor”?

Fala excessivamente?

Responde antes que a pergunta
seja completada?

Espera sua vez?

Interrompe ou se intromete em
conversas ou jogos?

- Questões para o entrevistador

Perguntas	Respostas	
	Sim	Não
Alguns sintomas ocorreram antes dos sete anos?		
Os sintomas estão presentes em dois ou mais locais (na escola, em casa)?		
Há um claro comprometimento social, escolar ou ocupacional?		
(Os sintomas podem ocorrer durante o curso de manifestações psicóticas. Nesses casos, são considerados parte de quadro psiquiátrico, como esquizofrenia, e explicados por doenças mentais, como perturbações do humor, ansiedade, transtorno dissociativo ou da personalidade).		

Anexo 6

- Questionário aplicado aos pais ou responsáveis antes da Polissonografia

1. Seu filho (a) tem algum problema no sono?
2. Ele (a) acorda durante a noite? Em caso afirmativo, com que frequência?
3. Seu filho (a) parece estar com falta de ar durante o sono? Acorda sufocado, engasgado?
4. A respiração de seu filho (a) é diferente quando dorme?
5. O peito afunda quando respira (se a resposta ao item 4 for afirmativa)?
6. Ele (a) ronca?
7. Há quanto tempo (se a resposta ao item 6 for afirmativa)?

8. Está piorando? O ronco está mais alto, a ponto de despertá-lo, ou aos outros (se a resposta ao item 6 for afirmativa)? Em caso afirmativo, o que o (a) faz melhorar ou piorar?
9. Ele (a) tem algum problema de saúde, como rinite, bronquite, otite, amigdalite, refluxo gastroesofágico (se a resposta ao item 6 for afirmativa)?
10. Há casos semelhantes na família (se a resposta ao item 6 for afirmativa)?
11. O (a) senhor (a) acha que ele dorme demais? Quanto tempo costuma dormir durante o dia?
12. Em que momentos (assistindo TV, no carro, durante a refeição, na escola) ele (a) costuma dormir (se a resposta ao item 11 for afirmativa)?
13. O (a) senhor (a) acredita que ele (a) é muito distraído? Em caso afirmativo, como é seu desempenho na escola?
14. O (a) senhor (a) acredita que o desenvolvimento físico (peso, altura), o cognitivo (capacidade para aprender), raciocínio, inteligência, e o motor (movimento) estão adequados à sua idade?
15. Quando seu filho (a) chora, há “perda de fôlego” (fica roxo ao iniciar o choro)?
16. Há quanto tempo (se a resposta ao item 15 for afirmativa)?
17. Quanto tempo dura cada crise de “perda de fôlego” (se a resposta ao item 15 for afirmativa)?
18. Seu (sua) filho (a) se movimenta muito durante a noite?
20. Em que posição seu (sua) filho (a) costuma dormir?

- Questionário aplicado aos pais ou responsáveis no dia seguinte à Polissonografia

1. Seu (sua) filho (a) dormiu bem esta noite (dormiu diferente do modo como dorme em casa)?
2. O sono do seu (sua) filho (a) o (a) fez descansar?
3. Ele sonhou durante a noite (movimentou-se muito)?
4. Gostaria de fazer alguma observação?

- Questionário aplicado à criança no dia seguinte à Polissonografia

Versão espanhola da Pediatric Daytime Sleepiness Score (PDSS) (Drake et al, 2003; Perez-Chada et al, 2007), traduzida para o português com algumas adaptações:

1. Com que frequência você permanece dormindo? Você sente sono durante o horário de aula?
2. Você sente sono enquanto faz seu dever de casa?
3. Está atento (a) ou alerta a maior parte do dia?
4. Com que frequência você custa a se levantar pela manhã?
5. Com que frequência você volta a dormir depois que o acordam pela manhã?
6. Com que frequência você necessita de alguém para despertar pela manhã?
7. Com que frequência você sente necessidade de dormir mais tempo?

**- Escala de Epworth⁹ para avaliação de tendência a hipersonolência diurna
(aplicada antes da Polissonografia)**

Identificação do paciente

Nome _____

Registro hospitalar _____

Sexo _____ **Idade** _____

Data _____

Aplicação da Escala de Epworth

Quais são as chances de você cochilar nas situações abaixo relacionadas, sem estar cansado (a)?

- As situações abaixo relacionadas referem-se a atividades comuns do dia-a-dia. Mesmo se você não as tiver vivenciado, tente, por favor, imaginar-se nessas situações.

- Utilize a escala abaixo para escolher o melhor valor numérico que expresse as possíveis chances para cochilar relacionadas às atividades.

⁹ Tradução nossa da Escala de Epworth

Escala de Epworth

0 = nenhuma chance para cochilar

1 = pequena chance para cochilar

2 = moderada chance para cochilar

3 = grande chance para cochilar

Situação _____ Chance para cochilar

Sentado (a), lendo _____ (0, 1, 2 ou 3)

Assistindo TV _____ (0, 1, 2 ou 3)

Sentado (a) em lugares públicos (teatro, cinema) _____ (0, 1, 2 ou 3)

Sentado (a) em uma condução, como passageiro, por 1 hora _____ (0, 1, 2 ou 3)

Deitado (a) para descansar, à tarde _____ (0, 1, 2 ou 3)

Sentado (a), conversando com alguém _____ (0, 1, 2 ou 3)

Sentado (a), em relaxamento após o almoço _____ (0, 1, 2 ou 3)

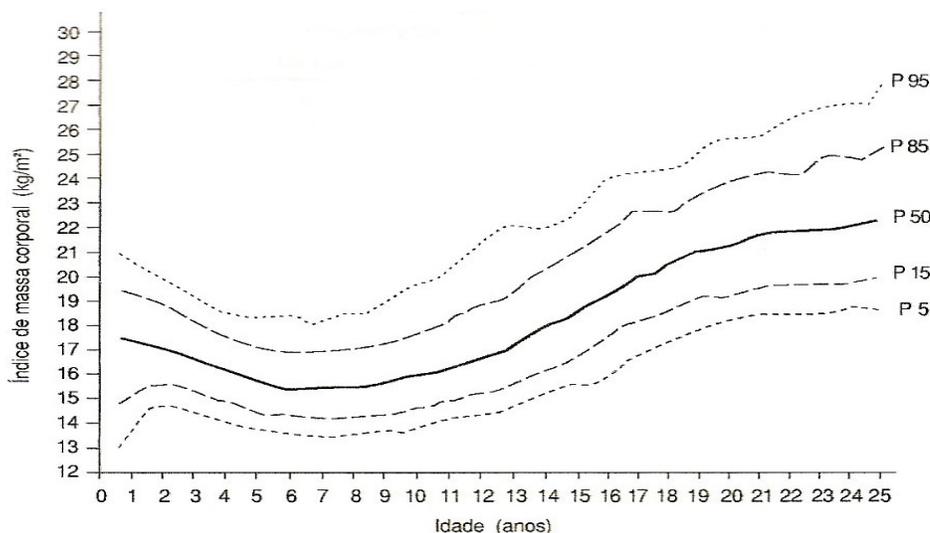
Sentado em carro parado, preso em engarrafamento, sinal,
ou alguma situação semelhante, por poucos minutos _____ (0, 1, 2 ou 3)

Total _____ ()

Anexo 7

- Dos Anjos LA, da Veiga GV, de Castro IRR. Distribuição dos valores do índice de massa corporal da população brasileira até 25 anos. Rev Panam Salud Publica/Pan AM J Public Health 1998;3(3):164-73.

