



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Alterações do sono como marcadores precoces
das doenças neurodegenerativas
Doença de Parkinson e demência dos corpos de Lewy**

Bárbara Cardoso Barbosa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Francisco José Álvarez Pérez

Covilhã, maio de 2016

Dedicatória

À minha família, por acreditarem sempre em mim. À minha mãe, por ser um exemplo de que o amor está em todos os gestos do cotidiano. Ao meu pai, por me ensinar que com trabalho e dedicação todos os objetivos podem ser alcançados. Ao meu irmão, que me fez querer ser sempre o melhor exemplo. Ao João pelo companheirismo e compreensão inesgotáveis.

Agradecimentos

Aos meus pais, por todos os ensinamentos que me fizeram chegar aqui.

Ao meu orientador, Professor Dr. Francisco Alvarez, pelo empenho, simpatia e disponibilidade dedicados à elaboração deste trabalho.

Ao meu irmão, por todo o apoio.

Ao João Barbosa, pela paciência e dedicação em todos os momentos.

À Ângela Machado, à Cláudia Vale e à Joana Pedrosa por todos os conselhos e amizade.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

Resumo

O sono consiste num processo fisiológico que pode ser definido como uma “combinação da diminuição passiva dos estímulos aferentes com a ativação de certos neurónios em áreas seletivas do cérebro”. O sono pode ser dividido em: *rapid eye movement* e *non-rapid eye movement*. Este último pode ser subdividido em quatro fases, I a IV.

No tempo de sono considerado normal, o primeiro terço manifesta um predomínio das ondas lentas do sono *non-rapid eye movement* (fases III e IV) enquanto o último terço, por sua vez, é dominado pelo sono *rapid eye movement*.

Ao longo dos anos, algumas perturbações do sono - por exemplo, a perda do sono de ondas lentas, o distúrbio do movimento periódico dos membros ou o distúrbio comportamental do sono *rapid eye movement* - têm sido referenciadas como marcadores somnológicos das doenças neurodegenerativas.

Atualmente defende-se que as pessoas com distúrbio comportamental do sono com movimento rápido dos olhos apresentam uma maior probabilidade de, após alguns anos, desenvolver uma doença neurodegenerativa como a doença de Parkinson ou a demência dos corpos de Lewy. Assim sendo, existe um período de tempo que nos permitirá fazer um diagnóstico precoce e, no futuro, aplicar terapêuticas neuroprotetoras que visem abrandar ou prevenir o aparecimento de sintomas. Tendo em conta que a doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum em todo o mundo é cada vez mais importante investir em marcadores que nos permitam efetuar uma intervenção precoce nesta patologia e em outras semelhantes.

Esta dissertação surge com o objetivo de analisar a informação presente na literatura médica recente visando compreender a relação entre alterações patológicas do sono e as doenças neurodegenerativas, nomeadamente, a doença de Parkinson e a demência dos corpos de Lewy e a sua possível utilização como marcadores precoces das mesmas.

A metodologia utilizada na elaboração desta dissertação consistiu em pesquisa bibliográfica realizada eletronicamente em motores de busca como: *Pubmed*, *Medscape*, *UpToDate* e *ScienceDirect* entre outros. Foram selecionados diversos artigos científicos, entre outros materiais, que foram obtidos através dos seguintes termos de pesquisa: “*Physiology of sleep*”; “*Biological function of sleep*”; “*DBL*”; “*PD*”; “*REM behaviour disorder*”; “*Restless Legs Syndrome*”; “*Parkinson disease*”; “*Dementia with Lewy Body*”; “*Sleep*”; “*Sleep without atonia*”; “*epidemiology*”. Restringiu-se a consulta a artigos publicados em língua inglesa ou portuguesa, as referências relevantes para o tema em análise não se encontram limitadas por um período temporal mas foi atribuída preferência a artigos recentes e estudos envolvendo uma maior amostra.

Palavras-chave:

Sono, Doença de Parkinson, Demência dos corpos de Lewy, Distúrbio comportamental do sono REM, Síndrome das pernas inquietas.

Abstract

Sleep is regarded as a physiologic process that can be defined as a combination of the passive decreasing in afferent stimuli with activation of certain neurons in selective areas of the brain. It can also be divided in rapid eye movement and non-rapid eye movement, and the latter can be divided in four fases I-IV.

During what is considered normal sleep, the first third denotes a dominance of slow sleep waves while the last third is dominated by rapid eye movement sleep. In the past, some sleep disturbances, - such as loss of slow wave sleep, periodic limb movement or rapid eye movement sleep behaviour disorder - have been referenced as somnologic markers of neurodegenerative diseases.

Nowadays, it is argued that people who suffer from rapid eye movement sleep behaviour disorder show a more likeliness of developing - after a few years - a neurodegenerative disease such as Parkinson disease or dementia with Lewy bodies.

As so, there is a period of time in which we can take action by establishing an early diagnosis and, in the future, applying neuroprotective therapy that focus on slowing down the appearance of symptoms. Parkinson disease ranks second as most common neurodegenerative disease and that means it is of increasingly importance to invest in markers that allow us to intervene in a timely fashion regarding this pathology and others of similar nature.

This thesis emerged with the aim of analyzing the information in the recent medical literature intended at understanding the relationship between pathological sleep disorders and neurodegenerative diseases, in particular Parkinson's disease and dementia of Lewy bodies and their possible use as early markers for those diseases.

The methodology used for this work consisted in electronic bibliographic research, using engines such as PubMed, Medscape, UpToDate and ScienceDirect, among others. Several scientific articles were selected, among other materials, which were obtained using the following search terms: "Physiology of sleep"; "Biological function of sleep"; "DBL"; "PD"; "REM behavior disorder"; "Restless Legs Syndrome"; "Parkinson's disease"; "Dementia with Lewy Body"; "Sleep"; "Sleep without atonia" "epidemiology". This research was restricted to English and Portuguese papers; there was no time period restriction when searching for relevant references to the subject in question, although it was given preference to recent articles and studies involving a larger sample.

Keywords:

Sleep, Parkinson disease, dementia with Lewy bodies, REM sleep behavior disorder, Restless Legs Syndrome.

Índice

DEDICATÓRIA.....	II
AGRADECIMENTOS	III
RESUMO	IV
PALAVRAS-CHAVE	V
ABSTRACT.....	VI
KEYWORDS.....	VI
ÍNDICE	VII
LISTA DE FIGURAS.....	IX
LISTA DE TABELAS	X
LISTA DE ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS.....	XI
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. OBJETIVO.....	2
1.2. METODOLOGIA.....	3
2. SONO	4
2.1.1. <i>Definição</i>	4
2.1.2. <i>Importância do sono</i>	4
2.1.3. <i>Arquitetura do sono</i>	4
3. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: A-SINUCLEINOPATIAS	8
3.1. DOENÇA DE PARKINSON	8
3.1.1. <i>Introdução</i>	8
3.1.2. <i>Epidemiologia</i>	8
3.1.3. <i>Critérios de diagnóstico</i>	9
3.1.4. <i>Manifestações clínicas</i>	9
3.2. DEMÊNCIA DOS CORPOS DE LEWY	11
3.2.1. <i>Introdução</i>	11
3.2.2. <i>Epidemiologia</i>	11
3.2.3. <i>Critérios de diagnóstico</i>	11
3.2.4. <i>Manifestações clínicas</i>	11
4. ALTERAÇÕES DO SONO COMO MARCADORES PRECOCES DAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS.....	14
4.1. SONOLÊNCIA DIURNA EXCESSIVA.....	15

Alterações do sono como marcadores precoces das doenças neurodegenerativas:
Doença de Parkinson e demência dos corpos de Lewy

4.1.1.	<i>Visão Geral</i>	15
4.1.2.	<i>SDE nas doenças neurodegenerativas</i>	15
4.1.3.	<i>Tratamento</i>	16
4.2.	SÍNDROME DA APNEIA/HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	17
4.2.1.	<i>Visão Geral</i>	17
4.2.1.	<i>Critérios de Diagnóstico</i>	17
4.2.2.	<i>Epidemiologia</i>	17
4.2.3.	<i>Fisiopatologia</i>	18
4.2.4.	<i>Apneia obstrutiva do sono e doença de Parkinson</i>	18
4.2.5.	<i>Tratamento</i>	20
4.3.	SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS.....	21
4.3.1.	<i>Visão geral</i>	21
4.3.2.	<i>Critérios de diagnóstico</i>	21
4.3.3.	<i>Epidemiologia</i>	21
4.3.4.	<i>Fisiopatologia</i>	22
4.3.5.	<i>SPI nas doenças neurodegenerativas</i>	22
4.3.6.	<i>Movimento periódico dos membros</i>	23
4.3.7.	<i>Tratamento</i>	24
4.4.	DISTÚRBO COMPORTAMENTAL DO SONO REM	24
4.4.1.	<i>Visão Geral</i>	24
4.4.2.	<i>Epidemiologia</i>	25
4.4.3.	<i>Fisiopatologia</i>	26
4.4.4.	<i>Diagnóstico</i>	27
4.4.5.	<i>Relação com a DP e a DCL</i>	28
4.4.6.	<i>Tratamento</i>	30
5.	CONCLUSÃO	32
6.	BIBLIOGRAFIA	34

Lista de Figuras

Figura 1. Progressão das diferentes fases do sono durante uma noite de sono num adulto jovem.....	5
Figura 2. Características da atividade EEG em cada uma das fases do sono NREM	6
Figura 3. Atividade EEG no sono REM.....	7
Figura 4. Representação esquemática do cérebro, medula espinhal e estruturas periféricas e autonómicas que pode ser afetada por doença dos corpos de Lewy e a associação dos achados clínicos com a disfunção de cada estrutura	13
Figura 5. Sensibilidade seletiva do sistema dopaminérgico nigro-estriatal aos tóxicos	20
Figura 6. Modelo proposto para a patofisiologia da desordem do comportamento REM.	27
Figura 7. Esquema relativo à evolução temporal das sinucleinopatias que sugere a relação entre o início do DCR e o parkinsonismo e/ou demência	30

Lista de Tabelas

Tabela 1. Outros estudos sobre a relação entre DCL e doenças neurodegenerativas	29
---------------------------------------------------------------------------------------	----

Lista de Acrónimos e Abreviaturas

AHC	<i>Anterior horn cell</i> Células do corno anterior
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i> Pressão positiva contínua na via aérea
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Demência dos corpos de Lewy
DCR	Distúrbio comportamental do sono REM
DCoL	Défice cognitivo ligeiro
DP	Doença de Parkinson
DRD2	Recetor de dopamina D2
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma
EOG	Eletro-oculograma
eVLPO	<i>Extended part of the ventrolateral preoptic nucleus</i> Parte ampliada do núcleo pré-ótico ventrolateral
H	<i>Heart</i> Inervação simpática do coração
HF	<i>Hippocampal formation</i> Formação hipocampal
Hz	Hertz
I	Inervação entérica do intestino
ILDN	Coluna de células intermediolateral
IRLSSG	<i>International Restless Legs Syndrome Study Group</i> Grupo de Estudo Internacional da Síndrome das Pernas Inquietas
LC	Locus coeruleus
LDTN	<i>Laterodorsal tegmental nucleus</i> Núcleo tegmental laterodorsal
LHT	<i>Lateral hypothalamus</i> Hipotálamo lateral
LPT	<i>Lateral pontine tegmentum</i> Tegumento pontino lateral
MCRF	<i>Magnocellular reticular formation</i> Formação reticular magnocelular
MPM	Movimento periódico dos membros
N	Neocortex
NBM	Núcleo basal de Meynert

Alterações do sono como marcadores precoces das doenças neurodegenerativas:
Doença de Parkinson e demência dos corpos de Lewy

NREM	<i>Non-rapid eye movement</i> Movimento não rápido dos olhos
OB	<i>Olfactory bulb</i> Bulbo olfatório
PC	Pré-coeruleus
PPN	<i>Pedunculopontine nucleus</i> Núcleo pedunculopontino
REM	<i>Rapid eye movement</i> Movimento rápido dos olhos
RN	<i>Raphe nucleus</i> Núcleo de rafe
S	Segundos
SO	Inervação automática dos órgãos sexuais
SN	Substância nigra
SNc	Substância nigra pars compacta
SNM	Sintomas não motores
SLD	<i>Sublaterodorsal nucleus</i> Núcleo sublaterodorsal
SPI	Síndrome das pernas inquietas
SRSA	Sono REM sem atonia
TMN	<i>Tuberomamillary nucleus</i> Núcleo tuberomamilar
TpT	Trabalho por turnos
TTS	Tempo total de sono
vIPAG	<i>Ventrolateral part of the periaqueductal grey matter</i> Parte ventrolateral da substância cinzenta periaquedutal

1. Introdução

O sono, transversal a todos os seres humanos, pode ser definido por um estado de inconsciência reversível no qual o cérebro se torna menos responsivo a estímulos externos - insensibilidade a estímulos visuais e diminuição da resposta a estímulos auditivos - mantendo-se, no adulto, uma função cortical seletiva.(1) Apesar de ser algo comum, o que sabemos atualmente ainda é muito pouco quando comparado com aquilo que o futuro nos promete.

