

A perturbação de comportamento do sono REM como indicador precoce do desenvolvimento e prognóstico de doenças neurodegenerativas.

André Alexandre Machado de Jesus

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Nuno Filipe Cardoso Pinto
Co-orientador: Prof^a. Doutora Maria Assunção Vaz Patto

Junho de 2023

A perturbação comportamental do sono REM como indicador precoce do desenvolvimento e prognóstico de doenças neurodegenerativas

Declaração de Integridade

Eu, André Alexandre Machado de Jesus, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 38830, de Medicina, da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 30/06/2023

André Alexandre Machado de Jesus

Resumo

Introdução: A perturbação de comportamento do sono com movimento rápido dos olhos (REM) é uma parassónia que ocorre durante esta fase do sono e que acontece, geralmente, em associação a sonhos vívidos. Caracteriza-se pela ausência de atonia muscular durante o sono REM que resulta em atividade motora simples ou complexa (nomeadamente comportamentos motores violentos como esbracejar e pontapear). Existem 2 formas desta perturbação: a primária ou idiopática, e a secundária. A forma idiopática parece preceder doenças neurodegenerativas pelo que poderá funcionar como indicador precoce do desenvolvimento deste tipo de doenças e tornar mais fácil o diagnóstico, antecipando o início do tratamento de forma a retardar a evolução dos sintomas e a melhorar o prognóstico.

Com esta revisão tentamos perceber se a perturbação comportamental do sono REM pode ser utilizada como indicador precoce do desenvolvimento de alguns processos neurodegenerativos, nomeadamente associados à Doença de Parkinson, Demência dos Corpos de Lewy e Atrofia Multissistémica e tentar definir o intervalo de tempo entre o aparecimento das alterações comportamentais e o diagnóstico da doença neurodegenerativa. Por fim, tentaremos também perceber o papel da Polissonografia (PSG) no diagnóstico e quais os achados eletroencefalográficos e eletromiográficos mais relevantes do doente com perturbação de comportamento do sono REM que possam indicar a evolução para estas doenças, bem como perceber de que forma o diagnóstico precoce pode influenciar o prognóstico deste tipo de doenças.

Métodos: Foi feita uma revisão da literatura dos últimos 20 anos recorrendo às bases de dados Pubmed e Scopus. Foram incluídos estudos publicados até Dezembro de 2022, em português, inglês e espanhol e selecionados numa primeira abordagem por título e resumo. Em seguida foi feita uma seleção dos estudos a incluir segundo os critérios de inclusão e exclusão.

Resultados: Dos 8 estudos analisados resultou uma taxa de conversão para doença neurodegenerativa que variou entre 23,2% (que correspondeu a um *follow-up* médio de 3 anos) e 80% (para um *follow-up* médio de 14.2 anos). Adicionalmente, em dois dos estudos foram calculadas taxas de conversão progressivas de 10,6% em 2 anos, 17,9% em 3 anos, 31,3 a 33,1% em 5 anos, 51,4% em 8 anos, 75,7% em 10 anos e 90,9% a 14 anos. Relativamente ao diagnóstico, a progressão para Doença de Parkinson ocorreu entre 38

e 61% dos indivíduos, no caso da Demência dos Corpos de Lewy houve uma taxa de conversão entre 14 e 45% e na Atrofia Multissistémica a taxa de conversão foi entre 2 e 12%. O intervalo entre o início da perturbação comportamental do sono REM e o diagnóstico da doença neurodegenerativa situa-se entre os 12,2 e 19,5 anos. Relativamente aos achados na polissonografia, apenas se verificou uma diminuição na percentagem de sono em fase N3 e um aumento da percentagem de sono REM sem atonia no grupo com distúrbio comportamental do sono REM em relação ao grupo controlo. Adicionalmente, parece haver uma associação entre o aumento da atividade eletromiográfica tónica e progressão para Doença de Parkinson e aumento da atividade fásica e desenvolvimento de Demência dos Corpos de Lewy.

Conclusões: Apesar de não ser ainda possível estabelecer uma relação direta entre RDB e as doenças neurodegenerativas estudadas, estudos anteriores parecem apontar nesse sentido. Esta revisão da literatura revela que parece haver uma taxa de conversão por ano entre 5.38 e 7.73% e uma percentagem maior de pacientes a desenvolver DP, em detrimento de demência. Sugere-se que a RBD pode ser considerada um sinal precoce do risco de desenvolver doença neurodegenerativa e ainda considerar a polissonografia como um meio complementar de diagnóstico importante no diagnóstico precoce de RBD, que pode levar à adoção de medidas preventivas numa fase pré-clínica da doença neurodegenerativa. De futuro, serão necessários mais estudos prospectivos com maior número de doentes de forma a confirmar esta possibilidade e uma melhor caracterização dos registos poligráficos para identificar possíveis alterações.

Palavras-chave

Sono; Alterações comportamentais do sono REM; REM; Doenças Neurodegenerativas; Doença de Parkinson; Demência dos Corpos de Lewy; Atrofia Multissistémica; Polissonografia.