FIGURA 2. Percentis (P) selecionados do índice de massa corporal (kg/m²) da população masculina brasileira em função da idade, 1989^a



^a Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição, dados da Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição, 1989.

TABELA 3. Valores de percentis (P) selecionados do índice de massa corporal (kg/m²) por faixa etária das populações masculina e feminina, Brasil, 1989^a

Faixa etária (anos)	Meninas (1)			Meninos (2)			(1) - (2) a - b
	P 97	P 3	P 97 - P 3 (a)	P 97	P 3	P 97 - P 3 (b)	
0 - 0,9	20,8	12,0	8,8	21,8	12,6	9,2	-0,4
1 - 1,9	20,4	13,4	7,0	20,4	14,2	6,2	0,8
2 - 2,9	19,7	13,7	6,0	19,9	14,5	5,4	0,6
3 - 3,9	19,5	13,6	5,9	19,2	13,6	5,6	0,3
4 - 4,9	18,7	13,2	5,5	18,7	13,5	5,2	0,3
5 - 5,9	19,0	13,1	5,9	20,0	13,3	6,7	-0,8
6 - 6,9	19,2	13,0	6,2	18,8	13,3	5,5	0,7
7 - 7,9	19,5	13,1	6,4	20,0	13,4	6,6	-0,2
8 - 8,9	20,2	13,2	7,0	20,0	13,4	6,6	0,4
9 - 9,9	20,8	13,2	7,6	21,2	13,4	7,8	-0,2
10 - 10,9	22,3	13,5	8,8	21,2	13,7	7,5	1,3
11 - 11,9	23,8	13,6	10,2	22,4	13,9	8,5	1,7
12 - 12,9	24,6	14,4	10,2	23,1	14,1	9,0	1,2
13 - 13,9	25,6	15,2	10,4	23,4	14,8	8,6	1,8
14 - 14,9	27,2	15,6	11,6	23,4	15,1	8,3	3,3
15 - 15,9	27,6	16,7	10,9	24,7	15,5	9,2	1,7
16 - 16,9	27,6	16,9	10,7	24,8	16,2	8,6	2,1
17 - 17,9	28,8	17,0	11,8	25,0	16,8	8,2	3,6
18 - 18,9	29,0	17,2	11,8	25,7	17,3	8,4	3,4
19 - 19,9	29,0	17,3	11,7	27,4	17,9	9,5	2,2
20 - 20,9	29,3	16,8	12,5	26,7	17,9	8,8	3,7
21 - 21,9	30,7	17,6	13,1	27,6	18,1	9,5	3,6
22 - 22,9	31,0	17,4	13,6	27,8	18,0	9,8	3,8
23 - 23,9	29,7	17,4	12,3	27,8	18,4	9,4	2,9
24 - 24,9	30,6	17,3	13,3	30,1	18,1	12,0	1,3

^a Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição, dados da Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição, 1989.

- Dos Anjos LA, da Veiga GV, de Castro IRR. Distribuição dos valores do índice de massa corporal da população brasileira até 25 anos. Rev Panam Salud Publica/Pan AM J Public Health 1998;3(3):164-73.

TABELA 1. Distribuição dos valores do índice de massa corporal (kg/m²) da população feminina brasileira em função da faixa etária, Brasil, 1989^a

Faixa etária (anos)	No.	Percentis								
		3	5	15	25	50	75	85	95	97
0 - 0,9	672	12,0	12,8	14,5	15,2	16,7	18,1	18,8	20,2	20,8
1 - 1,9	760	13,4	14,0	15,1	15,8	16,7	17,9	18,4	19,7	20,4
2 - 2,9	672	13,7	14,3	15,0	15,5	16,4	17,4	18,0	19,2	19,7
3 - 3,9	766	13,6	13,8	14,7	15,2	15,9	16,9	17,5	19,1	19,5
4 - 4,9	708	13,2	13,5	14,3	14,7	15,5	16,4	16,9	18,0	18,7
5 - 5,9	737	13,1	13,2	14,0	14,5	15,3	16,3	17,0	18,3	19,0
6 - 6,9	764	13,0	13,3	14,0	14,4	15,1	16,1	16,7	18,2	19,2
7 - 7,9	819	13,1	13,3	14,0	14,4	15,3	16,4	16,9	18,3	19,5
8 - 8,9	718	13,2	13,5	14,2	14,7	15,6	16,7	17,4	19,6	20,2
9 - 9,9	802	13,2	13,5	14,4	14,8	15,8	17,0	17,8	19,6	20,8
10 - 10,9	776	13,5	13,8	14,6	15,1	16,3	17,6	18,6	21,0	22,3
11 - 11,9	768	13,6	14,1	15,1	15,6	16,8	18,6	19,8	22,8	23,8
12 - 12,9	757	14,4	14,7	15,7	16,4	17,9	19,6	20,9	23,4	24,6
13 - 13,9	713	15,2	15,4	16,7	17,4	19,0	21,1	22,2	24,3	25,6
14 - 14,9	699	15,6	16,1	17,3	18,3	20,0	21,9	23,3	26,0	27,2
15 - 15,9	615	16,7	17,1	18,3	19,0	20,6	22,5	23,6	26,0	27,6
16 - 16,9	652	16,9	17,4	18,7	19,4	21,1	23,1	24,3	26,6	27,6
17 - 17,9	589	17,0	17,6	18,7	19,7	21,4	23,5	24,6	27,7	28,8
18 - 18,9	577	17,2	17,6	18,9	19,6	21,5	23,5	24,6	28,2	29,0
19 - 19,9	536	17,3	17,8	19,1	19,9	21,7	23,9	25,2	27,8	29,0
20 - 10,9	547	16,8	17,6	18,9	19,6	21,6	23,4	24,6	27,3	29,3
21 - 21,9	538	17,6	18,0	19,0	19,6	21,5	23,7	25,4	29,1	30,7
22 - 22,9	499	17,4	18,0	19,0	19,8	21,6	23,9	25,6	29,2	31,0
23 - 23,9	480	17,4	17,8	19,0	20,0	21,8	24,0	25,4	28,0	29,7
24 - 24,9	477	17,3	17,7	19,1	20,0	21,8	24,0	25,4	29,1	30,6
Total	16 641									

^a Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição, dados da Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição, 1989.

- Dos Anjos LA, da Veiga GV, de Castro IRR. Distribuição dos valores do índice de massa corporal da população brasileira até 25 anos. Rev Panam Salud Publica/Pan AM J Public Health 1998;3(3):164-73.