As α -sinucleinopatias são um grupo de doenças neurodegenerativas nas quais se incluem duas com grande impacto na atualidade: a doença de Parkinson e a demência dos corpos de Lewy. A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente a nível mundial sendo superada apenas pela doença de Alzheimer.(11) Por sua vez, a demência dos corpos de Lewy é a segunda causa de demência associada a doença neurodegenerativa sendo suplantada, também, pela doença de Alzheimer.(22) Devido ao impacto que estas doenças têm na população mundial é cada vez mais relevante diagnosticá-las precocemente.

Para este diagnóstico precoce, as suas alterações do sono são atualmente fatores promissores. Doenças como o distúrbio comportamental do sono com movimento rápido dos olhos - do inglês, *rapid eye movement* (REM) -, a síndrome da apneia obstrutiva do sono, a síndrome das pernas inquietas e, em alguns casos, a sonolência diurna excessiva podem preceder o surgimento ou estar associadas a um maior risco de desenvolvimento de doença de Parkinson e demência dos corpos de Lewy. É nesta relação entre as alterações do sono e as doenças neurodegenerativas que esta dissertação se debruça, pretendendo compreender a sua existência, o mecanismo subjacente e a forma como esta relação poderá servir de base para novas pesquisas e possíveis intervenções.

1.1. Objetivo

Esta dissertação surge com o objetivo de analisar a informação presente na literatura médica recente visando compreender a relação entre alterações patológicas do sono e as doenças neurodegenerativas, nomeadamente, a doença de Parkinson e a demência dos corpos de Lewy e a sua possível utilização como marcadores precoces das mesmas.

1.2. Metodologia

A metodologia utilizada na elaboração desta dissertação consistiu em pesquisa bibliográfica realizada eletronicamente em motores de busca como: *Pubmed*, *Medscape*, *UpToDate* e *ScienceDirect*, entre outros. Selecionaram-se diversos artigos científicos, entre outros materiais, que foram obtidos através dos seguintes termos de pesquisa: “*Physiology of sleep*”; “*Biological function of sleep*”; “*DBL*”; “*PD*”; “*REM behaviour disorder*”; “*Restless Legs Syndrome*”; “*Parkinson disease*”; “*Dementia with Lewy Body*”; “*Sleep*”; “*Sleep without atonia*”; “*epidemiology*”.

Restringiu-se a consulta a artigos publicados em língua inglesa ou portuguesa, as referências relevantes para o tema em análise não se encontram limitadas por um período temporal mas foram preferidos artigos recentes e estudos envolvendo uma maior amostra.

2. Sono

2.1.1. Definição

O sono define-se por um estado de inconsciência reversível no qual o cérebro se torna menos responsivo a estímulos externos - insensibilidade a estímulos visuais e diminuição da resposta a auditivos - mantendo-se, no adulto, uma função cortical seletiva.(1)

2.1.2. Importância do sono

A função do sono não é bem compreendida mas a sua importância na manutenção da homeostasia é clara.(2) O ciclo de sono-vigília permite que processos biológicos se concluam a uma taxa metabólica mais baixa levando, assim, a uma redução do consumo total diário de energia. Para além disso, o sono melhora a resposta imunitária precoce e o seu défice afeta a atividade inflamatória através do aumento da interleucina 6 e do fator de necrose tumoral alfa.(3)

Na aprendizagem de capacidades motoras, demonstrou-se que o sono, principalmente a percentagem de fase 2 de sono *non rapid eye movement* (NREM), afeta positivamente a velocidade motora. Por outro lado, um estudo revelou que pessoas em privação de sono recordam menos 40% das palavras, principalmente as que possuem conteúdo emocional positivo. Quanto à performance neurocognitiva, existe uma relação dose-efeito entre o aumento do período de restrição do sono e o decréscimo da mesma.(3)

O sono insuficiente está, igualmente, associado a alterações metabólicas e endocrinológicas que se assemelham ao envelhecimento normal. Está, também, associado ao aumento da pressão arterial, ritmo cardíaco e da excreção urinária de noradrenalina, o que indica um aumento da função do sistema nervoso simpático.(3)

2.1.3. Arquitetura do sono

O sono fisiológico dura cerca de 6 a 8 horas no adulto. Este é constituído por sono REM e pelo sono de ondas lentas ou NREM.(2) As fases do sono são caracterizadas por padrões distintos obtidos por recurso ao eletroencefalograma (EEG), eletromiograma (EMG) e ao eletro-oculograma (EOG).(1)

Na vigília, o eletroencefalograma regista ondas de baixa amplitude e elevada frequência que constituem a atividade beta (16-25Hz). O tónus muscular, registado através do eletromiograma, apresenta-se elevado a moderado.(1)

No sono fisiológico, o sono REM sucede o NREM num padrão regular de alternância designado de ciclo de sono que, no adulto, tem uma duração aproximada de 90 minutos. Este ciclo repete-se 3 a 6 vezes e os ciclos podem ser separados por pequenos despertares como é perceptível na figura 1.(1) O sono NREM apresenta quatro fases havendo uma necessidade progressiva de estímulos cada vez mais intensos para provocar o despertar.(4)

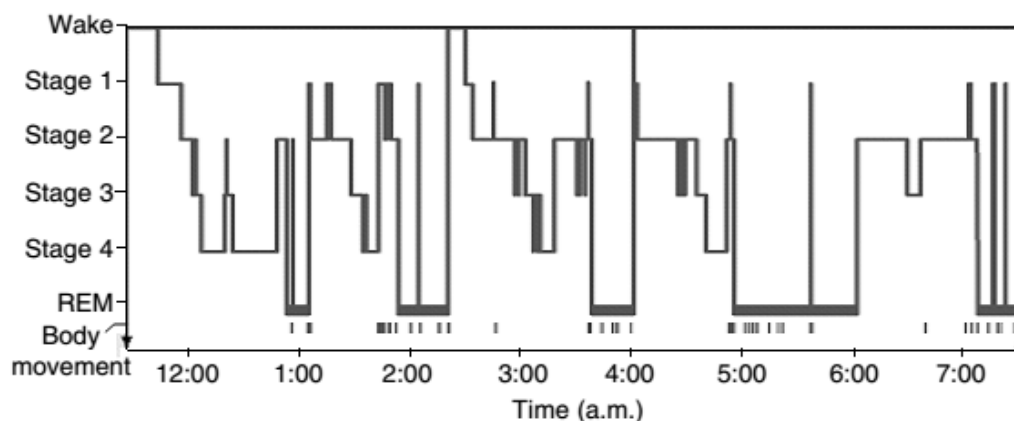


Figura 1. Progressão das diferentes fases do sono durante uma noite de sono num adulto jovem. Adaptado de (4).

Na fase 1, a primeira do sono fisiológico, existe uma transição da vigília para a sonolência. Esta fase representa 2 a 5% do tempo total de sono (TTS).(1,2,4) Observa-se uma passagem para atividade alfa (8-17Hz) e, seguidamente, para teta em que se registam ondas de baixa amplitude e frequência mista (3-7Hz). O rodar lento dos olhos e clónus muscular involuntário são frequentes. No EMG está presente atividade baixa a moderada. Esta fase prolonga-se por 5 a 10 minutos e estímulos auditivos, mesmo que mínimos, podem provocar o despertar.(1)

A fase 2, por sua vez, inicia-se quando no eletroencefalograma surgem os complexos K (figura 2) - ondas bifásicas de grande amplitude associadas a estímulos auditivos - e os fusos (figura 2) que, por sua vez, correspondem a picos de atividade com 12-16Hz e que se prolongam por mais de 0,5 segundos. Os movimentos oculares estão ausentes ou diminuídos e, no EMG, a atividade é baixa a moderada. Esta fase prolonga-se por 10 a 20 minutos durante os dois primeiros ciclos e torna-se progressivamente mais longa correspondendo a 50% do TTS.(1,2)

O sono de ondas lentas ocorre no primeiro terço do sono e corresponde às fases 3 e 4.(4) A atividade eletromiográfica é baixa e os movimentos oculares são raros.(1) A fase 3, com apenas alguns minutos de duração, constitui 3 a 8% do TTS.(4) Electroencefalograficamente traduz-se por atividade delta, com alta amplitude e baixa frequência (2Hz) - observável na figura 2 -, e representa 20 a 50% da atividade presente nesta fase.(1) Também são observáveis complexos K e fusos.(2) A fase 4 prolonga-se por 20 a 40

minutos em que a atividade delta representa mais de metade da atividade eletroencefalográfica e corresponde de 10 a 15% do TTS. (1,4) Nesta fase, o limiar do despertar é o mais elevado e pequenos despertares raramente são lembrados.(4)

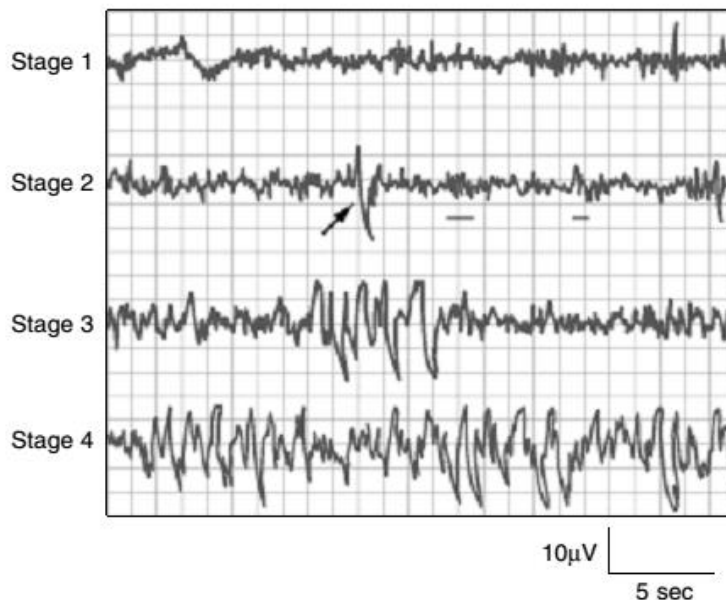


Figura 2. Características da atividade EEG em cada uma das fases do sono NREM. Na fase 2, a seta aponta para um complexo K e o sublinhado, por sua vez, assinala dois fusos. Adaptado de (4).

Por sua vez, o sono REM mantém-se durante 1 a 5 minutos, no primeiro ciclo de sono, aumentando progressivamente.(4) Caracteriza-se por atonia muscular presente em todos os grupos musculares à exceção do diafragma e da musculatura das vias aéreas superiores.(1) No eletroencefalograma, observam-se ondas com aspeto serrilhado - tipo “dente de tubarão” (figura 3) - características desta fase e que surgem em surtos e se prolongam durante mais de 5 segundos. Verifica-se atividade teta e alfa bem como ausência de complexos K e fusos.(2)

O sono REM, que corresponde a 15% do TTS, pode ser dividido em duas fases: tónica e fásica.(1,2) A primeira apresenta uma diminuição do tónus muscular interrompida por episódios fásicos em que existe um aumento da atividade muscular da face incluindo os olhos.(1,2). Os indivíduos que são despertados durante o sono REM evocam com maior facilidade o conteúdo dos sonhos, sendo que 80% dos sonhos vívidos correspondem ao despertar nesta fase.(1,4)

Com o envelhecimento, o TTS mantém-se praticamente inalterado mas a sua qualidade é prejudicada por uma maior fragmentação, com despertares mais frequentes e longos, que conduzem a uma redução do sono REM e a um aumento do NREM leve.(1)

Alterações do sono como marcadores precoces das doenças neurodegenerativas:
Doença de Parkinson e demência dos corpos de Lewy



Figura 3. Atividade EEG no sono REM. Adaptado de (1).