A perturbação comportamental do sono REM como indicador precoce do desenvolvimento e prognóstico de doenças neurodegenerativas

Abstract

Introduction: Rapid Eye Movement (REM) sleep behavior disorder is a parasomnia that occurs during this stage of sleep and is typically associated with vivid dreams. It is characterized by the absence of muscle atonia during REM sleep, resulting in simple or complex motor activity (including violent motor behaviors such as flailing and kicking). There are two forms of this disorder: primary or idiopathic, and secondary. The idiopathic form appears to precede neurodegenerative diseases and may serve as an early indicator of the development of such diseases, facilitating early diagnosis and initiation of treatment to delay symptom progression and improve prognosis.

In this review, we aim to investigate whether REM sleep behavior disorder can be used as an early indicator of the development of certain neurodegenerative processes, specifically those associated with Parkinson's disease, Lewy Body Dementia and Multiple System Atrophy. We also seek to determine the time interval between the onset of behavioral changes and the diagnosis of the neurodegenerative disease. Additionally, we aim to understand the role of polysomnography (PSG) in the diagnosis and identify relevant electroencephalographic and electromyographic findings in patients with REM sleep behavior disorder that may indicate progression to these diseases. Furthermore, we aim to explore how early diagnosis may influence the prognosis of these conditions.

Methods: A literature review spanning the last 20 years was conducted using the PubMed and Scopus databases. Studies published up until December 2022, in Portuguese, English, and Spanish, were included in the initial selection based on their titles and abstracts. Subsequently, studies were further selected according to inclusion and exclusion criteria.

Results: Out of the 8 studies analyzed, the conversion rate to neurodegenerative disease ranged from 23.2% (corresponding to a mean *follow-up* of 3 years) to 80% (for a mean *follow-up* of 14.2 years). Additionally, two studies reported progressive conversion rates of 10.6% at 2 years, 17.9% at 3 years, 31.3% to 33.1% at 5 years, 51.4% at 8 years, 75.7% at 10 years, and 90.9% at 14 years. Regarding diagnosis, progression to Parkinson's disease occurred in 38% to 61% of individuals, while the conversion rate for Lewy body dementia ranged from 14% to 45%, and for Multiple System Atrophy was between 2% and 12%. The time interval between the onset of REM sleep behavior disorder and the diagnosis of neurodegenerative disease ranged from 12.2 to 19.5 years. In terms of polysomnographic findings, only a decrease in the percentage of N3 sleep and an increase in the percentage of REM sleep without atonia were observed in the REM sleep behavior

disorder group compared to the control group. Additionally, there appears to be an association between increased tonic electromyographic activity and progression to Parkinson's disease, as well as increased phasic activity and the development of Lewy Body Dementia.

Conclusions: Although it is not yet possible to establish a direct relationship between REM sleep behavior disorder (RBD) and the studied neurodegenerative diseases, previous studies seem to suggest such a connection. This literature review indicates an annual conversion rate between 5.38% and 7.73% and a higher percentage of patients developing Parkinson's disease compared to dementia. It is suggested that RBD may be considered an early signal of the risk of developing neurodegenerative disease, and polysomnography should be considered an important complementary diagnostic tool in the early diagnosis of RBD. This can lead to the adoption of preventive measures during the preclinical phase of neurodegenerative diseases. In the future, further prospective studies with a larger number of patients will be necessary to confirm this possibility and to provide a better characterization of polysomnographic records in order to identify possible differences.

Keywords

Sleep; REM sleep behavioral changes; REM; Neurodegenerative Diseases; Parkinson's Disease; Lewy Body Dementia; Multisystem Atrophy; Polysomnography.

A perturbação comportamental do sono REM como indicador precoce do desenvolvimento e prognóstico de doenças neurodegenerativas

Índice

Resumo	iii
Palavras-chave	iv
Abstract	vi
Keywords	vii
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Siglas e Acrónimos	xv
1 Introdução	1
1.1. Perspetiva Histórica - Atividade cerebral em vigília e sono	1
1.2. O sono	1
1.2.1. Fisiologia do sono	3
1.2.2. Sono, homeostase e memória.....	4
1.2.3. Sono e envelhecimento	4
1.2.4. Sono e doenças neurodegenerativas	5
1.2.5. Sono e doença de Parkinson.....	8
1.2.6. Sono e demência dos Corpos de Lewy	9
1.2.7. Sono e Atrofia Multissistémica.....	9
1.3. Perturbação comportamental do sono REM	10
1.3.1. Clínica	10
1.3.2. Diagnóstico	11
1.3.3. Gestão da doença	12
1.3.4. A importância da alteração comportamental do sono REM	13
1.4. Objetivos	13
2. Métodos	14
3. Resultados	17
4. Discussão	26
5. Conclusão	30
6. Referências Bibliográficas	31

A perturbação comportamental do sono REM como indicador precoce do desenvolvimento e prognóstico de doenças neurodegenerativas

Lista de Figuras

Figura 1.1 – Fluxograma da identificação e seleção dos artigos revistos.