TABELA 2. Distribuição dos valores do índice de massa corporal (kg/m²) da população masculina brasileira em função da faixa etária, Brasil, 1989^a

Faixa etária (anos)	No.	Percentis								
		3	5	15	25	50	75	85	95	97
0 - 0,9	685	12,6	13,0	14,8	15,7	17,4	18,7	19,4	20,9	21,8
1 - 1,9	768	14,2	14,6	15,6	16,2	17,1	18,2	18,9	20,0	20,4
2 - 2,9	701	14,5	14,7	15,5	15,8	16,7	17,7	18,2	19,3	19,9
3 - 3,9	776	13,6	14,2	15,0	15,4	16,2	17,1	17,6	18,6	19,2
4 - 4,9	754	13,5	13,9	14,6	15,1	15,8	16,7	17,2	18,4	18,7
5 - 5,9	767	13,3	13,6	14,3	14,8	15,5	16,4	16,9	18,5	20,0
6 - 6,9	835	13,3	13,6	14,3	14,7	15,4	16,3	16,9	18,0	18,8
7 - 7,9	879	13,4	13,5	14,2	14,6	15,5	16,3	16,9	18,6	20,0
8 - 8,9	803	13,4	13,7	14,3	14,8	15,6	16,6	17,2	18,5	20,0
9 - 9,9	767	13,4	13,7	14,5	15,0	15,9	16,9	17,5	19,6	21,2
10 - 10,9	780	13,7	14,1	14,8	15,2	16,1	17,1	18,0	20,0	21,2
11 - 11,9	782	13,9	14,3	15,1	15,6	16,5	17,6	18,7	21,3	22,4
12 - 12,9	721	14,1	14,5	15,4	15,9	16,9	18,2	19,1	22,0	23,1
13 - 13,9	732	14,8	15,1	16,0	16,5	17,7	19,2	20,1	21,9	23,4
14 - 14,9	742	15,1	15,4	16,4	17,1	18,3	19,8	20,8	22,4	23,4
15 - 15,9	616	15,5	15,7	17,2	17,8	19,1	20,7	21,7	23,8	24,7
16 - 16,9	689	16,2	16,6	18,0	18,6	19,8	21,5	22,5	24,1	24,8
17 - 17,9	596	16,8	17,2	18,4	19,1	20,4	21,8	22,6	24,3	25,0
18 - 18,9	624	17,3	17,8	19,1	19,6	21,0	22,4	23,3	25,1	25,7
19 - 19,9	542	17,9	18,1	19,2	19,8	21,2	22,9	23,8	25,7	27,4
20 - 20,9	478	17,9	18,4	19,6	20,3	21,7	23,1	24,1	25,8	26,7
21 - 21,9	578	18,1	18,5	19,7	20,5	21,8	23,2	24,0	26,5	27,6
22 - 22,9	541	18,0	18,4	19,7	20,5	21,9	23,6	24,9	26,9	27,8
23 - 23,9	477	18,4	18,8	19,8	20,6	22,0	23,7	24,6	26,9	27,8
24 - 24,9	502	18,1	18,6	19,9	20,6	22,4	24,2	25,4	28,5	30,1
Total	17 135									

^a Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição, dados da Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição, 1989.

Anexo 8

Resultados de exames neurofisiológicos do tipo potencial evocado auditivo e somatossensorial utilizados durante o processo de seleção da amostra de indivíduos-casos (CMII).

Avaliamos funcionalmente o tronco cerebral de pacientes com Chiari tipo II por meio de potencial evocado auditivo e somatossensorial, durante a seleção da amostra da pesquisa de Mestrado e Doutorado com o intuito de identificar origem de fatores de risco para déficit de atenção nestes indivíduos.

- Potencial evocado auditivo

Obtivemos o número total de testes do potencial evocado auditivo (PEA) somando-se os resultados dos estímulos das duas orelhas. Realizamos e analisamos 96 testes nos indivíduos com malformação de Chiari tipo II.

Realizamos avaliação da tendência central dos valores das latências absolutas, das latências entre os picos I-III, III-V e I-V e da relação de amplitude V/I, que foram representados por média e desvio padrão. Os resultados estão disponíveis nas tabelas A1, A2, A3, A4, onde se expõe a avaliação da tendência central dos valores destas variáveis de acordo com a lateralidade, o gênero e a faixa etária. Estas variáveis definem os parâmetros de anormalidades.

Tabela A1. Valores das latências absolutas dos potenciais I, III e V, das latências entre os picos I-III, III-V, I-V e da relação de amplitude V/I de acordo com o tipo II da malformação de Chiari

Tipo de malformação	I	III	V	I-III	III-V	I-V	V / I
Tipo II	1,50 ± 0,14	4,00 ± 0,31	6,00 ± 0,35	2,50 ± 0,32	2,05 ± 0,26	4,50 ± 0,32	1,37 ± 0,75

Tipo II: tipo de malformação de Chiari; **I, III, V:** potenciais evocados das vias auditivas neurossensoriais; **V/I:** relação de amplitude entre os potenciais V e I.

Tabela A2. Valores das latências absolutas dos potenciais I, III e V, das latências entre os picos I-III, III-V, I-V e da relação de amplitude V/I de acordo com o lado

Lateralidade	I	III	V	I-III	III-V	I-V	V / I
Direito	1,45 ± 0,12	3,80 ± 0,32	5,70 ± 0,36	2,30 ± 0,31	2,00 ± 0,27	4,30 ± 0,34	1,40 ± 4,09
Esquerdo	1,50 ± 0,14	3,80 ± 0,35	5,80 ± 0,41	2,33 ± 0,34	2,10 ± 0,25	4,30 ± 0,36	1,60 ± 2,23

I, III, V: potenciais evocados das vias auditivas neurossensoriais; **V/I:** relação de amplitude entre os potenciais V e I.

Tabela A3. Valores das latências absolutas dos potenciais I, III e V, das latências entre os picos I-III, III-V, I-V e da relação de amplitude V/I de acordo com o gênero

Gênero	I	III	V	I-III	III-V	I-V	V / I
F	1,50 ± 0,13	3,90 ± 0,34	5,80 ± 0,32	2,45 ± 0,32	2,10 ± 0,26	4,40 ± 0,29	1,50 ± 4,26
M	1,50 ± 0,13	3,70 ± 0,32	5,60 ± 0,42	2,20 ± 0,32	1,95 ± 0,26	4,10 ± 0,38	1,50 ± 1,46

I, III, V: potenciais evocados das vias auditivas neurossensoriais; **V/I:** relação de amplitude entre os potenciais V e I.

Tabela A4. Valores das latências absolutas dos potenciais I, III e V, das latências entre os picos I-III, III-V, I-V e da relação de amplitude V/I de acordo com a faixa etária

Faixa etária	I	III	V	I-III	III-V	I-V	V / I
5 a 7	1,50 ± 0,17	4,00 ± 0,31	6,05 ± 0,31	2,40 ± 0,36	2,15 ± 0,27	4,45 ± 0,29	1,07 ± 0,58
8 a 15	1,50 ± 0,10	3,80 ± 0,32	5,80 ± 0,30	2,40 ± 0,29	2,10 ± 0,21	4,40 ± 0,27	1,50 ± 1,41
16 a 23	1,45 ± 0,11	3,90 ± 0,41	5,75 ± 0,58	2,50 ± 0,44	1,85 ± 0,30	4,35 ± 0,60	1,29 ± 0,84

I, III, V: potenciais evocados das vias auditivas neurossensoriais; **V/I:** relação de amplitude entre os potenciais V e I.

Na tabela A5 descrevem-se os resultados de alterações dos potenciais evocados auditivos de acordo com a região de comprometimento. As alterações foram definidas a partir do prolongamento das latências absolutas, das latências entre os picos I-III, III-V e I-V, da latência diferencial entre os lados direito e esquerdo e ou a ausência de potenciais.