3. Doenças neurodegenerativas: α -Sinucleinopatias

As doenças neurodegenerativas têm consequências devastadoras na vida dos doentes e, em muitos casos, estamos ainda longe de as compreender completamente. Atualmente observa-se um aumento da prevalência destas doenças que se deve, em parte, ao envelhecimento da população para o qual contribuiu um melhor tratamento das doenças cardiovasculares e do cancro.(5)

A α -sinucleína é uma proteína neuronal codificada pelo gene SNCA que, quando abundantemente expressa, é responsável por um grupo de doenças neurodegenerativas designado de α -sinucleinopatias, caracterizado pela presença de agregados intracelulares desta proteína nos neurónios e nas células gliais.(6,7) As sinucleinopatias primárias consistem na doença de Parkinson (DP), a forma mais prevalente, demência dos corpos de Lewy (DCL) e na atrofia de múltiplos sistemas.(6) Nas duas primeiras, a α -sinucleína acumula-se sob a forma de corpos de Lewy.(6,8)

3.1. Doença de Parkinson

3.1.1. Introdução

A DP, descrita em 1817 por James Parkinson, é uma doença neurodegenerativa crónica e progressiva relacionada com o movimento e que se caracteriza por perda seletiva de neurónios dopaminérgicos da substância nigra.(9,10)

3.1.2. Epidemiologia

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente, superada apenas pela doença de Alzheimer (DA).(11) Na Europa, a sua incidência encontra-se entre 11 a 19/100 000 casos/ano e a prevalência entre 108 a 257/100 000 casos/ano sendo menor em asiáticos e negros.(11,12)

Esta patologia é rara em pessoas com menos de 50 anos e estima-se que 1% da população com idade superior a 60 anos e 4% daqueles com mais de 80 anos sejam afetados pela DP.(7,9) O sexo masculino aparenta ser mais afetado apresentando uma incidência 1,5

vezes superior à do sexo feminino.(14) Para além disso, apenas 10% dos indivíduos apresentam história familiar de DP, no entanto, os familiares da pessoa com Parkinson apresentam um risco 3 a 4 vezes superior de desenvolver a doença relativamente à população em geral.(13)

3.1.3. Critérios de diagnóstico

A DP pode ser diagnosticada com base nos critérios da *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* em que a presença de bradicinesia juntamente com um, ou mais, dos seguintes critérios: rigidez muscular, tremor de repouso (4 a 6Hz) e instabilidade postural não atribuível a disfunção visual, vestibular, cerebelar ou proprioceptivo, sugerem o diagnóstico.(15-17)

Contudo, o diagnóstico definitivo requer, pelo menos, a presença de três dos seguintes aspetos: início unilateral dos sintomas; tremor de repouso; doença progressiva; assimetria persistente afetando, principalmente, o lado em que se iniciaram os sintomas; resposta excelente a levodopa (70-100%); coreia severa induzida por levodopa; resposta a levodopa durante 5 ou mais anos e/ou clínica com duração igual ou superior a 10 anos.(17) Apesar de os sintomas surgirem unilateralmente estes progridem para a bilateralidade.(18)

3.1.4. Manifestações clínicas

Na DP, a bradicinesia é a manifestação mais característica e a que melhor se correlaciona com o défice de dopamina.(9) Contudo, achados como a micrografia, perda de expressões faciais e afeção de outros movimentos automáticos também podem estar presentes.(16,17)

Quanto à rigidez muscular, esta é acompanhada do fenómeno da roda dentada que ocorre, principalmente, quando existe tremor subjacente.(9,16) O tremor de repouso - que cessa com a ação ou o sono - é a manifestação inicial mais comum (75% dos casos). O seu início pode ser intermitente e, maioritariamente, inicia-se na parte distal das extremidades. O tremor das mãos é descrito como sendo de supinação-pronação que se propaga de uma mão para a outra. O atingimento dos lábios, queixo e pernas é frequente, porém, a cabeça/pescoço e a voz raramente são afetadas. Para além disso, os pacientes com DP também podem apresentar tremor postural.(9,16)

A instabilidade postural, provocada pela perda dos reflexos posturais, manifesta-se tardiamente e constitui a principal causa de queda nos doentes com DP (38% dos pacientes afirmam terem sofrido quedas) pelo que existe um aumento do risco de fratura da anca correlacionável com a gravidade da doença.(9)

Os sinais motores apresentam uma evolução lenta e estão diretamente associados com a degeneração da substância nigra pars compacta (SNc).(19) Contudo, é importante

excluir outras causas como: tremor essencial, espondilite anquilosante, síndrome da pessoa rígida ou a hipocinesia associada à catatonia e depressão ou hipotireoidismo.(16)

Barone *et al.* concluíram que 98,6% das pessoas com DP apresentam pelo menos um sintoma não motor (SNM) como: disfunção autonómica, a qual se apresenta como hipotensão ortostática em 47% dos casos; alterações da sudorese, dos esfíncteres e da função erétil; alterações da cognição e comportamentais, sensoriais e do sono.(9,19)

A cognição é afetada pela DP, uma vez que o declínio da capacidade cognitiva afeta 84% dos pacientes e 48% das pessoas apresentam demência ao fim de 15 anos. O risco de demência nestes indivíduos é seis vezes superior ao da restante população.(9)

As alterações de humor apresentam uma forte relação com as flutuações motoras e podem ocorrer em qualquer fase da doença sendo, contudo, mais frequentes em estados avançados.(9,17) A depressão é a alteração mais frequente (58% dos casos) mas também se observa apatia (54%) e ansiedade (49%). Os sintomas psicóticos, como alucinações e delírios, ocorrem em 10 a 80% dos doentes e devem ser vistos como preditores de uma descompensação cognitiva iminente ou de demência.(19)

A hiposmia, presente em 50 a 75% dos casos, associa-se a um aumento de 10% no risco de desenvolvimento da DP nos dois anos que sucedem o seu início. Queixas álgicas - principalmente orais ou genitais -, parestesias e acatisia são igualmente frequentes. (9,19)

As alterações do sono são comuns e incluem distúrbios do sono noturno (presentes em 60% a 98% dos casos) e sonolência diurna excessiva. Estas associam-se a uma perda acentuada de neurónios do sistema da hipocretina (superior a 50%) e correlacionam-se com a severidade da doença e a toma de levodopa.(9,17) O distúrbio comportamental do sono REM (DCR), presente em 33% dos casos, é considerado um sinal pré-motor e representa um fator de risco substancial para o desenvolvimento da DP. A insónia, por sua vez, está presente em mais de 50% dos pacientes.(9,19)

A obstipação, presente em 50% a 79% dos casos, pode preceder os sintomas de parkinsonismo em 24 anos sendo que o risco de desenvolvimento de DP, nestas pessoas, está aumentado 2,7 vezes.(19)

Por fim, a perda de peso (21% a 30%) associa-se a múltiplos fatores como: discinesia, efeitos medicamentosos (principalmente levodopa), alteração dos hábitos alimentares e do tempo de ingestão.(19)

3.2. Demência dos corpos de Lewy

3.2.1. Introdução

A demência dos corpos de Lewy (DCL) foi descrita pela primeira vez em 1960.(20,21) Sabe-se hoje que é a segunda causa de demência associada a doença neurodegenerativa sendo suplantada apenas pela DA.(22)

3.2.2. Epidemiologia

A prevalência da DCL é de 0% a 5% para a população geral e de 0% a 30,5% nos casos de demência.(20) Estudos *post mortem* corroboram estes dados sugerindo uma prevalência de 15% a 25%.(23) A DCL é mais prevalente no sexo masculino e aumenta com a idade.(20) Quanto à incidência, esta é de 0,1% por ano para a população geral e de 3,2% por ano para os novos casos de demência.(23)

3.2.3. Critérios de diagnóstico

De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais, na sua quinta edição, para estabelecer o diagnóstico de DCL é necessária a presença de demência juntamente com, pelo menos, dois dos seguintes critérios: alterações flutuantes da atenção e concentração (presentes em 10% a 80% dos casos), alucinações visuais bem estruturadas e recorrentes (75%) e sinais motores de parkinsonismo (60% a 92%).(20,24,25)

A presença de perturbações do sono REM, sensibilidade grave aos neurolépticos (30% a 50%) e perturbações de captação da dopamina nos gânglios da base registadas por SPECT ou PET são achados frequentes.(20,24,25)

3.2.4. Manifestações clínicas

Na DCL, a demência é uma característica fundamental que se manifesta com alterações relevantes a nível da memória e linguagem, bem como, sinais de apraxia e agnosia associadas a um comprometimento da função motora e executora.(20) Esta encontra-se marcada pela presença de parkinsonismo espontâneo, flutuações das funções cognitivas e alucinações visuais recorrentes.(21)

A rigidez e a bradicinesia, presentes na fase inicial em 25% a 50% dos casos, são os sinais parkinsonianos mais frequentes. Por outro lado, o tremor em repouso é pouco comum,

principalmente na população idosa. A distribuição é preferencialmente axial, podendo afetar a deambulação.(21)

As flutuações cognitivas (cuja origem está representada na figura 4), que duram desde segundos a dias e podem ser intercaladas por função quase normal, são variáveis quanto à severidade e tipo de sintomas envolvidos. Estas são mais frequentes no início da doença e manifestam-se por sinais de delírio sem fatores precipitantes identificáveis. Alterações do estado de consciência e da atenção, hipersonolência diurna, discurso incoerente e incapacidade de reconhecer o ambiente envolvente podem ser formas de apresentação.(20)

As alucinações visuais são, geralmente, complexas e detalhadas podendo ser acompanhadas, em alguns casos, por alucinações auditivas.(21) Estas surgem precocemente na história natural da doença e não desaparecem com o seu progresso. As alucinações podem ser acompanhadas de alterações da personalidade incluindo: diminuição da resposta emocional, abandono de passatempos e aumento da apatia, entre outros. O delírio ocorre na apresentação inicial em 56% dos casos e atinge 65% dos indivíduos em algum ponto da doença. A depressão é, também, um achado comum na DCL estando presente em mais de 50% dos casos.(25)

Dos distúrbios do sono, o DCR é a perturbação mais comum e, geralmente, inicia-se simultaneamente ou imediatamente após o início do parkinsonismo. Os pacientes com DCL apresentam uma sensibilidade notória a neurolépticos que se manifesta pelo início súbito da perda de capacidade cognitiva, confusão, episódios psicóticos e exacerbação dos sintomas de parkinsonismo sendo que, em casos mais graves, pode mesmo ocorrer síndrome neuroléptico maligno podendo, assim, conduzir à morte.(25)

A disfunção autonómica é um aspeto proeminente e com grande impacto reportado pelos pacientes e família. A obstipação (figura 4) é uma queixa inicial frequente e pode preceder os sintomas motores e cognitivos em mais de uma década. A hipotensão ortostática (presente em 15% dos casos), a diminuição da sudorese, sialorreia, seborreia, intolerância ao calor, disfunção urinária, diarreia e/ou disfunção erétil/impotência (figura 4) também se encontram entre os sintomas da DCL.(25)

Alterações do sono como marcadores precoces das doenças neurodegenerativas:
Doença de Parkinson e demência dos corpos de Lewy

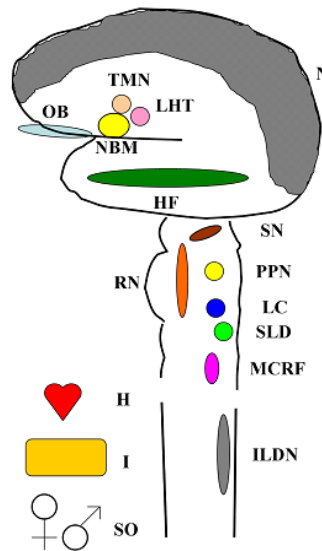


Figura 4. Representação esquemática do cérebro, medula espinhal e estruturas periféricas e autonômicas que podem ser afetadas por doença dos corpos de Lewy e a associação dos achados clínicos com a disfunção de cada estrutura. Segundo esta hipótese, a lesão do bulbo olfatório está associada à anosmia enquanto a lesão do núcleo basal de Meynert, da formação hipocámpica e do neocórtex são associadas às alterações cognitivas observadas na DCL. As alterações ciclo sono-vigília bem como a hipersônia devem-se, respetivamente, ao atingimento do núcleo tuberosomamilar e do hipotálamo lateral. Por sua vez, a disfunção autonômica associa-se, por exemplo, à afeção da coluna de células intermediolaterais levando ao desenvolvimento de ortostatismo. Por fim, a depressão deve-se a alterações no núcleo de rafe e *locus coeruleus*. OB=Bulbo olfatório, TMN= núcleo tuberosomamilar, LHT= hipotálamo lateral, NBM= núcleo basal de Meynert, HF= formação hipocámpica, N= neocórtex, SN= substância negra, PPN= núcleo pedunculopontino, RN= núcleo de rafe, LC= *locus coeruleus*, SLD= núcleo sublaterodorsal, MCRF= formação reticular magnocelular, ILDN= coluna de células intermediolaterais, H= inervação simpática do coração, I= inervação entérica do intestino, SO= inervação autonômica dos órgãos sexuais (adaptado de (26))