A perturbação comportamental do sono REM como indicador precoce do desenvolvimento e prognóstico de doenças neurodegenerativas

Lista de Tabelas

Tabela 1. – Síntese dos estudos

A perturbação comportamental do sono REM como indicador precoce do desenvolvimento e prognóstico de doenças neurodegenerativas

Lista de Siglas e Acrónimos

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AMS	Atrofia Multissistémica
DA	Doença Alzheimer
DCL	Demência Corpus de Lewy
DP	Doença Parkinson
DPI	Doença Parkinson idiopática
EEG	<i>Electroencefalograma</i>
ICSD-3	International classification of sleep disorders-third edition
MPS	Movimentos periódicos dos membros no sono
iRBD	<i>Idiopathic Rapid-Eye-Movement Behavior Disorder</i>
NREM	Não-REM
PSG	Polissonografia
RBD	<i>Rapid-eye-movement behavior disorder</i>
REM	<i>Rapid-eye-movement</i>
SAOS	Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono
SARA	Sistema ativador reticular ascendente
VLPO	Núcleo pré-ótico ventrolateral

A perturbação comportamental do sono REM como indicador precoce do desenvolvimento e prognóstico de doenças neurodegenerativas

vPSG

Vídeopolissonografia

1. Introdução

1.1. Perspetiva Histórica – Atividade cerebral em vigília e sono

Os primeiros registos de oscilações da atividade elétrica cerebral foram feitos em 1929 pelo psiquiatra e neurologista Hans Berger, altura em que foi publicada a primeira pesquisa através do eletroencefalograma (EEG). Foi no seguimento dessa pesquisa que resultou a descoberta de dois tipos de ritmos bem definidos: o ritmo alfa e o ritmo beta, que foram associados a estados neurofisiológicos distintos. Como resultado dessa pesquisa, em 1937, Loomis e colaboradores associaram as alterações no EEG aos diferentes estadios de sono. Foi apenas em 1950 que Kleitman descreveu pela primeira vez o sono com movimentos rápidos dos olhos (em inglês: *Rapid eye movement*, REM) e a partir daí fez a distinção entre o sono REM e o sono sem movimentos rápidos dos olhos (em inglês: *Non-rapid eye movement*, NREM). Contudo, foi só em 1965 que Gastaut e os seus colaboradores realizaram pela primeira vez o registo poligráfico do sono, que se mantém até hoje como o *gold-standard* para diagnóstico e seguimento de perturbações do sono (1).

1.2. O sono

O sono é um estado psicomotor de desconexão com o ambiente com função primordial em vários processos cognitivos e emocionais. Esses processos incluem oscilações da atividade neuronal e sincronização das ligações neuronais ativas durante a atenção, a percepção, a memória, a imaginação e a cognição. Apesar de ser um estado de inatividade motora, é um processo dinâmico e altamente regulado, constituído por uma rede complexa de interações dos vários sistemas com o Sistema Nervoso Central que culmina num conjunto de estados neuronais rítmicos e cíclicos, que se repete num padrão característico (2). Um adulto saudável requer cerca de 7-8 horas de sono para obter um estado ótimo de vigília subsequente e com despertares numa percentagem inferior a 5% do tempo total de sono. Em relação à divisão do tempo total de sono, um adulto passa cerca de 50% em sono superficial e 20% em sono profundo, sonhando em cerca de 25% da noite. O sono contabiliza assim cerca de 1/3 do tempo de vida do ser humano e é

constituído por 2 estados essenciais que alternam perfazendo ciclos de sono: sono NREM e o sono REM (1).

O sono NREM é caracterizado por uma lentificação e aumento da sincronização da atividade cortical, predominantemente ao nível das atividades delta e teta, associadas à diminuição do tónus muscular. Este estadio é dividido por sua vez em 3 fases: N1 (3-8%), N2 (45-55%) e N3 (15-20%) (1,3):

- a) A fase N1 ou 1 é a fase de sono leve ou sonolência e funciona como fase de transição da vigília para o sono. Tem como principais elementos os movimentos oculares lentos (>500ms de duração), ondas cerebrais de baixa amplitude com surtos de ondas teta, frequência mista entre 4-7Hz e as ondas de vértex com máxima amplitude na região central.
- b) Na fase N2 ou fase 2, a atividade cortical de base é denominada de banda teta, com amplitude moderada e sobreposição de complexos de sono ou complexos K (ondas negativas bem delimitadas imediatamente seguidas de uma onda positiva, com projeção predominante nas regiões frontais) e fusos de sono ou *sleep spindels* (ondas sinusais com 11-16Hz de predominância central).
- c) Relativamente à fase N3 ou fase do sono de ondas lentas, esta constitui a última fase do sono NREM a ser atingida e é caracterizada por ondas delta, generalizadas, embora com amplitude máxima sobre a região frontal.

Após o ciclo de sono NREM, segue-se a fase REM, constituída por atividade EEG dessincronizada com atonia do sistema músculo-esquelético (excluindo o controlo motor dos olhos) e movimentos oculares irregulares, rápidos e conjugados. É nesta fase de sono que geralmente acontecem a maior parte dos sonhos (2,3).