Tabela A5. Região de comprometimento da via auditiva neurosensorial de acordo com o prolongamento das latências absolutas, das latências entre os picos I-III, III-V e I-V, da latência diferencial entre os lados direito e esquerdo e ou ausência de potenciais

Tipo de malformação	Região 1	Região 2	Região 3
Tipo II Masculino	4	16	6
Tipo II Feminino	6	19	5

Tipo II: tipo de malformação de Chiari; **Região:** localização anatômica do déficit de condução na via auditiva neurosensorial; **Região 1:** parte distal ao tronco cerebral do nervo coclear (déficit caracterizado por prolongamento da latência absoluta ou ausência do potencial I com latências entre picos normais e por relação de amplitude V/I maior do que 1.1 microvolts); **Região 2:** acima da parte distal ao tronco cerebral do nervo coclear, abaixo ou no nível da região de transição bulbo-pontina, ou região inferior da ponte ao redor do corpo trapezóide (déficit de condução caracterizado por prolongamento da latência absoluta do potencial III e da latência entre os picos I-III); **Região 3:** entre a região inferior da ponte, ao redor do corpo trapezóide, e ou ao redor do complexo olivar superior e a região superior da ponte, no nível do leminisco lateral, ou na região inferior do mesencéfalo, segundo alguns autores (déficit de condução caracterizado por prolongamento da latência absoluta do potencial V e da latência entre picos III-V com relação de amplitude V/I menor do que 0.5 microvolts), gerado do mesmo lado ou no lado contralateral ao estímulo.

Na tabela A6, descrevem-se os resultados de alterações dos potenciais evocados auditivos. As alterações foram divididas de acordo com as regiões de comprometimento da via auditiva. O critério utilizado para a definição de anormalidade foi a relação de amplitude entre os potenciais V e I. Nestes dados não foram incluídas outras variáveis (latência prolongada e ausência de potenciais). Os resultados foram distribuídos de acordo com o gênero.

Tabela A6. Região de comprometimento da via auditiva neurossensorial de acordo com a relação de amplitude V/I

Tipo de malformação	Região 1	Região 2
Tipo II Masculino	4	0
Tipo II Feminino	5	1

Tipo II: tipos de malformação de Chiari; **Região:** localização anatômica do déficit de condução na via auditiva neurossensorial; **Região 1:** alteração periférica (ou hipoacusia por alteração periférica, por perda nos componentes retransmissores de alta frequência ou por perda sensorioneural) caracterizada por relação de amplitude V/I maior do que 1.1 microvolts, isoladamente; **Região 2:** alteração central (comprometimento entre a região superior da ponte e a região inferior do mesencéfalo) caracterizada por relação de amplitude V/I menor do que 0.5 microvolts, isoladamente.

Na tabela A7 descrevem-se os resultados de alterações dos potenciais evocados auditivos. As alterações foram divididas de acordo com as regiões de comprometimento da via auditiva. Utilizou-se, como critério de anormalidade, a relação de amplitude entre os potenciais V e I associada à anormalidade de outras variáveis, tais como prolongamento de latência absoluta, latência entre os picos I-III, III-V e I-V, latência diferencial entre os lados direito e esquerdo e ausência de potenciais. Os resultados foram distribuídos de acordo com o gênero.

Tabela A7. Região de comprometimento da via auditiva neurossensorial de acordo com a relação de amplitude V / I somada às outras variáveis

Tipo de malformação	Região 1	Região 2
Tipo II Masculino	11	2
Tipo II Feminino	6	3

Tipo II: tipo de malformação de Chiari; **Região:** localização anatômica do déficit de condução na via auditiva neurossensorial; **Região 1:** alteração periférica (ou hipoacusia por alteração periférica, por perda nos componentes retransmissores de alta frequência ou por perda sensorioneural) caracterizada por relação de amplitude V/I maior do que 1.1 microvolts, isoladamente; **Região 2:** alteração central (comprometimento entre a região superior da ponte e a região inferior do mesencéfalo) caracterizada por relação de amplitude V/I menor do que 0.5 microvolts, isoladamente.

- Potencial evocado somatossensorial

Os testes foram feitos com estímulo dos nervos medianos e tibiais bilateralmente. Realizamos e analisamos 96 testes nos indivíduos com o tipo II da malformação de Chiari. Os resultados foram descritos de acordo com o gênero e o local da alteração.

Nas tabelas A8, A9, A10, A11, A12 descreve-se a avaliação da tendência central dos valores das variáveis obtidas nos testes com os nervos medianos, incluindo os valores das latências absolutas e das latências entre os picos dos potenciais, representados por média e desvio padrão. Estas variáveis definem os parâmetros de anormalidades.

Tabela A8. Valores das latências absolutas N9, N13, P14, N20, P25 e das latências entre os picos N9-N13, N13-N20, P14-N20, N9-N20 de acordo com o tipo II da malformação de Chiari

Tipo de malformação	N9	N13	P14	N20	P25	N9_N13	N13_N20	P14_N20	N9_N20
Tipo II	8,40 (1,71)	11,50 (1,88)	13,20 (1,82)	18,50 (2,39)	21,50 (2,56)	3,00 (0,90)	5,60 (2,35)	4,00 (2,30)	-

Tipo II: tipo de malformação de Chiari. A célula vazia demonstra impossibilidade de medição da variável, pois a maioria dos indivíduos com a malformação de Chiari tipo II era composta de crianças fora da faixa etária indicada para esta avaliação. Entre os dois únicos casos dentro da faixa etária, um deles apresentou ausência de potencial, tornando-se inviável avaliar a tendência central de um só valor. Os valores entre parênteses correspondem ao desvio padrão.

Tabela A9. Valores das latências absolutas N9, N13, P14, N20, P25 e das latências entre os picos N9-N13, N13-N20, P14-N20, N9-N20 de acordo com o lado

Lateralidade	N9	N13	P14	N20	P25	N9_N13	N13_N20	P14_N20	N9_N20
Direita	8,80 (1,42)	12,00 (1,50)	13,00 (1,56)	18,30 (2,00)	20,50 (2,13)	3,00 (0,74)	5,70 (1,83)	4,50 (1,72)	9,10 (0,30)
Esquerda	8,65 (1,11)	11,70 (1,33)	12,80 (1,37)	18,10 (1,79)	20,65 (6,70)	3,00 (1,28)	5,85 (1,77)	5,35 (2,15)	9,00 (3,78)

N9, N13, P14, N20, P25: potenciais evocados das vias somatossensoriais. Os valores entre parênteses correspondem ao desvio padrão.

Tabela A10. Valores das latências absolutas N9, N13, P14, N20, P25 e das latências entre os picos N9-N13, N13-N20, P14-N20, N9-N20 de acordo com o gênero

Gênero	N9	N13	P14	N20	P25	N9_N13	N13_N20	P14_N20	N9_N20
Masculino	8,90	11,80	12,60	17,80	20,30	3,00	5,40	4,80	8,80
	(1,13)	(1,22)	(1,37)	(1,04)	(1,14)	(0,70)	(1,17)	(1,10)	(2,00)
Feminino	8,50	12,30	14,00	18,80	21,50	2,80	5,70	4,30	-
	(1,70)	(1,74)	(1,73)	(2,43)	(2,56)	(0,80)	(2,26)	(2,19)	-

N9, N13, P14, N20, P25: potenciais evocados das vias somatossensoriais. A célula vazia indica a impossibilidade de medição da tendência central, justificada pela existência de apenas um caso. Os valores entre parênteses correspondem ao desvio padrão.