4. Alterações do sono como marcadores precoces das doenças neurodegenerativas

O sono e as doenças neurodegenerativas têm uma relação bidirecional pelo que, por vezes, torna-se confuso compreender se se tratam de uma causa ou de um sintoma de uma doença subjacente em desenvolvimento.(27) No entanto, está claro que as alterações do sono têm um grande impacto na qualidade de vida das pessoas e que são um achado comum nas doenças neurodegenerativas podendo preceder em vários anos as manifestações clínicas mais comumente associadas e tornarem-se, deste modo, a primeira manifestação.(28,29) Atualmente apontam-se alguns marcadores somnológicos para as doenças neurodegenerativas, nomeadamente, perda do sono de ondas lentas (PSOL), fragmentação do sono, movimentos periódicos de membros (MPM) e o DCR entre outros.(30)

O DCR, mais comumente abordado na literatura médica, é um potencial marcador pré-clínico das α -sinucleinopatias, particularmente, da DP e DCL uma vez que, numa proporção considerável dos casos, o DCR está presente alguns anos antes da demência ou do parkinsonismo.(7,31) Esta relação sugere um provável atingimento precoce das vias neuronais responsáveis pela regulação do sono REM através do processo neurodegenerativo ligado à α -sinucleína.(27)

Esta hipótese traduz-se numa nova abordagem na nossa tentativa de compreender a patofisiologia destas duas patologias e poderá, no futuro, representar uma nova janela terapêutica para medidas de neuroprotecção bem como uma nova abordagem terapêutica e preventiva.(31)

Por outro lado, os nossos hábitos de sono (por exemplo, o número de horas ou o período em que dormimos) também pode afetar o risco de desenvolvimento de DP. Segundo o *Nurses Health Study*, um menor tempo de sono pode ter um impacto positivo uma vez que se demonstrou uma associação entre um maior número de horas de sono e um risco mais elevado de DP mesmo após realização do ajuste para a idade e tabagismo. Na prática, quando comparado com o risco de desenvolvimento de DP nas enfermeiras que dormiam 6h, ou menos, o risco relativo observável para 7, 8 e 9h foi de, respetivamente, 1.10, 1.59 e 1.80.(32)

O trabalho por turnos (TpT) também afeta o ritmo circadiano e acarreta consequências psicológicas, fisiológicas e sociais. Estas traduzem-se por insónia, SDE e redução do estado de alerta e da performance.(4,25) O TTS sofre uma redução, normalmente, de 1 a 4 horas e a sua qualidade também é geralmente afetada.(4)

Neste mesmo estudo, observou-se uma associação inversa significativa entre o número de anos passados a trabalhar no turno da noite e o risco de DP. Utilizando as enfermeiras

que não realizaram turnos noturnos como grupo de controlo, constatou-se que o risco de desenvolvimento de DP em relação ao número de anos de trabalho por turnos foi de 0.71 em 1-2 anos, 0.85 em 3-5 anos, 0.53 em 6-14 anos e e 0.52 após 15 ou mais anos. Em suma, o número de horas de sono e os anos de TpT são fatores independentes para o risco de DP.(32)

O mecanismo por detrás desta associação não é ainda compreendido, no entanto, o TpT tem sido associado a um aumento modesto nas concentrações plasmáticas de estradiol e ácido úrico que, de acordo com alguns estudos, têm um papel protetor em relação à DP.(32)

4.1. Sonolência diurna excessiva

4.1.1. Visão Geral

A sonolência diurna excessiva (SDE), também referida como hipersónia, define-se pela incapacidade de permanecer acordado e em estado de alerta completo durante o dia ou como uma sonolência inapropriada e indesejada durante as horas de vigília.(15,33,34)

A SDE é referida quer como um sintoma pré-motor da DP quer como um componente da fase avançada.(35-37) A sua prevalência na DP não está completamente estabelecida, porém, Tholfsen *et al.* concluíram que esta é um achado comum nas fases iniciais da DP e que a sua prevalência aumenta com a evolução desta patologia.(36) Para além disso, a SDE tem sido associada a uma DP com maior duração bem como ao desenvolvimento de demência.(38)

4.1.2. SDE nas doenças neurodegenerativas

SDE pode constituir um dos sintomas pré-motores da DP ou um fator de risco para a mesma.(37) Abbot *et al.* através do *Honolulu-Asia Aging Study* (realizado unicamente em homens) determinaram que a incidência da DP é três vezes superior naqueles que apresentavam SDE quando comparados com os não afetados (5.5 versus 1.7/100 pessoas por ano).(34) Esta associação permanece válida mesmo após o ajuste para possíveis fatores de confusão como tabagismo, consumo de café, frequência do movimento intestinal, função cognitiva, humor depressivo e insónia.(28,37)

A presença de SDE está associada, tal como o DCR, com o desenvolvimento da DP em idade mais avançada, sexo masculino, pacientes que requerem doses mais elevadas de dopaminérgicos e a DP associada a alucinações. Em adição, a SDE correlaciona-se com parkinsonismo mais severo, com a diminuição da capacidade cognitiva e demência.(28,38)

O mecanismo não é completamente compreendido, no entanto, existe uma provável etiologia multifatorial para a qual contribuem: o processo neurodegenerativo primário;

regimes medicamentosos complexos; alterações estruturais do sono relacionadas com a idade e presença de outros distúrbios do sono, por exemplo, os MPM, SAHOS ou fragmentação do sono.(37)

A fragmentação do sono precede, normalmente, os sintomas motores. Assim sendo, coloca-se a hipótese de que o seu início se relaciona com a neurodegeneração em áreas como o núcleo de rafe (RN) e o *locus coeruleus* (LC). Deste modo, a fragmentação pode corresponder a fases pré-clínicas do estadiamento de Braak (estadio 1 e 2).(27) Esta hipótese é abordada mais extensivamente aquando da abordagem da relação do DCR com a DP e DCL.

A perda da substância hipotalâmica promotora do despertar, hipocretina (orexina), tem sido implicada na SDE associada a DP.(37) Por sua vez, também a secreção da melatonina parece estar envolvida na SDE. Nos doentes com DP é observável uma diminuição na amplitude da secreção de melatonina especialmente acentuada naqueles que apresentavam SDE. A melatonina é particularmente importante pois apresenta um papel antioxidativo relevante na neurotoxicidade em modelos animais da DP. Esta, aparentemente, consegue inibir a agregação da α -sinucleína e a sua toxicidade pelo que tem um grande impacto na patofisiologia da DP e DCL.(27)

4.1.3. Tratamento

O tratamento da SDE passa pela educação dos pacientes quanto à importância de uma boa higiene do sono. É recomendável a diminuição ou suspensão de medicamentos com efeito soporífero bem como a administração de fármacos com um perfil ativador (por exemplo, a selegilina) num período distante da hora de dormir.(37)

Podem ser utilizados fármacos como a dextroanfetamina, metanfetamina e o metilfenidato no tratamento da SDE mas, devido aos seus efeitos adversos, estes não são comumente utilizados. Alguns estudos apontam para o papel benéfico do uso de modafinil em doses de 100 a 200mg/dia embora não seja consensual.

Nos pacientes com DP e SDE, o uso de melatonina bem como o recurso a ramelteon podem ser benéficos.(37)

4.2. Síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono

4.2.1. Visão Geral

A síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) é comum e caracteriza-se pela presença recorrente de episódios de apneia/hipopneia que resultam da obstrução completa ou parcial, respetivamente, das vias aéreas superiores conduzindo, assim, à hipoxia intermitente e, conseqüentemente, ao despertar.(39-41)

A apneia pode definir-se como uma cessação completa do fluxo oronasal por, pelo menos, 10s. Por sua vez, a hipopneia requer uma queda superior ou igual a 30% do fluxo oronasal a partir do nível basal associada com uma diminuição igual ou superior a 4% da saturação oxiemoglobina; uma queda igual ou superior a 50% do fluxo em relação ao nível basal e diminuição superior ou igual a 3% da saturação de oxiemoglobina; uma redução do fluxo juntamente com um despertar eletroencefalográfico.(41)

A nível de sintomatologia, a SAHOS inclui: SDE, o sintoma diurno mais comum; diminuição da concentração e alterações de humor; cefaleias matinais; ressonar e testemunho de parceiro de cama referindo pausas respiratórias.(41)

A SHAOS associa-se à inflamação sistémica e ao declínio cognitivo e apresenta um papel importante no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (por exemplo, fibrilhação auricular), endócrinas e metabólicas. A inflamação e a fragmentação do sono podem ter também um papel importante no processo de neurodegeneração.(39,40)

4.2.1. Critérios de Diagnóstico

O diagnóstico de SAHOS pode ser estabelecido se estiverem presentes sintomas de perturbação da ventilação noturna ou sonolência diurna conjuntamente com um Índice Apneia/Hipopneia (IAH) - frequência de apneias e hipopneias por hora de sono - com um valor de 5 ou, apenas, pela presença de IAH superior ou igual a 15.(42) A gravidade da doença é, igualmente, determinada pelo IAH sendo que os valores de 5, 15 e 30 correspondem, respetivamente, leve, moderado e severo.(41)

4.2.2. Epidemiologia

A SHAOS é uma doença relativamente comum que afeta 9 a 47% das mulheres e 17-52% dos homens, dependendo dos critérios utilizados no estudo, e a sua prevalência aumenta com a idade.(40) É curioso observar que, nos asiáticos, a SAHOS associa-se a um índice de

massa corporal mais baixo, pelo que, pode dever-se a fatores como anomalias craniofaciais ou genéticos.(41)

Entre os fatores de risco incluem-se: a idade, verificando-se uma correlação linear entre a SAHOS até aos 65 anos onde se dá o platô; sexo masculino; presença de obesidade e consumo de álcool; fatores hormonais, nomeadamente, a menopausa pelas alterações na distribuição da gordura corporal ou diminuição do tónus muscular da via aérea e pela dessincronização dos músculos inspiratórios com os da faringe; presença de alterações craniofaciais e componente familiar.(41)

4.2.3. Fisiopatologia

Do ponto de vista patofisiológico, múltiplos fatores podem estar envolvidos: vias aéreas com dimensões reduzidas, alteração do centro respiratório, instabilidade sono/vigília, responsividade ao despertar alterada bem como disfunção dos músculos dilatadores da via aérea superior.(40)

Pessoas com SAHOS apresentam vias aéreas mais pequenas e mais facilmente colapsáveis quer pela presença de alterações craniofaciais quer pelo aumento dos tecidos moles ou depósitos anormais.(42)

Na vigília, o fluxo de ar é mantido graças à ação dos músculos dilatadores da laringe. No entanto, durante o sono a atividade muscular encontra-se diminuída e também existe uma diminuição do volume pulmonar na posição supina, o que contribui para que haja uma restrição do fluxo das vias aéreas, resultando em apneia ou hipopneia. Estes fatores associados à retenção do dióxido de carbono levam à ativação dos músculos da faringe de forma a manter a via aérea patente.(41) Contudo, nas pessoas com SAHOS, o colapso total ou parcial das vias aéreas dá-se durante o sono e o despertar pode ser necessário para retomar a correta ventilação. Nos adultos a obstrução dá-se, geralmente, a nível do palato mole ou língua.(42)

4.2.4. Apneia obstrutiva do sono e doença de Parkinson

A SAHOS ocorre em 20 a 60% dos pacientes com DP.(40) Yeh *et al.*, num estudo realizado em asiáticos determinaram que a incidência da DP nos pacientes com SAHOS era 1.37 vezes superior quando comparado com o grupo de controlo. Além disso, determinaram que a incidência de DP, durante os 5,6 anos de seguimento, foi de 2.30 em cada 1000 pessoas por ano naqueles com SAOS e de 1.71 em cada 1000 pessoas por ano no grupo de controlo. Os autores concluíram, também, que o subgrupo mais afetado era constituído por pessoas idosas (incidência de 1.34), com doença arterial coronária, acidente vascular cerebral e doença renal crónica.