Tipicamente, o ciclo de sono inicia-se com a fase N1 e progride nas outras fases do sono NREM, acabando por atingir o sono REM em cerca de 90 minutos, com conclusão do ciclo após 70-100 minutos. A duração dos vários estadios de sono REM aumenta ao longo da noite e a duração do sono NREM (particularmente da fase N3) é maior nos primeiros ciclos. Em termos de arquitetura de uma noite de sono, os ciclos de sono repetem-se 4 a 5 vezes por noite, podendo ocorrer variações interpessoais e mediante fatores que condicionam alterações, como privação de sono na noite anterior (que favorece a ocorrência de sono de ondas lentas com *rebound* de sono REM nas noites seguinte). Na primeira metade da noite há uma predominância do sono profundo (NREM), enquanto na segunda metade há um aumento da fase REM (1).

1.2.1. Fisiologia do sono

Apesar da função e da origem do sono ser ainda um mecanismo pouco claro, o desenvolvimento tecnológico, da genética, da imagiologia e da neurofisiologia celular permitiu clarificar e caracterizar a rede subcortical responsável pela sua ocorrência (1).

O hipotálamo é uma estrutura de enorme relevância e é no hipotálamo anterior (núcleo paraventricular e supraquiasmático), no hipotálamo posterior (núcleo tubero-mamilar histaminérgico) e no hipotálamo lateral (onde estão localizados os neurónios hipocretinérgicos, que através da produção de hipocretinas sinalizam outras regiões do hipotálamo, da amígdala e tronco cerebral, promovendo a vigília, naquele que é conhecido como sistema das hipocretinas) que é feito o controlo dos ciclos de vigília/sono (1,2,4). O sistema GABAérgico, responsável pela manutenção do sono NREM, inibe o núcleo pré-ótico ventrolateral (VLPO) do hipotálamo anterior (1,2,5). Os sistemas neuronais monoaminérgicos, histaminérgicos, colinérgicos e das hipocretinas encontram-se ativos durante a vigília. Estas atividades inibem também o VLPO. Durante o sono REM, as estruturas envolvidas são o núcleo tegmentar dorsolateral e o núcleo pedúnculo-pontino (situados na protuberância e que fazem parte da substância reticular), que são inibidos pela ativação dos sistemas monoaminérgicos (1,2,6).

É a relação entre estas estruturas que regula os ciclos de sono e o torna num mecanismo harmonioso, alternando num processo de inibição mútua entre o VLPO e as células monoaminérgicas, formando um mecanismo de “flip-flop” que alterna entre estímulos excitatórios e inibitórios. Desta forma, quando um dos mecanismos está a ser estimulado, o outro encontra-se inativo, que no fundo se traduz na vigília e sono (1,6).

Relativamente à manutenção dos 2 estados, pensa-se que existem dois sistemas neuroanatômicos responsáveis: o sistema indutor de sono e o sistema indutor de vigília (1,2).

Neurofisiologicamente é no Sistema Ativador Reticular Ascendente (SARA), formado por neurónios noradrenérgicos, catecolaminérgicos, serotoninérgicos, glutaminérgicos e GABAérgicos que começa a indução do estado de vigília e este sistema conecta-se com o diencéfalo e ativa o córtex cerebral (1). Relativamente à indução do sono, há uma inibição do SARA e uma diminuição da atividade cortical, que pode ser facilitada pelo decréscimo dos estímulos ambientais (som e luz) (1,2).

1.2.2. Sono, homeostase e memória

A diminuição da qualidade de sono está associada a défices cognitivos, fragilidade emocional e défices neuropsiquiátricos, bem como a um aumento da incidência de doenças neurodegenerativas. A privação de sono, por sua vez, afeta o funcionamento orgânico, a temperatura corporal, a pressão arterial, o metabolismo e a função imune e hormonal, podendo em situações extremas levar à morte (2,7).

Pensa-se que durante o estado de vigília há um aumento da atividade neuronal e das ligações neuronais associadas à aprendizagem e que há um retorno dos estímulos ambientais ao seu estado basal durante o sono, altura em que há desconexão ambiental e normalização sináptica. Esta capacidade de auto-gestão dos recursos cerebrais é extremamente importante porque elimina sinapses menos importantes de forma a fazer um *reset* e potenciar apenas as sinapses essenciais. Apesar de ser um processo de conservação de energia, este processo de gestão das ligações sinápticas constituiu uma tarefa muito exigente a nível metabólico (2).

A consolidação da memória e a integração das memórias recentes e antigas (principalmente em sono REM e sono de ondas lentas) faz também parte desta fase. Adicionalmente, pensa-se que durante o sono ocorre a eliminação de proteínas solúveis e metabólitos através do sistema perivascular formado pelas células da astroglia (principalmente na fase N3), que utiliza canais perivasculares para eliminar proteínas solúveis e metabólitos do sistema nervoso central, permitindo também a distribuição eficiente de moléculas como glicose, lípidos, aminoácidos e neurotransmissores. Algumas hipóteses propõem que este sistema está inativo durante a vigília e que o sono de ondas lentas permite a eliminação de substâncias neurotóxicas como substância beta-amiloide (2).