Tabela A11. Valores das latências absolutas N9, N13, P14, N20, P25 e das latências entre os picos N9-N13, N13-N20, P14-N20, N9-N20 de acordo com a faixa etária

Faixa etária	N9	N13	P14	N20	P25	N9_N13	N13_N20	P14_N20	N9_N20
5 a 7	7,30	9,60	11,50	15,80	19,80	2,20	5,80	4,00	8,50
	(0,18)	(0,39)	(0,34)	(1,00)	(0,94)	(0,47)	(1,30)	(0,89)	(1,32)
8 a 15	9,30	12,30	14,00	18,80	21,30	3,00	6,10	4,70	9,00
	(1,35)	(1,34)	(1,35)	(2,04)	(6,71)	(1,37)	(2,20)	(2,30)	(3,77)
16 a 23	9,60	13,10	14,60	18,50	21,50	3,00	5,20	4,20	8,30
	(0,96)	(1,25)	(1,42)	(1,71)	(1,60)	(0,59)	(1,86)	(1,70)	(1,65)

N9, N13, P14, N20, P25: potenciais evocados das vias somatossensoriais. Os valores entre parênteses correspondem ao desvio padrão.

Tabela A12. Valores das latências absolutas N9, N13, P14, N20, P25 e das latências entre os picos N9-N13, N13-N20, P14-N20, N9-N20 de acordo com a estatura

Estatura	N9	N13	P14	N20	P25	N9_N13	N13_N20	P14_N20	N9_N20
0.81 a	6,90	9,50	11,20	19,40	22,00	2,20	9,90	8,25	-
0.91	(0,14)	(0,35)	(0,21)	(4,10)	(3,53)	(1,20)	(4,45)	(4,31)	-
0.92 a	7,30	9,80	11,40	15,60	19,40	2,50	5,60	4,00	12,50
1.02	(0,24)	(0,26)	(0,42)	(0,76)	(0,88)	(0,46)	(0,81)	(0,79)	(4,01)
1.03 a	8,40	11,20	13,00	18,10	20,90	2,80	6,60	5,00	8,50
1.13	(1,41)	(2,40)	(2,18)	(0,72)	(0,40)	(1,01)	(1,73)	(1,56)	(1,26)
1.14 a	8,50	10,80	12,50	16,50	18,80	2,30	5,70	4,00	9,40
1.24	(0,70)	(0,29)	(0,58)	(0,69)	(0,87)	(0,65)	(0,40)	(0,12)	(0,78)
1.25 a	8,40	11,80	12,50	17,30	19,80	3,10	5,20	4,50	8,20
1.35	(0,80)	(0,90)	(1,23)	(0,66)	(1,30)	(0,61)	(0,52)	(0,76)	(0,73)
1.36 a	8,50	12,40	14,30	18,90	21,70	4,00	6,00	5,50	9,30
1.46	(1,24)	(1,01)	(1,25)	(2,15)	(8,12)	(1,19)	(1,73)	(2,34)	(4,54)
1.47 a	8,50	12,20	13,30	18,40	22,00	3,00	6,10	5,40	9,00
1.57	(0,80)	(0,67)	(1,08)	(0,91)	(0,32)	(1,19)	(1,10)	(1,85)	(3,61)

N9, N13, P14, N20, P25: potenciais evocados das vias somatossensoriais. A célula vazia indica a impossibilidade de medição da variável, pois indivíduos com esta estatura representam crianças fora da faixa etária indicada para avaliação. Os valores entre parênteses correspondem ao desvio padrão.

Na tabela A13 descrevem-se os resultados de alterações dos potenciais evocados somatossensoriais dos nervos medianos, de acordo com a região de comprometimento. As alterações foram definidas a partir do prolongamento das latências absolutas N9, N13, P14, N20 e P25, das latências entre os picos N9-N13, N13-N20, P14-N20, N9-N20, da latência diferencial entre os lados direito e esquerdo e pela ausência de potenciais.

Tabela A13. Região de comprometimento das vias provenientes dos nervos medianos

Tipo de malformação	Região 1	Região 2	Região 3
Tipo II Masculino	26	6	1
Tipo II Feminino	29	8	0

Tipo II: tipo de malformação de Chiari; **Região 1:** comprometimento acima do plexo braquial e abaixo ou no nível da região de transição cervico-bulbar; **Região 2:** comprometimento acima da região de transição cervico-bulbar e abaixo da região tálamo-cortical; **Região 3:** comprometimento no nível tálamo-cortical.

Nas tabelas A14, A15, A16, A17, A18 descreve-se a avaliação da tendência central dos valores das variáveis obtidas nos testes com os nervos tibiais, incluindo os valores das latências absolutas e das latências entre os picos dos potenciais. Estas variáveis definem os parâmetros de anormalidades.

Tabela A14. Valores das latências absolutas N22, P30, P39 e das latências entre os picos N22-P30, P30-P39, N22-P39 de acordo com o tipo II da malformação de Chiari

Tipo de malformação	N22	P30	P39	N22-P30	P30-P39	N22-P39
Tipo II	17,40 ± 0,14	34,15 ± 0,98	34,90 ± 0,57	17,50 ± 0,42	5,40 ± 0,56	22,90 ± 0,14

Tipo II: tipo de malformação de Chiari; **N22, P30, P39:** potenciais evocados das vias somatossensoriais; **N22-P30, P30-P39 e N22-P39:** latências entre os picos dos potenciais.

Tabela A15. Valores das latências absolutas N22, P30, P39 e das latências entre os picos N22-P30, P30-P39, N22-P39 de acordo com a lateralidade

Lateralidade	N22	P30	P39	N22-P30	P30-P39	N22-P39
Direito	19,30 ± 1,70	27,80 ± 4,95	35,00 ± 3,38	9,30 ± 4,75	7,00 ± 2,56	14,90 ± 3,82
Esquerdo	21,15 ± 2,18	31,55 ± 3,96	36,55 ± 3,18	6,20 ± 5,77	9,15 ± 3,43	20,15 ± 9,38

N22, P30, P39: potenciais evocados das vias somatossensoriais; **N22-P30, P30-P39 e N22-P39:** latências entre os picos dos potenciais.

Tabela A16. Valores das latências absolutas N22, P30, P39 e das latências entre os picos N22-P30, P30-P39, N22-P39 de acordo com o gênero

Gênero	N22	P30	P39	N22-P30	P30-P39	N22-P39
Masculino	20,30 ± 2,32	33,80 ± 2,00	35,50 ± 3,25	6,60 ± 3,87	8,30 ± 3,47	15,60 ± 8,24
Feminino	19,40 ± 1,86	27,55 ± 4,31	34,90 ± 0,57	17,50 ± 0,42	5,40 ± 0,57	22,90 ± 0,14

N22, P30, P39: potenciais evocados das vias somatossensoriais; **N22-P30, P30-P39 e N22-P39:** latências entre os picos dos potenciais.