Sheu *et al.* corroboram a ideia de SAHOS como possível fator de risco para o desenvolvimento de DP. Contudo, ao contrário de Yeh *et al.* que nos indica uma incidência superior em homens (1.47), afirmam que em mulheres com SAHOS o risco de desenvolvimento da DP é superior (taxa de risco ajustada de 3,54%).(39)

Segundo Yeh *et al.*, a SAHOS ao reduzir a perfusão cerebral gera um aumento do *stress* oxidativo. Este último define-se como um excesso de espécies reativas comparativamente à presença de antioxidantes o que leva a um dano biomolecular possuindo, assim, um papel relevante na neurodegeneração.(5,39)

No curso inicial da DP, observa-se défice de alguns neurotransmissores como é o caso da dopamina, serotonina, acetilcolina e noradrenalina.(39) Existem evidências de que o recetor de dopamina D2 dos astrócitos (DRD2) modula a imunidade inata através de aB-cristalina que suprime a neuroinflamação. A inativação do DRD2, em ratinhos, demonstrou um aumento da resposta inflamatória no sistema nervoso central e um aumento da neurotoxicidade. Também a proteína C reativa sugere a possibilidade da inflamação crónica se associar ao processo de neurodegeneração na DP.(39)

A hipoxia intermitente, associada à presença de SAHOS, pode aumentar a perda de neurónios dopaminérgicos (via mecanismos de isquémia/reperfusão) e o *stress* oxidativo afetando, deste modo, negativamente a capacidade motora. Estudos realizados em animais, observaram que a exposição a períodos de hipoxia resulta num declínio da memória e da capacidade de aprendizagem que não é totalmente reversível. Existe, também, um aumento da apoptose neuronal e dos astrócitos em áreas do córtex frontal e nas zonas do hipocampo. Apurou-se igualmente uma redução da concentração de noradrenalina bem como a lesão de certos grupos de neurónios associados a catecolaminas com destaque para a substância cinzenta periaquedutal dopaminérgica e o LC.(39,40)

A morfologia e a fisiologia neuronal varia de acordo com a região anatómica e o sistema neurotransmissor envolvido sendo que determinadas populações neuronais podem exibir sensibilidade seletiva ou aumentada a agressões. Os neurónios da substância nigra (SN) são particularmente vulneráveis a lesões causadas pelo *stress* oxidativo. Estes neurónios, nas suas condições basais, estão sujeitos a sobrecarga devido a exigências energéticas elevadas e ao transporte antero e retrógrado longo (figura 5.A). É também importante lembrar que o metabolismo da dopamina, mediado pela monoaminoxidase-B, produz peróxido de hidrogénio - na figura 5 parte B - pelo que existe uma carga oxidativa endógena.(5) No entanto, estes mecanismos não estão ainda completamente esclarecidos.(39,40)

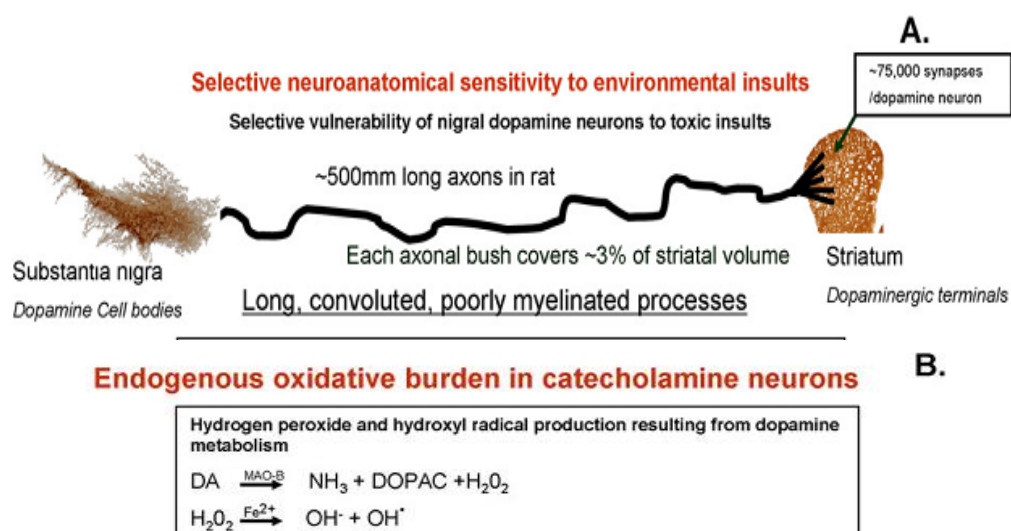


Figura 5. Sensibilidade seletiva do sistema dopaminérgico nigro-estriatal aos tóxicos. A - Sensibilidade neuroanatómica seletiva a agressões ambientais. B - Carga oxidativa endógena nos neurónios do sistema da catecolamina. Adaptado de (5).

A SAHOS parece, ao contrário de outras alterações do sono, apresentar-se como um fator que influencia o desenvolvimento e não como um sintoma que acompanha a evolução da neurodegeneração.(27) Estudos voltados para o estabelecimento da relação temporal entre o surgimento da SAHOS e o desenvolvimento da DP são ainda necessários.

4.2.5. Tratamento

Medidas como a redução do peso, evicção de álcool ou toma de relaxantes musculares e cessação tabágica podem trazer benefícios.(42)

O tratamento recomendado para a SAHOS é a pressão positiva contínua na via aérea sendo mais comumente conhecida pela sua designação inglesa *continuous positive airway pressure* (CPAP). Em estudos realizados em pacientes com DP e SAHOS, o CPAP demonstrou produzir um tratamento eficaz da SAHOS que se traduz na redução do IAH e da quantidade de tempo em que a saturação de oxigénio é inferior a 90% além de melhorar a qualidade de sono. Esta última caracteriza-se pela diminuição da percentagem de fase 2 de sono NREM, aumento da fase 3 e redução do número de despertares. Também se observou que ao fim de três semanas existe uma redução da SDE.(43)

Existem outras opções que devem ser consideradas: peças bucais, cirurgia ou farmacoterapia com modafinil principalmente naqueles com SDE residual.(42)

4.3. Síndrome das pernas inquietas

4.3.1. Visão geral

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é uma doença neurológica com elevada prevalência descrita por Ekbom em 1945.(44-46) Esta caracteriza-se pela urgência em movimentar as pernas e, menos frequentemente, os braços, tronco, cabeça e pescoço em resposta à presença de parestesias e sensações desagradáveis (queimadura, comichão, formigueiro e/ou de rastejar). Os sintomas pioram, ou ocorrem, exclusivamente em repouso e são mais comuns ao entardecer e à noite afetando a capacidade dos pacientes em adormecer e provocando, frequentemente, despertares.(2,4,28,45-47)

O alívio, parcial ou completo, dos sintomas por atividade física é imediato e prolonga-se desde 30 minutos a várias horas dependendo da gravidade da patologia. (2,4,28,45,47)

Alterações como o défice de ferro, gravidez, insuficiência renal associada a hemodiálise, diabetes mellitus tipo 2, hiperatividade com défice de atenção e a cirurgia gástrica têm sido associadas ao aparecimento de SPI.(2,4) Nas grávidas, afetadas em 20% dos casos, os sintomas desaparecem cerca de 4 semanas após o parto.(4)

4.3.2. Critérios de diagnóstico

O diagnóstico é essencialmente clínico.(46) Segundo os critérios do Grupo de Estudo Internacional da Síndrome das Pernas Inquietas, para efetuar o diagnóstico são necessários todos os seguintes critérios: presença de uma necessidade compulsiva, irresistível e intensa em movimentar os membros afetados geralmente associada/causada por sensação desagradável parestésica ou dolorosa nas pernas; sintomas que começam ou agravam em períodos de descanso - com a pessoa sentada ou deitada; alívio temporário dos sintomas com atividade física, exercícios e/ou massagem e, por fim, característica circadiana ocorrendo no horário noturno antes de dormir ou durante a noite.(2,44,46,48)

Outros achados auxiliam o diagnóstico em crianças ou pessoas com transtorno cognitivo: presença de MPM, história familiar positiva, resposta a dopaminérgicos, evolução crónica e progressiva bem como a idade de início dos sintomas.(46)

4.3.3. Epidemiologia

A prevalência da SPI está estimada entre 4 a 10% na população geral sendo mais comum na Europa e América do Norte onde atinge 5 a 15% da população.(45,49)

A SPI afeta mais as mulheres e apresenta um padrão de herança autossômica dominante com elevada penetrância.(2,46) Aqueles que apresentam história familiar (40% dos casos) apresentam início dos sintomas antes dos 30-35 anos de idade contudo cerca de 50-63% dos pacientes com SPI têm um familiar afetado. A apresentação após os 30-35 anos (25% dos casos) caracteriza-se por história familiar menos prevalente, sintomas mais intensos à instalação do quadro e evolução mais rápida.(46)

Mais de metade dos casos de SPI idiopática estão associados a história familiar.(4)

4.3.4. Fisiopatologia

A causa exata de SPI não é conhecida contudo alguns estudos sugerem o envolvimento do déficit de ferro e de anomalias dos sistemas dopaminérgicos havendo, também, evidências de contribuição genética.(4,50)

O ferro é um cofator da tirosina hidroxilase. Esta é necessária na síntese de dopamina e para a atividade do DRD2.(4,50) Na SPI, os níveis de ferro na SN - responsável pelo controlo dos movimentos voluntários - estão diminuídos. Numa minoria dos pacientes, os níveis de ferro no líquido cerebrospinal também se encontram diminuídos e a suplementação do mesmo, em alguns casos, diminuiu os sintomas. Também a severidade da SPI se correlacionada com níveis diminuídos de ferritina e aumento da transferrina.(50)

Apesar de se considerar que haja um mecanismo dopaminérgico por detrás da SPI, a associação desta com a severidade de manifestações não dopaminérgicas da DP - alterações do humor, cognição, autonómicas e psicóticas - levanta a possibilidade de um mecanismo não dopaminérgicos.(51)

4.3.5. SPI nas doenças neurodegenerativas

A prevalência da SPI nos doentes com DP é muito variável (0% a 52%) contudo esta precede-a em 0,6% a 50% dos casos.(28,52) O estudo *Health Professional Follow-up* demonstrou que homens com SPI têm um risco superior de desenvolver DP comparativamente aos que não a apresentam. Outros estudos, embora de pequenas dimensões, têm corroborado esta associação.(51)

Walter *et al.*, observaram que 4 dos 85 pacientes com SPI desenvolveram DP o que demonstra uma prevalência de DP superior à população geral com mais de sessenta anos.(51) Mais recentemente, Moccia *et al*, observaram que a taxa de incidência de SPI é, aparentemente, mais elevada nas pessoas com diagnóstico recente de DP (6.8%).(52) Por sua vez, Wong *et al.* concluíram que a presença de SPI, com sintomas severos, está associada a um maior risco de DP durante os primeiros quatro anos pós-diagnóstico. Como esta associação

não se verifica ao fim de oito anos, os investigadores defendem que a SPI é uma manifestação clínica precoce e não de um fator de risco.(51)

No entanto, considera-se que a SPI presente na DP não é a mesma entidade que a SPI idiopática. Esta variante apresenta-se em pessoas mais velhas; com menor história familiar de SPI idiopática; maior índice de movimentos periódicos dos membros inferiores; escalas de IRLSSG indicando maior severidade; níveis de ferritina mais baixo e hipercogénicidade da SN.(51) A presença de SPI nestes doentes parece estar também associada com maior prevalência de depressão, maior duração dos sintomas da DP, incapacidade mais severa, uma maior disfunção cognitiva e uma maior duração da terapêutica antiparkinsoniana.(28,51)

Existem várias hipóteses sobre a relação entre estas duas patologias. Alguns estudos neurorradiológicos sugerem a presença de uma redução da hipercogénicidade da SN comparativamente ao grupo com DP sem SPI, apresentando reciprocamente imagens mais comprometidas. Achados que representam uma via nigro-estriatal dopaminérgica mais preservada, observada com recurso ao SPECT nas pessoas com ambas as patologias sugere o envolvimento de outros neurotransmissores diferentes da dopamina.(52)

4.3.6. Movimento periódico dos membros

O sono é, muitas vezes, interrompido por movimentos periódicos dos membros (MPM) que consistem em movimentos regulares, involuntários e altamente estereotipados como a extensão dos dedos, dorsiflexão do tornozelo e, ocasionalmente, flexão do joelho e anca.(4,45,50) Cerca de 80% a 90% dos pacientes com SPI apresentam MPM sendo relevante compreender que o índice de movimentos periódicos, registado via polissonografia, se correlaciona com a intensidade do quadro clínico geral desta patologia.(46)

Os MPM distinguem-se da SPI pela maior necessidade de movimentar as pernas sem que haja sensação de formigueiro ou queimadura. Neste caso as queixas são relativas à dificuldade em adormecer/manter o sono, insónia e/ou hipersonolência.(4) Os MPM podem ocorrer com o SPI ou independentemente.(15)