1.2.3. O sono e o envelhecimento

No envelhecimento normal, há um aumento da latência e uma maior dificuldade em manter o sono. Estes mecanismos são conhecidos e estão associados a alterações fisiológicas como alterações da arquitetura do sono, aumento da fragmentação do sono e um aumento da prevalência de distúrbios como o da Síndrome Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), insónia ou parassónias. Do ponto de vista prático, há uma antecipação da hora de dormir e da hora de levantar, diminuição do tempo total de sono (de 450 minutos aos 20 anos para 350 minutos aos 80 anos), aumento da fragmentação do sono (aumentando 4x o número de despertares noturnos) e conseqüentemente sono mais

superficial (por aumento das fases N1 e N2). Há também uma diminuição do sono de ondas lentas e aumento do tempo acordado durante a noite, que conseqüentemente leva a um aumento das sestas durante o dia (8,9).

Em termos de arquitetura do sono, o sono de ondas lentas (fase N3) diminui cerca de 50% e o sono REM diminui cerca de 10% entre os 20 e os 80 anos. Isto significa que com o passar dos anos o sono se torna cada vez mais superficial, o que por si só pode contribuir para o aumento dos despertares noturnos (10).

Relativamente a fatores que contribuem para esta degradação, existem várias causas que podem ser enumeradas, como por exemplo a utilização de fármacos que potenciam a insónia (como anti-hipertensores, antidepressivos e alguns antibióticos) que são utilizados frequentemente nas faixas etárias mais avançadas (11,12,13). Adicionalmente, comorbilidades passíveis de provocar dor ou nictúria aumentam os despertares e podem também provocar aumento da latência ao sono. Conseqüentemente, durante o dia há um aumento da sonolência diurna, que se traduz na realização de sestas (13). Pensa-se também que estas alterações estão associadas a alterações da hipocretina ou orexina (neurotransmissor responsável pela excitabilidade e pela vigília), havendo vários estudos que defendem que existe uma diminuição do neurotransmissor e dos recetores com a idade (9,14,15).

Com a privação de sono e a diminuição da eficiência deste, há também um agravamento do declínio cognitivo normal, apesar de ser difícil avaliar se é uma consequência direta e isolada da degradação do sono ou uma combinação desta com as alterações estruturais normais da idade. Clinicamente, o aumento da fase N1 (sono superficial) e a diminuição do sono REM estão associados a uma deterioração da memória espacial e procedimental (16,17,18). Do ponto de vista polissonográfico, há estudos que associam a presença e quantidade de fusos de sono na fase N2 como indicador de performance cognitiva, estando uma maior quantidade de fusos relacionada com melhor performance. Adicionalmente, a diminuição de fusos e complexos K são características de algumas patologias neurodegenerativas (maior evidência em relação à Doença de Alzheimer) (19,20,21).

1.2.4. Sono e doenças neurodegenerativas

Os distúrbios mentais, cognitivos e do sono fazem parte das disfunções não motoras mais comuns em pacientes com doença neurodegenerativa, especificamente nos síndromes parkinsonianas, sendo as perturbações do sono o principal motivo de queixa. (22,23). No

processo neurodegenerativo, o atingimento primário dos centros reguladores do sono, os efeitos do défice de dopamina, o envolvimento de outros sistemas transmissores dopaminérgicos, bem como os efeitos da medicação, contribuem para um aumento dos distúrbios de sono. Do ponto de vista clínico, estes distúrbios estão relacionados com défices cognitivos e parecem ser um sinal precoce de processos neurodegenerativos (24,25,26).

A fragmentação do sono é uma componente importante da maior parte dos processos neurodegenerativos e anomalias nos padrões de sono parecem surgir algum tempo antes das manifestações clínicas dessas patologias (7). Apesar de haver uma maior prevalência de distúrbios do sono em indivíduos com doenças neurodegenerativas, existe uma hipótese que tem sido estudada que defende que alterações e fragmentação do sono tem um papel importante no desenvolvimento destas doenças, acelerando o declínio cognitivo e os processos demenciais. Como já foi referido, estas alterações do ritmo circadiano e a fragmentação do sono associadas ao processo normal de envelhecimento são também responsáveis, até determinado ponto, por um agravamento do declínio cognitivo, independentemente de outros fatores como comorbilidade e uso de fármacos (16,17,18,7). Parece haver correlação entre as doenças neurodegenerativas e alterações do ritmo circadiano, não havendo, porém, causalidade nem evidência sobre qual das duas variáveis é a causa ou a consequência da outra (17,18).

Sabe-se também que patologias como insónia e alterações comportamentais do sono REM são mais frequentes em pacientes com défice cognitivo e processos demenciais, relativamente a controlos saudáveis. Com a progressão da demência há um aumento da gravidade destes sintomas e uma diminuição do tempo total de sono REM (2). No caso da Doença de Alzheimer (DA), por exemplo, há uma disrupção dos ciclos de vigília-sono, aumento da sonolência diurna que consequentemente leva a um agravamento da disfunção cognitiva. A relação entre a Doença de Alzheimer e a diminuição do sono REM prende-se com a diminuição da ação da colina-acetiltransferase (responsável pela síntese e libertação da acetilcolina) provocada pela degeneração neuronal típica desta doença. A diminuição da acetilcolina resulta num desequilíbrio no controlo dos ciclos vigília/sono pela associação dos sistemas colinérgicos tanto aos mecanismos de manutenção de vigília como às transições de sono REM e NREM pelo do aumento da sua libertação em regiões como o tronco cerebral, o hipocampo e a amígdala (26,27).