Tabela A17. Valores das latências absolutas N22, P30, P39 e das latências entre os picos N22-P30, P30-P39, N22-P39 de acordo com a faixa etária

Faixa etária	N22	P30	P39	N22-P30	P30-P39	N22-P39
5 a 7	-	-	-	-	-	-
8 a 15	19,75 ± 2,66	34,15 ± 0,98	37,90 ± 2,92	14,50 ± 7,10	5,40 ± 5,16	22,90 ± 9,43
16 a 23	18,80 ± 0,71	25,25 ± 0,35	33,00 ± 0,71	6,45 ± 0,35	7,75 ± 1,06	14,20 ± 1,41

N22, P30, P39: potenciais evocados das vias somatossensoriais; **N22-P30, P30-P39 e N22-P39:** latências entre os picos dos potenciais. **A célula vazia indica a impossibilidade de medição da variável (indivíduos com malformação de Chiari tipo II fora da faixa etária indicada para avaliação e distribuição por idade na faixa assimétrica de adultos). Os valores entre parênteses correspondem ao desvio padrão.**

Tabela A18. Valores das latências absolutas N22, P30, P39 e das latências entre os picos N22-P30, P30-P39, N22-P39 de acordo com a estatura

Estatura	N22	P30	P39	N22-P30	P30-P39	N22-P39
0.81 a 0.91	-	-	-	-	-	-
0.92 a 1.02	-	-	-	-	-	-
1.03 a 1.13	-	-	-	-	-	-
1.14 a 1.24	-	-	-	-	-	-
1.25 a 1.35	-	-	-	-	-	-
1.36 a 1.46	18,30 ± 0,90	25,00 ± 1,89	32,50 ± 1,47	6,20 ± 1,15	8,50 ± 0,89	13,20 ± 1,18
1.47 a 1.57	-	-	-	-	-	-

N22, P30, P39: potenciais evocados das vias somatossensoriais; **N22-P30, P30-P39 e N22-P39:** latências entre os picos dos potenciais. **A célula vazia indica a impossibilidade de medição da variável (indivíduos com malformação de Chiari tipo II fora da faixa etária indicada para avaliação e distribuição por idade na faixa de adultos assimétrica).**

Na tabela A19 descrevem-se resultados de alterações dos potenciais evocados somatossensoriais do nervo tibial de acordo com a região de comprometimento. As alterações foram definidas a partir do prolongamento das latências absolutas N22, P30 e P39, das latências entre os picos N22-P30, P30-P39, N22-P39, da latência diferencial entre os lados direito e esquerdo e pela ausência de potenciais.

Tabela A19. Região de comprometimento das vias provenientes dos nervos tibiais

Tipo de malformação	Região 1	Região 2	Região 3
Tipo II Masculino	31	4	1
Tipo II Feminino	30	6	2

Tipo II: tipo de malformação de Chiari; **Região 1:** comprometimento no nível radicular (cauda eqüina, ou região radicular ganglionar); **Região 2:** comprometimento acima da cauda eqüina ou do nível pós-sináptico da região de entrada das raízes lombossacras no corno posterior da medula espinhal e abaixo ou no nível da região de transição cervico-bulbar; **Região 3:** comprometimento entre a transição cérvico-bulbar e o nível tálamo-cortical.

Na tabela A20 descrevem-se os resultados somados dos testes de acordo com os tipos de malformação de Chiari.

Tabela A20. Déficit de condução das vias somatossensoriais provenientes dos nervos medianos e tibiais sem identificação da região de comprometimento; freqüência no tipo II da malformação de Chiari

Tipo de malformação	Nº de testes realizados	Déficit de condução	Relação entre testes realizados e testes com déficit
Tipo II	140	130	130/140

Tipo II: tipo de malformação de Chiari.

Na tabela A21 descrevem-se os resultados somados dos testes, com déficit de condução, de acordo com a região de comprometimento da via somatossensorial, definindo-se se existe comprometimento de uma ou mais regiões nos testes realizados.

Tabela A21. Déficit de condução das vias somatossensoriais provenientes dos nervos medianos e tibiais por regiões comprometidas; frequência no tipo II da malformação de Chiari

Tipo de malformação	Nº de testes realizados	Déficit de condução em 1 nível	Déficit de condução em 2 níveis	Déficit de condução em 3 níveis
Tipo II	140	103	27	2

Tipo II: tipo de malformação de Chiari.

Anexo 9

Publicações

- Artigo relacionado ao tema da tese de Doutorado publicado em março de 2009.

Abstract

Henriques Filho PS¹, Pratesi R². Sleep disorder: a possible cause of attention deficit in children and adolescents with Chiari malformation type II. Arq Neuropsiquiatr 2009;67(1):29-34.

^[1, 2] Graduation Program in Medical Sciences, Brasilia University School of Medicine, Brasilia, Brazil; ^[2] Senior Fellow Researcher.

Background: Attention deficit may be related to sleep disorders in Chiari malformation type II (CMII). Our aim is identify sleep disorders and their specific contribution in attention deficit.

Method: We selected 24 patients with CM II and 24 without CM II. DSM-IV criteria and a neuropsychological analysis were applied in all. All patients underwent full night polysomnography. Results: 14 CM II patients presented sleep apnea syndrome, REM sleep behavior disorder and periodic limb movement in sleep; six patients without CM II presented sleep apnea syndrome. Among these patients, 12 (six with CM II and six without CM II) presented attention deficit related to the sleep disorders. Conclusion: Sleep disorders may impair cognitive functions, as attention, and contribute to poor quality of learning also in patients with CM II.

Key Words: polysomnography; REM sleep behavior disorder; apnea; cognition; attention deficit disorder; polissonografia; distúrbio do comportamento da fase do sono com movimentos oculares rápidos; apnéia; cognição; transtorno do déficit de atenção.

- Artigos do Mestrado relacionados ao tema da tese do Doutorado já publicados.

Henriques Filho PS¹, Pratesi R². Sleep apnea and REM behavior disorder in patients with Chiari Malformations. Arq Neuropsiquiatr 2008;66(2B):344-49.

[1, 2] Graduation Program in Medical Sciences, Brasilia University School of Medicine, Brasilia, Brazil; [2] Senior Fellow Researcher.

Abstract - Background: Chiari malformations may result in the appearance of REM sleep Behavior Disorder (RBD) and Sleep Apnea Syndrome (SAS) that can be considered markers of brain stem dysfunction. Purpose: To evaluate the frequency of RBD and SAS in patients with CM type I and II. Methods: Were evaluated 103 patients with CM by means of full night polysomnography. Were scoring different sleep stages, frequency of abnormal movements (through video monitoring) and abnormal respiratory events. Results: Of the 103 patients, 36 showed CM type I and 67 CM type II. Episodes of RBD were observed in 23 patients. Abnormal apnea-hypopnea index (AHI) was observed in 65 patients. Conclusions: The high rate of RBD suggests that this parasomnia and the increased frequency of central sleep apnea episodes may be considered as a marker of progressive brain stem dysfunction.

Key Words: Chiari malformation, polysomnography, parasomnia, REM sleep Behavior Disorder, RBD, Sleep Apnea Syndrome, SAS, central sleep apnea, obstructive sleep apnea.

Henriques Filho PS¹, Pratesi R². Abnormalities in auditory evoked potentials of 75 patients with Chiari malformations type I and II. Arq Neuropsiquiatr 2006;64(3A):619-23.