Para o seu diagnóstico é necessária uma história de SDE e uma polissonografia que confirme um distúrbio severo do sono.(2) Os MPM podem estar presentes também no DCR e, apesar de comum, a associação à SPI não é obrigatória.(4,50)

Na DP e no DCR observa-se um aumento significativo dos MPM quando comparado com as pessoas sem estas patologias. Schenck *et al.* demonstraram que o índice de MPM nos indivíduos com DCR idiopático que eventualmente desenvolvem parkinsonismo é superior aos que permanecem com esta patologia. Além disso, este achado sugere que a disfunção na DP não se limita ao sono REM mas também envolve o NREM.(53)

4.3.7. Tratamento

Na abordagem à SPI, formas leves a moderadas podem obter algum benefício com a suplementação com ferro e com a adoção de medidas não medicamentosas como evitar a privação de sono e minimizar o consumo de álcool, cafeína, tabaco e estimulantes cerebrais.(4,46)

Quando os sintomas são intermitentes, a primeira linha de tratamento consiste em levodopa ou pramipexol. O tratamento diário, nas formas moderadas a severas, recorre aos agonistas dopaminérgicos (ropinirole, pramipexol e rotigotina) como primeira linha. Destes últimos, o pramipexol é o preferido por se associar a baixa incidência de náuseas, vômitos e tonturas. Na SPI severa a metadona pode ser utilizada e a carbamazepina usa-se na forma dolorosa desta patologia.(2,47)

Por sua vez, os pacientes com MPM devem ser aconselhados a evitar cafeína, álcool e antidepressivos. O pramipexol e o ropinirole são os agonistas dopaminérgicos aconselhados como primeira linha. Estes permitem a redução ou eliminação dos movimentos dos membros e, conseqüentemente, dos despertares. A segunda linha consiste na associação de levodopa com carbidopa. O clonazepam pode melhorar o sono nestes pacientes.(2)

4.4. Distúrbio comportamental do sono REM

4.4.1. Visão Geral

O distúrbio comportamental do sono REM (DCR), descrito em 1986 por Schenck e seus colegas, associa-se frequentemente a sinucleinopatias como: a DP (associada ou não a demência), DCL, atrofia de múltiplos sistemas e, menos frequentemente, insuficiência autonómica pura.(7,8) O DCR precede, em muitos casos, estas patologias em anos ou décadas de tal forma que a sua forma idiopática é considerada uma manifestação clínica precoce e um marcador da neurodegeneração.(7)

O DCR define-se como uma parassónia associada ao sono REM e manifesta-se por comportamentos motores, simples ou complexos, em resposta a sonhos vívidos envolvendo normalmente cenas de perseguição e ataque.(7,8,26,31,53-55)

Este resulta da perda da atonia muscular fisiológica característica do sono REM.(7,8,26,31,53-55) A atividade motora, mais frequente que as vocalizações, varia desde movimentos moderados dos membros a atividades mais complexas como lutar ou tentar escapar da cama.(8,31,53) É comum estes indivíduos realizarem ações como pontapear, esmurrar, esbofetear, rastejar, gesticular, saltar, sentar, falar, gritar/berrar, praguejar, chorar e/ou rir.(8,26,53) As vocalizações, por sua vez, tendem a ser barulhentas e sugestivas de sensação desagradável.(26)

Estes comportamentos podem resultar em lesão do próprio ou do parceiro de cama.(8,31,56) Quando desperta, a pessoa não revela sinais de confusão e, frequentemente, pode não recordar o conteúdo dos sonhos ou referir que estes têm conteúdo emocional negativo marcado por emoções como medo e raiva.(8,56) Estes episódios ocorrem, preferencialmente, na última parte do sono ou de manhã cedo.(8)

No entanto, o DCR não violento também existe. Um estudo prospetivo aponta para que 80% demonstrem comportamentos não violentos apesar de todos apresentarem comportamentos violentos. Siclari *et al.*, ao focar-se no riso durante o DCR, observou-se que este comportamento não violento estava presente em até 21% dos pacientes com DCR. Nas gravações em vídeo, apenas 3,6% dos eventos motores são violentos pelo que se considera que estes sejam raros mas mais recordados pelos pacientes e/ou parceiros de cama.(53)

Na PSG, observa-se sono REM sem atonia (SRSA) que consiste num aumento do tónus na eletromiografia durante o sono REM e que reflete a perda de atonia. O mecanismo através do qual se relaciona com a DP e a DCL é sugerido pelo estadiamento de Braak como posteriormente é explicado.(8,26)

O DCR pode apresentar-se de forma aguda ou crónica. A forma aguda é normalmente causada por fármacos - por exemplo, antidepressivos tricíclicos, agentes colinérgicos, beta bloqueadores e, principalmente, inibidores de recaptção da serotonina - e substâncias aditivas como o álcool.(2,7,8,56) A crónica, por sua vez, é constituída pela forma idiopática e a associada a doenças psiquiátricas, endocrinológicas e neurológicas como, por exemplo, síndrome de Guillian-Barré, encefalite límbica, esclerose múltipla, narcolepsia, doença de Machado-Joseph, paralisia supranuclear progressiva, parkinsonismo de Guadeloupe, doença de Huntington e DA.(2,7,8,26,56) A forma idiopática é mais frequentemente associada às sinucleinopatias do que às restantes patologias.(56) O DCR pode, também, estar associado a lesões estruturais - como tumores, enfartes do tronco cerebral, malformações vasculares e placas de desmielinização - que atingem a área do tronco cerebral responsável pelo controlo do sono REM.(7,8)

4.4.2. Epidemiologia

O início das manifestações ocorre, tipicamente, por volta dos cinquenta a setenta anos.(7,56) O DCR é mais frequente no sexo masculino.(7,8,26,57) Apesar de não se conhecer com certeza a sua prevalência, estima-se que esta esteja compreendida entre 0,38 a 0,5% embora este valor se encontre, provavelmente, subestimado.(56)

O DCR está presente em cerca de 60% dos pacientes com DP distribuindo-se temporalmente da seguinte forma: 22% antes do início desta patologia, simultaneamente em 23% e 55% depois da mesma.(53)

4.4.3. Fisiopatologia

Estudos apontam que o DCR é causado por um processo neurodegenerativo, mediado pela alfa-sinucleína, do núcleo regulador do sono, especialmente no tegmento pontino, e que leva a que o tónus muscular voluntário não seja completamente suprimido.(2,31)

Supondo que os seres humanos seguem os mesmos princípios que os modelos animais, a atonia muscular no sono REM resulta da combinação da ativação do sistema motor inibitório com inibição do sistema facilitador, ambos no tronco cerebral.(8) O núcleo sublaterodorsal (SLD) ou o seu análogo humano e as suas projeções para os interneurónios espinais (mostrados como a linha pontilhada que representa a “via direta” na figura 6) correspondem à via comum final que causa a inibição ativa do sistema musculo esquelético no sono REM. A “via indireta” (representada pela linha tracejada do SLD para os interneurónios espinais na figura 6) também aparenta ter um papel pois as lesões do SLD causam uma redução da excitação da MCRF e, conseqüentemente, uma redução da inibição dos neurónios motores espinais (quer diretamente quer via interneurónios espinais).(58)

A preservação do tónus muscular durante o sono REM, embora necessária, não é suficiente para que se desenvolva o DCR uma vez que, a perda da atonia, conduz apenas ao aparecimento de SRSA. Pensa-se que o tegmento pontino esteja envolvido não apenas na atonia como na supressão dos geradores de padrões motores fásicos do tronco cerebral sugerindo que é a lesão do SLD e da MCRF a origem de comportamentos motores complexos.(8)

Pensa-se que o SLD funcionaria como um interruptor ligar/desligar do tónus muscular no sono REM. A interrupção do sistema do SLD com suas as suas projeções glutaminérgicas para a medula (mais especificamente, o núcleo reticular gigantocelular ventral ou MCRF) e/ou interneurónios espinais permite uma desinibição do controlo do córtex motor para os membros, provavelmente ultrapassando os gânglios basais e outras estruturas modulatórias. Estes modelos são suportados por vários casos de acidentes vasculares cerebrais, localizados em áreas pontomedulares, que levaram ao desenvolvimento de DCR.(56)

Embora todas as lesões estruturais tenham sido localizadas ao longo do tronco cerebral, mesencéfalo dorsal, ponte ou no bulbo raquidiano, alguns estudos de neuroimagem mostraram anomalia no lobo temporal mesial e não no tronco cerebral o que nos recorda que muito falta esclarecer para que se compreenda totalmente o mecanismo por detrás do DCR.(7)

Alterações do sono como marcadores precoces das doenças neurodegenerativas:
Doença de Parkinson e demência dos corpos de Lewy

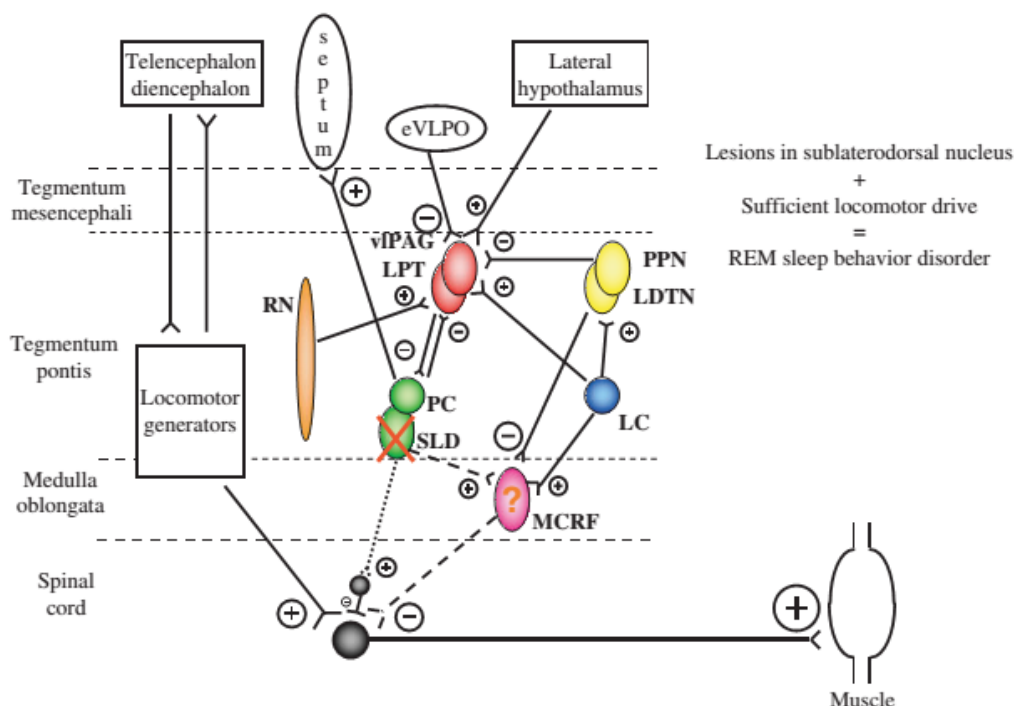


Figura 6. Modelo proposto para a fisiopatologia da desordem do comportamento REM. Projeções excitatórias representadas pelo círculo com o sinal de mais e projeções inibitórias representadas pelo círculo com o sinal de menos sendo que o tamanho destes símbolos representa o efeito relativo de cada projeção no núcleo. Os núcleos são representados por círculos ou formas ovais com cores sólidas que têm populações normais de neurónios e círculos ou formas ovais manchadas para aqueles núcleos com redução significativa da população de neurónios. A cruz reflete a ablação do núcleo. As influências tónicas relativas de cada projeção são representadas pela espessura da linha (a linha mais grossa representando uma influência mais forte e linhas mais finas influências mais fracas) e as linhas tracejadas e pontilhadas representando influências fracas devido a danos aos neurónios nos respetivos núcleos. A região REM desligada é representada pelo vIPAG e o LPT a vermelho, e a região REM-ligada é representada pelo PC e o SLD a verde. O SLD (ou o seu análogo em humanos) projeta-se para os interneurónios espinais (“via direta”, demonstrada pela linha pontilhada desde o SLD até aos interneurónios espinais) e provavelmente representa a via final comum que provoca inibição ativa da atividade muscular esquelética no sono REM. A “via indireta” demonstrada pela linha tracejada desde o SLD para a MCRF e para os interneurónios espinais podendo também estar envolvido na atonia observada pela EMG. Contudo, em humanos, não é ainda conhecido quais as lesões nas estruturas que se projetam para e a partir do MCRF e as lesões neste núcleo que afetam criticamente a atonia na EMG durante o sono REM. Abreviaturas: EMG = eletromiografia; eVLPO = parte ampliada do núcleo pré-óptico ventrolateral; LC = *locus coeruleus*; LDTN = núcleo tegmental laterodorsal; MCRF = formação reticular magnocelular; PC = pré-coeruleus; PPN = núcleo pedunculopontino; RN = núcleo de rafe; SLD = núcleo sublaterodorsal; vIPAG = parte ventrolateral da substância cinzenta periaquedutal. Adaptado de (26).