Apesar da aparente relação com outras doenças neurodegenerativas, é nas alfa-sinucleinopatias que as alterações do sono REM parecem ter mais relevância. Em termos sumários, as alfa-sinucleinopatias são um grupo de doenças neurodegenerativas

relacionadas com a agregação anormal de alfa-sinucleína. Este grupo inclui a Doença de Parkinson idiopática (DPI), a Demência de Corpos de Lewy (DCL) e a Atrofia Multissistémica (AMS) (28,29).

A alfa-sinucleína é uma proteína encontrada no tecido neuronal, especialmente nas regiões responsáveis pelo controlo do movimento e das funções cognitivas e tem um papel importante na regulação da libertação de neurotransmissores e na manutenção da integridade das células nervosas (29). Nas alfa-sinucleinopatias ocorre uma agregação anormal da alfa-sinucleína, levando à formação de estruturas denominadas Corpos de Lewy, que podem afetar a função normal das células nervosas e causar a degeneração progressiva do sistema nervoso (29).

O diagnóstico das alfa-sinucleinopatias é clínico e pode ser baseado na presença de sintomas característicos e na identificação de inclusões de corpos de Lewy no tecido cerebral através de meios de imagem (30).

Do ponto de vista do sono, as queixas mais frequentes de todos os doentes são sintomas motores (como por exemplo a acinesia, tremor e as câibras), nictúria, sonolência diurna excessiva, sensação de sono não reparador e como consequência a diminuição da capacidade funcional no dia seguinte, bem como a diminuição da qualidade de vida. Adicionalmente, o aumento da rigidez motora dificulta o posicionamento e acaba por ser responsável por dor postural que aumenta o desconforto durante a noite (13,31).

Nos registos polissonográficos, há uma alteração da arquitetura do sono, redução da eficiência do sono e uma diminuição do sono REM e do sono de ondas lentas, bem como um aumento da incidência de patologias como SAOS e uma descrição frequente de alterações comportamentais durante o sono e relato de alucinações, sendo o distúrbio comportamental do sono REM o principal responsável (32). Alterações na arquitetura do sono devido a danos subjacentes em regiões-chave envolvidas na regulação do sono são responsáveis, pelo menos em parte, pelas dificuldades que os pacientes têm a iniciar e manter o sono, na medida em que várias dessas regiões cerebrais (por exemplo o *locus coeruleus*, hipotálamo, amígdala, tálamo, núcleo pedúnculo-pontino) demonstraram estar afetadas em estudos *post-mortem* (2).

Nestes casos, há uma diminuição da duração do sono REM e um aumento de alucinações que estão muitas vezes associadas a distúrbio comportamental do sono REM, que se pensa ser uma manifestação precoce de sinucleinopatias neurodegenerativas (DCL, DP e AMS) (33). Clinicamente nestes doentes há uma grande prevalência de sonolência

diurna excessiva, cerca de 88% dos doentes têm concomitantemente SAOS e 74% sofre de movimentos periódicos dos membros no sono (MPS) (2).

Adicionalmente, ocorrem alterações nos ritmos hormonais do cortisol e da melatonina que têm também sido implicadas na causa da disfunção do sono. Estas hormonas apresentam atividade diurna e em condições normais há variação do pico de cortisol no início da manhã e pico de melatonina à noite. Foi demonstrado que esses ritmos hormonais são interrompidos em pacientes com Doença de Parkinson (DP) e outras doenças neurodegenerativas, como Doença de Alzheimer e doença de Huntington (34,35).

1.2.5. Sono e doença de Parkinson

A DP é a doença do movimento mais comum e afeta cerca de 1-2% da população com mais de 60 anos. Caracteriza-se pela degeneração dos neurónios produtores de dopamina na substância *nigra*, resultando em sintomas motores como tremores, rigidez muscular e dificuldade de movimento (36,37).

Na doença de Parkinson (DP) há perda de neurónios dopaminérgicos e acumulação de alfa-sinucleína, bem como destruição de populações neuronais importantes para manutenção da vigília, nomeadamente do sistema das hipocretinas hipotalâmicas (38,39, 40).

Registos poligráficos de sono em pacientes com Parkinson evidenciam uma diminuição da eficiência do sono, aumento da latência ao sono e aumento da fragmentação do sono, o que se traduz em mais de 90% dos doentes com Doença de Parkinson apresentarem queixas relacionadas com o sono (39).

Em termos hormonais, há uma alteração dos níveis de cortisol e da melatonina que leva a alterações dos ciclos de vigília-sono (34,21). Tal como já foi referido, as alterações de sono são dos sintomas não motores mais comuns da DP, com cerca de mais de 66% dos pacientes a apresentar queixas relacionadas com o sono. De entre os mais descritos, a alteração comportamental do sono REM, alucinações, insónia, sonolência diurna excessiva e síndrome das pernas inquietas (31,41).