¹Neurophysiology Department, International Center of Neural Science and Rehabilitation, North Lake SARAH Hospital, ²University of Brasilia School of Medicine Pos-Graduation Program, DF, Brazil. pazeredo@linkexpress.com.br

Abstract – Objective: To evaluate the frequency and degree of severity of abnormalities in the auditory pathways in patients with Chiari malformations type I and II. *Method:* This is a series-of-case descriptive study in which the possible presence of auditory pathways abnormalities in 75 patients (48 children and 27 adults) with Chiari malformation types I and II were analyzed by means of auditory evoked potentials evaluation. The analysis was based on the determination of intervals among potentials peak values, absolute latency and amplitude ratio among potentials V and I. *Results:* Among the 75 patients studied, 27 (36%) disclosed Chiari malformations type I and 48 (64%) showed Chiari malformations type II. Fifty-three (71%) of these patients showed some degree of auditory evoked potential abnormalities. Tests were normal in the remaining 22 (29%) patients. *Conclusion:* Auditory evoked potentials testing can be considered a valuable instrument for diagnosis and evaluation of brain stem functional abnormalities in patients with Chiari malformations type I and II. The determination of the presence and degree of severity of these abnormalities can be contributory to the prevention of further handicaps in these patients either through physical therapy or by means of precocious corrective surgical intervention.

Key Words: Arnold-Chiari malformations type I and type II, auditory evoked potentials.

Artigo do Mestrado relacionado à tese do Doutorado a ser enviado para publicação em 2009.

Paulo Sérgio A. Henriques Filho, MD¹, Riccardo Pratesi, MD, PhD². Neurophysiological evaluation of somatosensory evoked potentials in patients with Chiari malformation type I and II

[1, 2] Graduation Program in Medical Sciences, Brasilia University School of Medicine, Brasilia, Brazil; [2] Senior Fellow Researcher

ABSTRACT - *Introduction:* Nervous system malformations as Chiari descriptions could impair the function of somatosensory pathways. *Objective:* Evaluate abnormalities of somatosensory pathways among patients with Chiari malformations types I and II. *Study Design:* This is a descriptive study of series of cases. *Components:* 64 patients with Chiari malformations, types I and II. *Methods:* Median and tibial nerve were utilized in that evaluation. The absolute and interpeak latency were measured. *Results:* Among 64 patients, 29 (45%) presented the type I and 35 (55%) presented the type II of Chiari malformations. Between the 64 patients, 42% presented abnormalities in the somatosensory evoked potentials. *Conclusion:* The evaluation of the somatosensory evoked potentials may be utilized as an instrument for diagnoses of functional abnormalities in nervous system of patients with Chiari malformations type I and type II.

Key Words: Chiari malformation, somatosensory evoked potentials, somatosensory pathways.

- Artigos relacionados ao tema da tese de Doutorado na íntegra.

Henriques Filho PS¹, Pratesi R². Sleep disorder: a possible cause of attention deficit in children and adolescents with Chiari malformation type II. Arq Neuropsiquiatr 2009;67(1):29-34.

Henriques Filho PS¹, Pratesi R². Sleep apnea and REM behavior disorder in patients with Chiari Malformations. Arq Neuropsiquiatr 2008;66(2B):344-49.

Henriques Filho PS¹, Pratesi R². Abnormalities in auditory evoked potentials of 75 patients with Chiari malformations type I and II. Arq Neuropsiquiatr 2006;64(3A):619-23.

Figura 1. Ressonância Magnética de Encéfalo de Indivíduo com Malformação de Chiari tipo II

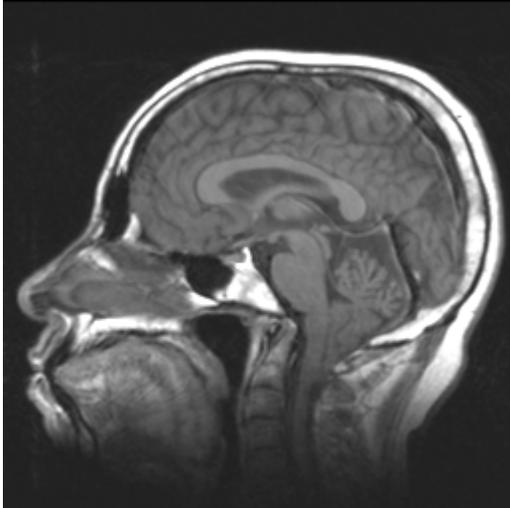


Figura 2. Fotografia de Indivíduo com Malformação de Chiari tipo II



Figura 3. Potenciais Evocados Auditivos de curta latência normais em indivíduos com a Malformação de Chiari tipo II

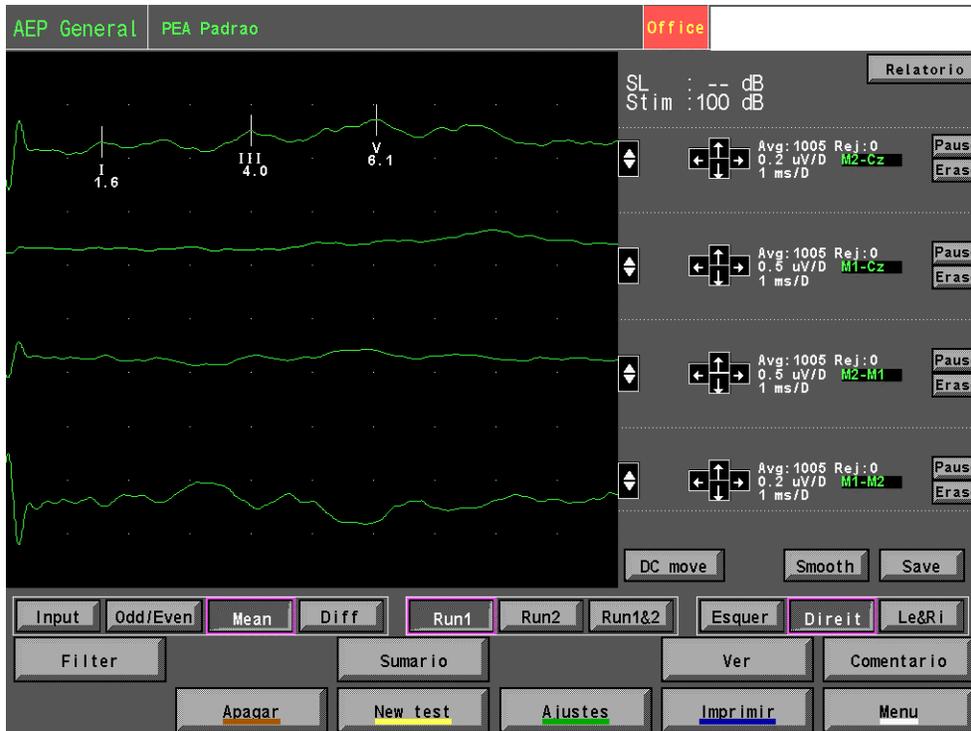


Figura 4. Potenciais Evocados Auditivos de curta latência com déficit de condução localizado no nível periférico ou no nível do nervo coclear em indivíduos com a Malformação de Chiari tipo II