4.4.4. Diagnóstico

Os critérios da *International Classification of Sleep Disorders* definiram que o diagnóstico requer a presença de SRSA na PSG somado a pelo menos um dos seguintes: lesões, ou potenciais lesões, relacionadas com o sono ou comportamento disruptivo por história clínica ou comportamento do sono REM anormal documentado durante monitorização com PSG. Sendo, igualmente, necessário excluir atividade epileptiforme durante o sono REM a não ser que o DCR possa ser claramente distinguível de outra desordem epileptiforme relacionada com o sono REM bem como a alteração do sono não seja melhor explicada por outra condição.

(2,8,26,56) Existe a possibilidade da SRSA constituir um estado subclínico ou pré-clínico do DCR mas os dados são ainda insuficientes.(8)

O diagnóstico diferencial deve incluir outras parassônias não-REM - por exemplo, sonambulismo e terror noturno -, epilepsia do lobo frontal noturna, síndrome da apneia obstrutiva do sono, estados confusionais, ataques de pânico, alucinações e movimentos periódicos dos membros durante o sono (MPM).(8,26,56)

4.4.5. Relação com a DP e a DCL

O DCR tem demonstrado preceder e predizer o desenvolvimento de sinucleinopatias sendo que apenas uma pequena minoria não apresenta uma doença neurodegenerativa subjacente.(59) Pensa-se que processo neurodegenerativo responsável pela forma idiopática, afeta as áreas responsáveis pela atonia muscular que acompanha o sono REM - protuberância dorsolateral e o bulbo raquidiano - do tronco cerebral. Assim sendo, é compreensível que muitas pessoas com DCR idiopático possam desenvolver uma doença neurodegenerativa que, na maioria dos casos, tratar-se-á de DP, DCL ou atrofia sistêmica múltipla.(56)

O risco, particularmente para a DP e a DCL, foi estimado entre 20 a 45% ao fim de cinco anos e de 40 a 65% ao fim de dez anos.(35,57) Quanto ao período de latência, isto é, desde o início do DCR até ao diagnóstico da patologia neurodegenerativa, este ronda os 13 anos. (37) Curiosamente, embora se defenda que o DCR é mais frequentemente associada à atrofia de múltiplos sistemas (80 a 95%) e à DCL (50 a 80%) quando comparadas com a DP (33 a 60%) a sua prevalência exata não é conhecida.(8,35)

Iranzo *et al.* determinaram, através do seguimento durante 2,4 anos de pacientes com DCR idiopático sem défice cognitivo ligeiro (DCoL) que os pacientes que o desenvolviam apresentavam, nas regiões occipitais e centrais, um EEG mais lento (afetando particularmente as ondas teta e delta) durante a vigília e no sono REM. Estes achados eletroencefalográficos eram semelhantes aos encontrados em pacientes com DP ou DCL associada a demência o que sugere que um EEG mais lento pode ser um preditor do desenvolvimento de DCoL num curto espaço de tempo.(60)

Quanto à DP, a prevalência do DCR nos doentes em fases iniciais desta patologia encontra-se entre de 15 a 30%. O grupo de pessoas que se encontra na meia-idade que apresentam DCR e depressão evidenciam um risco superior à população mais idosa de desenvolver DP.(61) No entanto, esta alteração do sono afeta cerca de 50% das pessoas em algum ponto da sua doença sendo observável quer na forma esporádica quer naquelas com componente genética.(8,35) O DCR parece associar-se mais comumente aos pacientes com DP de subtipo acinético-rígido, uma história com maior duração, hipertensão ortostática, que requerem doses mais elevadas de fármacos dopaminérgicos e associa-se igualmente a um maior risco de declínio cognitivo.(8)

Boeve *et al.* comprovaram que o DCR é mais frequente no sexo masculino o que pode ajudar a explicar a predileção da DCL por este sexo. O mesmo estudo comprovou que esta patologia geralmente se inicia anteriormente à diminuição da capacidade cognitiva, ao parkinsonismo e à disfunção autonómica. O intervalo observado entre o início do DCR e as alterações acima referidas foi, mais frequentemente, de 10 anos (tabela 1). No entanto, em alguns casos precedeu a DP em 40 ou mais anos. Boeve e os seus colegas constataram que a capacidade preditiva do DCR para a presença de sinucleinopatias é de 94%. Quando estes consideram apenas os casos em que o diagnóstico foi comprovado por PSG, a capacidade preditiva aumentava para 98%.(7)

Tabela 1. Outros estudos sobre a relação entre DCL e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. (26,31,56,61)

Autores	Período de latência	Evoluem para doença neurodegenerativa
Iranzo <i>et al.</i>	11,5 anos	45% (>50% evoluíram para DP)
Postuma <i>et al.</i>	5 anos	17,7% (38% evoluíram para DP)
	12 anos	52,4%

Braak *et al.* propuseram um sistema de estadiamento com seis fases para a DP que, no entanto, é aplicável à evolução do DCR assumindo um contexto de doença dos corpos de Lewy que se pode desenvolver como DP ou DCL.(15,26)

Esta hipótese propõem a existência de uma sequência temporal no desenvolvimento das sinucleinopatias que se iniciariam principalmente no bulbo raquidiano apresentando uma progressão gradual para estruturas mais rostrais. No estadio 1, estruturas como o núcleo motor IX/X, a zona reticular intermédia e o bulbo olfativo são afetados por alterações degenerativas. A estas alterações somam-se a disfunção do núcleo sublaterodorsal, formação reticular magnocelular da medula e estruturas peri-*locus coeruleus* (Estadio 2, representado na figura 1) que podem levar ao aparecimento do SRSA e do DCR sendo o núcleo SLD o ponto crítico deste processo. Esta sequência temporal poderia explicar o porquê de o DCR preceder o parkinsonismo e o declínio cognitivo (Estadio 3, representado na figura 1, e 4) pois estes surgem quando se atinge um determinado ponto de degeneração da SN. No estadio 3, para além desta estrutura, são também afetados o núcleo pedunculopontino e o núcleo basal de Meynert, sendo este último responsável pelo declínio cognitivo. O mesmo modelo explica o porquê de estas patologias poderem preceder a demência que ocorre nos estadios 4 a 6 e em que se observa neurodegeneração e patologia adicional causada pela alfa-sinucleína em muitos pacientes com patologia dos corpos de Lewy.(26) É também no estadio 4 que se observam os primeiros sinais de parkinsonismo e que existe degeneração da maior parte da SN.(15)

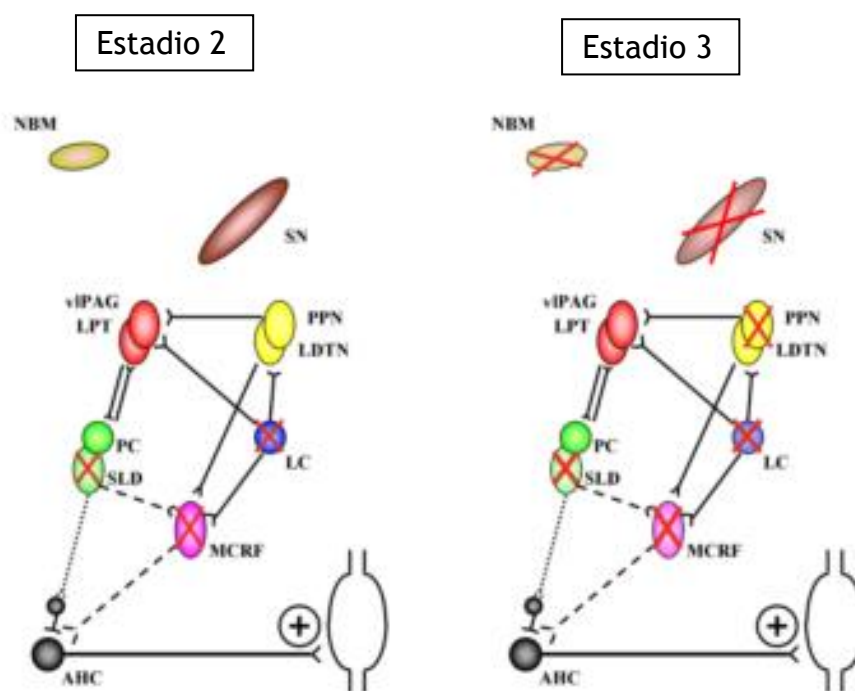


Figura 7. Esquema relativo à evolução temporal das sinucleinopatias que sugere a relação entre o início do DCR e o parkinsonismo e/ou demência. No estadio 1, não representado na figura, acredita-se que estruturas como o núcleo motor IX/X, a zona reticular intermédia e o bulbo olfativo sejam afetadas por alterações degenerativas. AHC= células do corno anterior, LC= *locus coeruleus*, LDTN= núcleo tegmental laterodorsal, LPT=tegumento pontino lateral, MCRF= formação reticular magnocelular, NBM= núcleo basal de Meynert, PC= pré-coeruleus, PPN= núcleo pedunculopontino, SLD= núcleo sublaterodorsal, SN= substância negra, vIPAG= parte ventrolateral da substância cinzenta periaquedual (adaptado de (26)).

A prevalência do DCR na DP idiopática varia entre 15 a 46%. No entanto, muitos pacientes com DP apresentam SRSA sem história de comportamento do sono onírico ou DCR na polissonografia com vídeo. Cerca de dois terços dos pacientes com DP apresentam atividade tônica submental no EMG durante pelo menos 20% do tempo de duração total do sono REM. Sendo que este achado poderia explicar o porquê de existir uma redução do sono REM reportado.(8)

4.4.6. Tratamento

As medidas não farmacológicas são muito importantes na prevenção de lesões, por exemplo, medidas simples como a remoção de objetos perigosos do quarto e a colocação do colchão no chão podem evitar as quedas. É também aconselhada a evitação da privação do sono, do consumo de bebidas alcoólicas e determinados medicamentos (principalmente antidepressivos).

Alterações do sono como marcadores precoces das doenças neurodegenerativas:
Doença de Parkinson e demência dos corpos de Lewy

A nível farmacológico, o clonazepam, numa dose de 0,5 a 2 miligramas, demonstrou ser o tratamento mais efetivo. Contudo, a melatonina (3-12 miligramas ao deitar) e o pramipexol também demonstraram eficácia.

Nos pacientes em que a DP já se encontra presente, a levodopa é o fármaco mais indicado.(2,56,62) No entanto, é importante compreender que não foram encontradas evidências de que o tratamento atual do DCR tenha impacto no processo neurodegenerativo.(59)

5. Conclusão

Diversos estudos apontam para diferentes marcadores somnológicos como a perda do sono de ondas lentas, sonolência diurna excessiva, síndrome da apneia obstrutiva do sono, movimentos periódicos de membros ou distúrbio comportamental do sono REM. Estes precedem em anos ou mesmo décadas a doença de Parkinson e a demência dos corpos de Lewy podendo mesmo ser a sua primeira manifestação.

Segundo Abbot *et al.*, a incidência destas patologias é três vezes superior nos pacientes que apresentavam sonolência diurna excessiva. A fragmentação do sono poderá dever-se ao atingimento do núcleo de rafe e do *locus coeruleus* correspondendo assim às fases pré-clínicas do estadiamento de Braak (estadio 1 e 2). Também existe uma diminuição da secreção de melatonina que tem um papel antioxidativo e na inibição da agregação da α -sinucleína pelo que poderá ter um grande impacto na patofisiologia da doença de Parkinson e na demência dos corpos de Lewy.

Quanto à síndrome de apneia/hipopneia obstrutiva do sono, de acordo Yeh *et al.*, a incidência da doença de Parkinson (2.30 em cada 1000 pessoas por ano durante os 5,6 anos de seguimento) nestes pacientes é 1.37 vezes superior. O mecanismo por detrás deste fenómeno poderá ser atribuído à redução da perfusão cerebral que gera um aumento do *stress* oxidativo. Este possui um papel relevante na neurodegeneração sendo os neurónios da substância nigra particularmente vulneráveis. Esta síndrome parece, ao contrário de outras alterações do sono, apresentar-se como um fator que influencia o desenvolvimento e não como um sintoma que acompanha a neurodegeneração.