Em estudos observacionais, pacientes com relato de alteração comportamental do sono REM convertem na sua grande maioria para Doença de Parkinson ou doenças similares como a Demência de corpos de Lewy (28).

A perda da arquitetura fisiológica do sono parece estar relacionada com a duração da doença e aproximadamente 80% dos pacientes com DP sem demência desenvolvem demência em 8 anos (33).

1.2.6. Sono e Demência dos Corpos de Lewy

A Demência dos corpos de Lewy é a segunda maior causa de demência no idoso (mais frequente no sexo masculino numa proporção de 4:1) e é uma doença neurodegenerativa em que ocorre acumulação de corpos de Lewy nas células nervosas levando à deterioração mental progressiva, a declínio cognitivo marcado associado a alterações de memória e da linguagem, confusão e ataxia, além dos sintomas motores típicos da Doença de Parkinson. (29, 42).

Nos registos poligráficos de sono, verificam-se alterações na arquitetura do sono em 75% dos doentes com Demência dos Corpos de Lewy, nomeadamente insónia, alucinações e distúrbios como alteração comportamental do sono REM (presente numa parte significativa dos doentes) com aumento da atividade eletromiográfica durante esta fase de sono. Adicionalmente, alguns estudos demonstram um aumento dos Movimentos Periódicos do Membros relativamente a outras doenças neurodegenerativas. Do ponto de vista dos grafoelementos, verificou-se lentificação da atividade cerebral occipital e atividade delta durante o sono REM, bem como ausência ou diminuição dos fusos de sono e complexos K (29,42).

1.2.7. Sono e Atrofia Multissistémica

No caso da Atrofia Multissistémica, é uma patologia mais rara (com uma prevalência entre 4 a 5 casos por 100 000 habitantes e incidência de 0.6 casos por 100 000 habitantes/ano) que afeta diferentes regiões do sistema nervoso, incluindo áreas responsáveis pelo controlo do movimento, pressão arterial, função urinária e outros processos autonómicos. Os sintomas da AMS variam amplamente, mas podem incluir parkinsonismo, disfunção autonómica e ataxia (29).

Do ponto de vista das alterações de sono, variam amplamente, mas incluem o aumento da fragmentação do sono, insónia, sonolência diurna excessiva e síndrome das pernas inquietas (tal como a Doença de Parkinson), SAOS e alterações comportamentais do sono REM (29).

1.3. Perturbação comportamental do sono REM

A perturbação do comportamento do sono REM, também conhecida como REM *behavior disorder* (RBD) é uma parassónia caracterizada por comportamentos anormais durante a fase REM na sequência de sonhos. É caracterizada pela ausência de atonia muscular durante esta fase do sono e uma vivência dos sonhos que se traduz em movimentos musculares que podem ser simples ou complexos (1,2,42). Mediante o que já foi descrito sobre a fisiologia do sono, pensa-se que a patofisiologia da doença esteja relacionada com uma disfunção das interações entre as estruturas que regulam os ciclos vigília-sono e a própria progressão do ciclo de sono ao longo do sono NREM e REM (2). Foram identificadas duas formas de distúrbio comportamental de sono REM: a idiopática e a secundária (2).

Relativamente à forma idiopática (iRBD), parece ter um papel importante no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e pensa-se que poderá ser usada como marcador precoce para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (2). A forma secundária é associada a outros diagnósticos estabelecidos de DP, DCL, AMS, narcolepsia, ao uso de substâncias ilícitas (como anfetaminas e cocaína) ou à utilização de determinados fármacos (como os inibidores seletivos de recaptção de serotonina, inibidores da monoaminoxidase ou antidepressivos tricíclicos) (2). A prevalência, apesar de desconhecida, é estimada em cerca de 2% da população com mais de 60 anos, com predomínio claro no sexo masculino (2).

1.3.1. Clínica

As manifestações clínicas desta patologia ocorrem geralmente 90 minutos após o início do sono, compatível com o fim do primeiro ciclo de sono com a transição para sono REM. Ocorrem durante cerca de 1 a 5 minutos e repetem-se cerca de 3 a 5 vezes por noite, a cada 90-120 minutos, aumentando a frequência no final da noite com o aumento de transições para sono REM (1,2).

É caracterizada pela presença de movimentos vigorosos ou sonhos vividos violentos, com perda da atonia que é característica desta fase de sono. Estes movimentos estão normalmente relacionados com sonhos e são descritas frequentemente vocalizações e reações de defesa que podem ir de pequenos movimentos dos dedos a comportamentos elaborados como socos ou pontapés na cama ou na mesa-de-cabeceira, podendo mesmo haver agressão do companheiro. Movimentos não agressivos são também descritos, embora com menos frequência. As alterações comportamentais podem ser simples,

como verbalizações, gritos ou pequenos movimentos dos membros ou do tronco; ou mais complexas, podendo incluir movimentos exuberantes dos membros, estalar de dedos, pontapear, sentar na cama, cair da cama, correr deitado e praguejar. Relativamente aos sonhos, são vividos e geralmente de carácter violento, com memória do ocorrido depois de acordar. A descrição mais frequente é a presença de uma ameaça ou situações de medo (1,43).