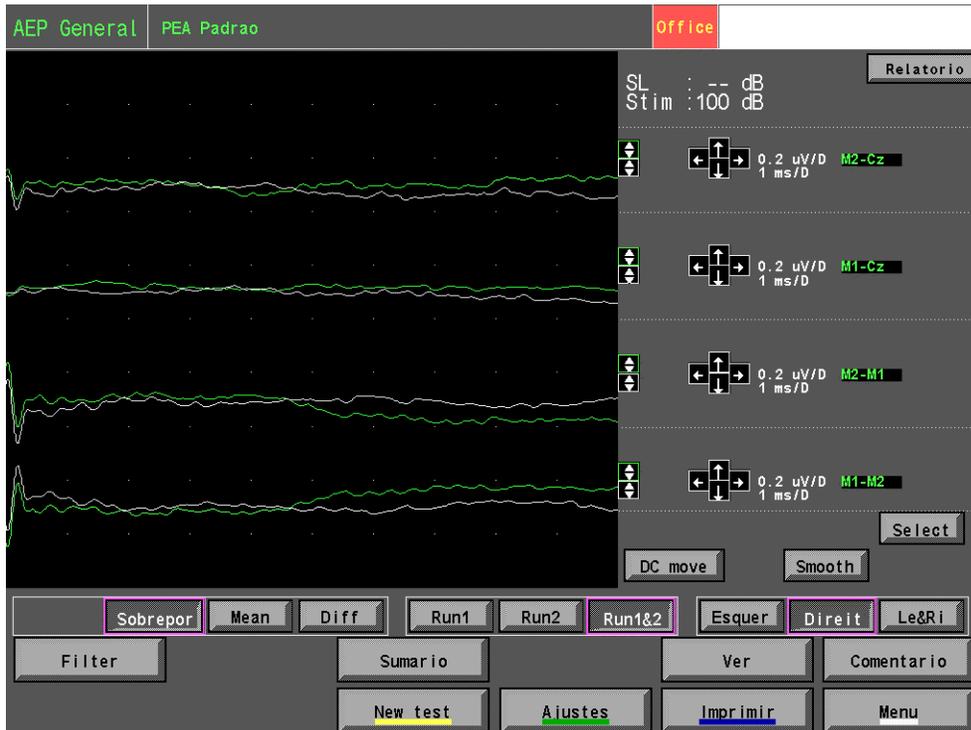


Figura 5. Potenciais Evocados Auditivos de curta latência com déficit de condução localizado em dois níveis: 1. acima da região inferior da ponte e abaixo ou no nível da região inferior do mesencéfalo (lemisco lateral -colículo inferior); 2. Acima do nervo coclear e abaixo ou no nível da região inferior da ponte (complexo olivar superior) em indivíduos com a Malformação de Chiari tipo II

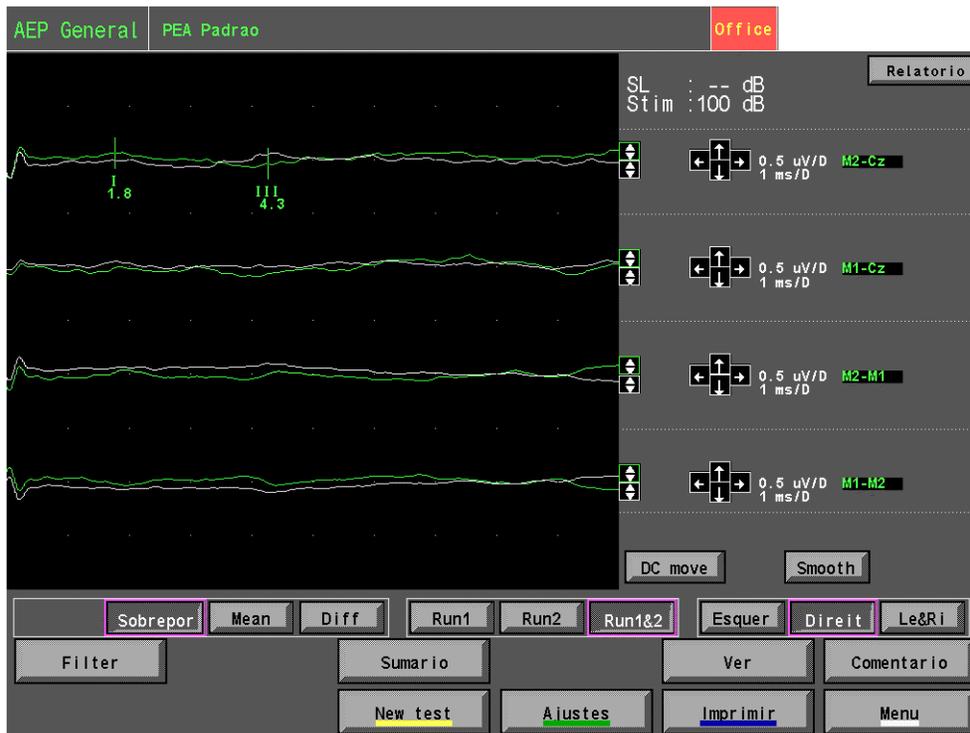


Figura 6. Potenciais Evocados Somatossensoriais normais obtidos por estímulo dos nervos tibiais em indivíduos com a Malformação de Chiari tipo II

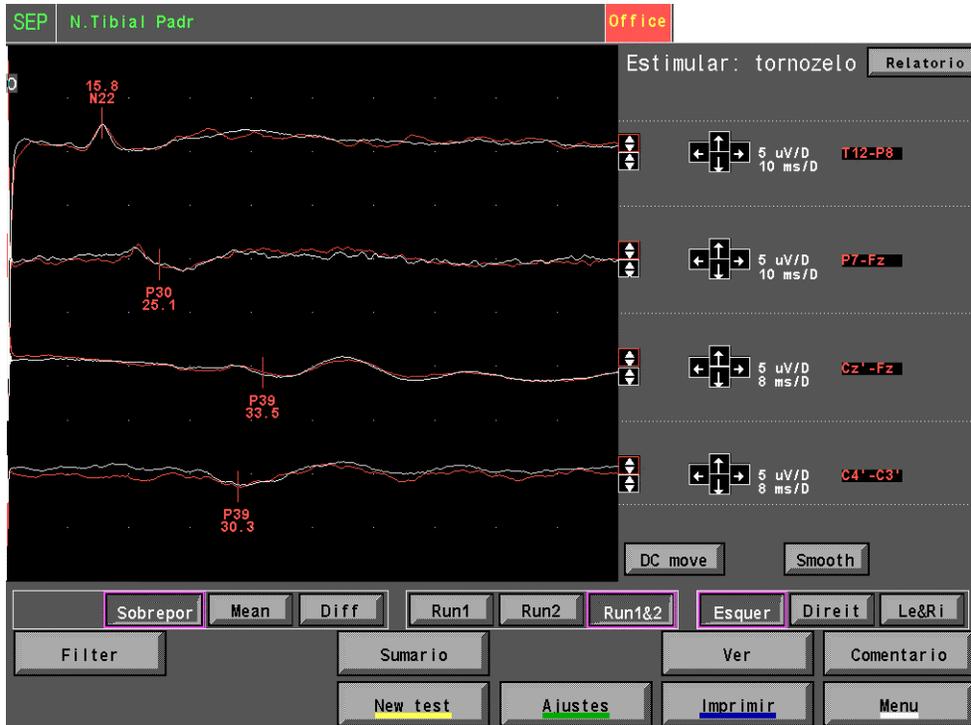


Figura 7. Déficit de condução das vias somatossensoriais provenientes dos nervos tibiais. O déficit sugerido pela avaliação está localizado acima da cauda equina (ou região de entrada das raízes lombossacras no corno dorsal da medula espinal) e abaixo ou no nível da região de transição cervico-bulbar em indivíduos com a Malformação de Chiari tipo II