A síndrome das pernas inquietas antecede o aparecimento da doença de Parkinson em 0,6% a 50% dos casos. Wong *et al.* refere que a presença de síndrome das pernas inquietas severa está associada a um maior risco de doença de Parkinson durante os quatro anos após o diagnóstico. Existem várias hipóteses que visam explicar a relação: estudos neurorradiológicos sugerem a presença de uma redução da hipercogenidade da substância nigra enquanto em outros existe uma via nigro-estriatal dopaminérgica mais preservada que sugere o envolvimento de outros neurotransmissores diferentes da dopamina.

Acerca dos movimentos periódicos dos membros Schenck *et al.* demonstraram que o índice de movimentos periódicos dos membros nas pessoas com distúrbio comportamental do sono REM idiopático que desenvolvem parkinsonismo é superior aos que apresentam a patologia isoladamente. Este achado sugere que as alterações na doença de Parkinson não se limitam ao sono REM mas também envolvem o NREM.

O distúrbio comportamental do sono REM tem demonstrado preceder e predizer o desenvolvimento de sinucleinopatias que na maioria dos casos será: doença de Parkinson, demência dos corpos de Lewy ou atrofia sistémica múltipla. O risco para o desenvolvimento das duas primeiras encontra-se estimado entre 20 a 45% ao fim de cinco anos e em 40 a 65% ao fim de 10 anos. O período de latência ronda os 13 anos. Na prática clínica, pensa-se que

este distúrbio se relaciona com a doença de Parkinson e a demência dos corpos de Lewy segundo o modelo de estadiamento de Braak.

A cada vez maior compreensão dos mecanismos por detrás destas patologias leva a que alguns cientistas considerem que estas sinucleinopatias e o distúrbio comportamental do sono do sono REM são, na realidade, diferentes estadios de um mesmo espectro. Esta teoria é suportada em parte pelo estadiamento de Braak em que a afetação progressiva de diferentes estruturas estaria na origem das patologias acima referidas. No entanto, a terminologia e as diferentes visões sobre o tema tornam-no ainda um pouco confuso. Entre as dificuldades encontradas na elaboração desta dissertação está o facto de, geralmente, os estudos que avaliam a possível relação entre as alterações do sono fisiológico e a presença das sinucleinopatias serem de pequenas dimensões e, por vezes, contraditórios. Por outro lado, existe um enfoque muito superior na relação entre o distúrbio de comportamento do sono REM e a doença de Parkinson deixando as restantes alterações num campo ainda mais obscuro.

Em relação ao futuro, ao compreendermos a forma como estas patologias se relacionam com a doença de Parkinson e a demência dos corpos de Lewy poderemos alcançar uma nova janela terapêutica. Quanto à terapêutica, talvez Postuma e seus colegas estejam corretos quando nos dizem que a neuroprotecção das sinucleinopatias falha por estarmos a intervir demasiado tarde. Ou seja, talvez o nosso pensamento não esteja errado mas o tempo em que aplicamos as medidas esteja. O diagnóstico atempado destas alterações poderá atualmente ajudar-nos na deteção precoce destas sinucleinopatias e talvez, num futuro próximo, permitir que a intervenção médica retarde ou previna a progressão da neurodegeneração para as fases mais avançadas em que o parkinsonismo, o declínio cognitivo (estadio 3) e a demência (estadio 4-6) se desenvolvam.

6. Bibliografia

1. Schupp M, Hanning CD. Physiology of sleep. *Br J Anaesth*. 2003;3(3):69-74.
2. Wickboldt AT, Bowen AF, Kaye AJ, Kaye AM, Rivera Bueno F, Kaye AD. Sleep physiology, abnormal States, and therapeutic interventions. *Ochsner J*. 2012;12(2):122-34.
3. Z Assefa S, Diaz-Abad M, M Wickwire E, M Scharf S. The Functions of Sleep. *AIMS Neurosci*. 2015;2(3):155-71.
4. Colten HR, Altevogt BM. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. National Academy of Sciences. 2006. 217-23 p.
5. Cannon JR, Greenamyre JT. The role of environmental exposures in neurodegeneration and neurodegenerative diseases. *Toxicol Sci*. 2011;124(2):225-50.
6. Woojin SK, Kagedal K, Halliday GM. Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(5-8):73.
7. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lin SC, Benarroch EE, Schmeichel AM, et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med*. 2013;14(8):754-62.
8. Zagnini S, Calandra-Buonaura G, Grimaldi D, Cortelli P. REM behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Sleep Med*. Elsevier B.V.; 2011;12(SUPPL. 2):S54-8.
9. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-76.
10. Thomas B, Beal MF. Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2007;16(R2):R183-94.
11. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525-35.
12. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):473-90.
13. Ylikotila P, Tiirikka T, Moilanen JS, Kaariainen H, Marttila R, Majamaa K. Epidemiology of early-onset Parkinson's disease in Finland. *Park Relat Disord*. 2015;21(1):938-42.
14. Moisan F, Kab S, Mohamed F, Canonico M, Le Guern M, Quintin C, et al. Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;1-6.
15. Swick TJ. Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. *Park Dis*. 2012;2012:205471.

16. Hobson DE. Clinical Manifestations of Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Can J Neurol Sci.* 2003;30:S2-9.
17. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull.* 2008;86(1):109-27.
18. Clarke CE. Parkinson's disease. *BMJ.* 2007;335(7617):441-5.
19. Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Teive H a. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(5):454-62.
20. Couto MJ. Demência com Corpos de Lewy Aplicabilidade dos critérios de diagnóstico. 2013.
21. Teixeira-Jr A, Cardoso F. Dementia with Lewy bodies: clinical and therapeutic management. *Rev Neurociencias.* 2005;2005(v.13):028-33.
22. Abbate C, Trimarchi PD, Inglese S, Viti N, Cantatore A, De Agostini L, et al. Preclinical Polymodal Hallucinations for 13 Years before Dementia with Lewy Bodies. *Behav Neurol.* 2014;2014:1-13.
23. Zaccai J. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing.* 2005;34(6):561-6.
24. Castro-Caldas A. Parasónia, alteração cognitiva e parkinsonismo. Três capítulos da Neurologia numa só identidade? *Sinapse.* 2014;14(1):5-8.
25. Karantzoulis S, Galvin JE. Update on Dementia with Lewy Bodies. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep.* 2013;2(3):196-204.
26. Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder: Updated Review of the Core Features, the RBD-Neurodegenerative Disease Association, Evolving Concepts, Controversies, and Future Directions. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;(1184):15-54.
27. Abbott SM, Videnovic A. Chronic sleep disturbance and neural injury: links to neurodegenerative disease. *Nat Sci Sleep.* 2016;8:55-61.
28. Zoccollella S, Savarese M, Lamberti P, Manni R, Pacchetti C, Logroscino G. Sleep disorders and the natural history of Parkinson's disease: The contribution of epidemiological studies. *Sleep Med Rev. Elsevier Ltd;* 2011;15(1):41-50.
29. Malkani R, Attarian H. Sleep in Neurodegenerative Disorders. *Curr Sleep Med Rep.* 2015;1(2):81-90.
30. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Rapid eye movement sleep behavioral events: a new marker for neurodegeneration in early Parkinson disease? *Sleep.* 2014;37(3):431-8.
31. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2009;72:1296-300.

32. Chen H, Schernhammer E, Schwarzschild MA, Ascherio A. A Prospective Study of Night Shift Work, Sleep Duration, and Risk of Parkinson's Disease. *Am J Epidemiol.* 2006;163(8):726-30.
33. Jennum P, Cano JS, Bassetti C, Clarenbach P, Mathis J, Poirrier R, et al. Sleep disorders in neurodegenerative disorders and stroke. Em: *European Handbook of Neurological Management.* 2011. p. 529-43.
34. dos Santos AB, Kohlmeier KA, Barreto GE. Are Sleep Disturbances Preclinical Markers of Parkinson's Disease? *Neurochem Res.* 2015;40(3):421-7.
35. Bezard E, Fernagut PO. Premotor parkinsonism models. *Park Relat Disord.* Elsevier Ltd; 2014;20(SUPPL.1):S17-9.
36. Tholfen L, Larsen J, Tysnes O, Gjerstad M. Excessive daytime sleepiness in early Parkinson's disease: a 5year follow-up. *Sleep Med.* Elsevier B.V.; 2013;14(2013):e19.
37. Videnovic A, Golombek D. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2013;243:45-56.
38. Compta Y, Santamaria J, Ratti L, Tolosa E, Iranzo A, Muñoz E, et al. Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. *Brain.* 2009;132(12):3308-17.
39. Yeh N-C, Tien K-J, Yang C-M, Wang J-J, Weng S-F. Increased Risk of Parkinson's Disease in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Medicine.* 2016;95(2):e2293.
40. Kaminska M, Lafontaine A-L, Kimoff RJ. The Interaction between Obstructive Sleep Apnea and Parkinson's Disease: Possible Mechanisms and Implications for Cognitive Function. *Park Dis.* 2015;2015:1-11.
41. Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: Natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nat Sci Sleep.* 2010;2:233-55.
42. Ho ML, Brass SD. Obstructive sleep apnea. *Neurol Int.* 2011;3(3):e15.
43. Neikrug AB, Liu L, Avanzino J a, Maglione JE, Natarajan L, Bradley L, et al. Continuous positive airway pressure improves sleep and daytime sleepiness in patients with Parkinson disease and sleep apnea. *Sleep.* 2014;37(1):177-85.
44. Peeraully T, Tan E-K. Linking restless legs syndrome with Parkinson's disease: clinical, imaging and genetic evidence. *Transl Neurodegener.* 2012;1(1):6. Obtido de:
45. Svensson LG, Ph D, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, et al. A Genetic Risk Factor for Periodic Limb Movements in Sleep. *N Engl J Med.* 2011;357(7):2187-98.
46. Aloé F, Tavares SMA. Síndrome das Pernas Inquietas. *Rev Neurocienc.* 2006;14(4):204-13.
47. Garcia-Borreguero D, Stillman P, Benes H, Buschmann H, Chaudhuri KR, Gonzalez Rodríguez VM, et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs

- syndrome in primary care. *BMC Neurol.* 2011;11(1):28.
48. Möller JC, Unger M, Stiasny-Kolster K, Oertel WH. Restless Legs Syndrome and Parkinson's disease - Related disorders or different entities? *J Neurol Sci.* Elsevier B.V.; 2010;289(1-2):135-7.
 49. Rijsman RM, Schoonderman LF, Rundervoort RS, Louter M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* Elsevier Ltd; 2014;20:55-9.
 50. Brown RE, Basheer R, Mckenna JT, Strecker RE, Robert W. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* 2013;92(3):1087-187.
 51. Wong JC, Li Y, Schwarzschild M a, Ascherio A, Gao X. Restless legs syndrome: an early clinical feature of Parkinson disease in men. *Sleep.* 2014;37(2):369-72.
 52. Moccia M, Erro R, Picillo M, Santangelo G, Spina E, Allocca R, et al. A Four-Year Longitudinal Study on Restless Legs Syndrome in Parkinson Disease. *Sleep.* 2015;39.
 53. Cochen De Cock V. Recent Data On Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder In Patients With Parkinson Disease: Analysis Of Behaviors, Movements, And Periodic Limb Movements. *Sleep Med.* 2013;14:749-53.
 54. Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain.* 2012;135(6):1860-70.
 55. Bugalho P, Viana-Baptista M. REM sleep behavior disorder and motor dysfunction in Parkinson's disease--a longitudinal study. *Park Relat Disord.* Elsevier Ltd; 2013;19(12):1084-7.
 56. Postuma RB, Gagnon J-F, Montplaisir JY. REM sleep behavior disorder: From dreams to neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* Elsevier B.V.; 2012;46(3):553-8.
 57. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain.* 2009;132:3298-307.
 58. 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(11):2770-88.
 59. Postuma RB, Gagnon J-F, Bertrand J-A, Génier Marchand D, Montplaisir JY. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology.* 2015;84(11):1104-13.
 60. Porter VR, Buxton WG, Avidan AY. Sleep, Cognition and Dementia. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(12).
 61. Wu Y-H, Liao Y-C, Chen Y-H, Chang M-H, Lin C-H. Risk of Premotor Symptoms in Patients with Newly Diagnosed PD: A Nationwide, Population-Based, Case-Control

Alterações do sono como marcadores precoces das doenças neurodegenerativas:
Doença de Parkinson e demência dos corpos de Lewy

Study in Taiwan. PLoS One. 2015;10(6):e0130282.

62. Maass A, Reichmann H. Sleep and non-motor symptoms in Parkinson ' s disease. J Neural Transm. 2013;120:565-9.