Do ponto de vista cronológico, tendo em conta a maior duração da fase REM no final da noite, estes episódios são mais frequentemente descritos nessa altura. Os sonhos apesar de maioritariamente persecutórios que se manifestam em movimentos de defesa e fuga, são por vezes não violentos podendo-se traduzir em canto, dança, saudações, marcha, bater-palmas e estalar de dedos (1,43). Várias patologias de sono podem ser clinicamente similares à RBD, de entre as quais se podem destacar as Parassónias do sono NREM (geralmente com despertares confusos ao acordar, em oposição aos despertares a meio do episódio da RBD). Estes distúrbios estão associados maioritariamente a situações de fuga e não de violência ou defesa. Podem também ser consideradas para diagnóstico diferencial o SAOS, atividade paroxística de origem epileptiforme, Narcolepsia e uso de substâncias (44).

1.3.2. Diagnóstico

O diagnóstico definitivo é feito através da realização de videopolissonografia (vPSG), que constitui o exame *gold standard* nos estudos de distúrbios do sono. Para o diagnóstico destas doenças, pode ser feito no domicílio (nível 2) ou num laboratório de sono (nível 1) (1,2). A montagem dos elétrodos segue um protocolo de colocação *segundo os critérios da American Academy of Sleep Medicine* que inclui eletrooculograma (para detecção de movimentos oculares), montagem EEG segundo o Sistema 10-20 (para estadiamento das fases de sono e identificação de atividade epileptiforme), eletromiografia (para detecção de atividade muscular do mento e membros inferiores, podendo haver montagem opcional no flexor superficial dos dedos e extensor comum dos dedos na suspeita de ausência de atonia em sono REM), electrocardiograma, banda torácica, banda abdominal, cânula nasal e termístor (para monitorização dos movimentos respiratórios e fluxo oro-nasal), sensor de oximetria periférica (*index*), sensor de posição corporal e sistema de gravação de vídeo e som para registo de comportamentos motores anómalos (sonambulismo, parassónias, MPS). Considera-se também imprescindível a presença de um técnico de diagnóstico e terapêutica com experiência em estudos de sono para observar e relatar os eventos (no caso da polissonografia nível 1) (3).

O diagnóstico da perturbação comportamental do sono REM é inicialmente clínico, pelo que o relato dos eventos por parte do doente e do companheiro é o indício mais importante da presença desta patologia. É essencial obter uma descrição detalhada dos acontecimentos (fator pelo qual é importante o relato por terceiros, por não haver memória por parte do doente, podendo apenas deparar-se com danos materiais ou lesões quando acorda) (2,44). Para uma melhor caracterização do quadro clínico são considerados: presença de movimentos estereotipados ou variáveis, consciência antes, durante e após o episódio, número de eventos e horário que é mais frequente ocorrer, *triggers*, memória dos eventos, causas de lesão, sonolência diurna ou lentificação cognitiva, higiene do sono (considerar privação de sono) e eventuais gravações noturnas dos acontecimentos. Tendo em conta que o diagnóstico depende muitas vezes do testemunho de terceiros, há situações em que o diagnóstico é feito 10 a 20 anos depois do início dos eventos, o que leva a subdiagnósticos. Em muitos casos, o diagnóstico é feito apenas quando os sintomas progredem, tornando-se mais violentos, e as lesões causadas levam o doente a procurar ajuda médica (2).

Os critérios de diagnóstico segundo o *International Classification of Sleep Disorders-Third Edition (ICSD-3)* são (44):

1. Episódios repetidos de vocalização e/ou comportamentos motores complexos durante o sono;
2. Comportamentos documentados por videopolissonografia durante o sono REM ou que com base na história clínica de representação de sonhos, se presume que ocorram durante o sono REM;
3. Polissonografia demonstra sono REM sem atonia;
4. O distúrbio não pode ser explicado por outro distúrbio do sono, doença psiquiátrica, fármacos ou uso de substâncias.

1.3.3. Gestão da doença

Adoção de medidas de segurança como afastar mobília ou objetos potencialmente perigosos, proteções laterais na cama para evitar lesões por queda e proteção do companheiro de quarto, como dormir em cama separada ou noutra quarto. As medidas farmacológicas passam pela utilização de Clonazepam (0,25 a 2 mg) e Melatonina (3-12 mg), apesar de a evidência ser escassa quanto à sua eficácia, pensa-se que reduz a frequência e a intensidade dos episódios (1,2).

1.3.4. A importância da alteração comportamental do sono REM

A alteração comportamental do sono REM na sua forma idiopática é definida pela ausência de queixas motoras e cognitivas. Inicialmente sem aparente associação a patologia neurológica, tem sido cada vez mais associada a doenças neurodegenerativas numa grande percentagem dos doentes. Desta forma, tem vindo a ser considerado como um sinal clínico precoce de processos neurodegenerativos, como os presentes na DP, DCL e na Atrofia Multissistémica, que são caracterizadas por agregados anormais de alfa-sinucleína nos tecido neuronal e células da glia (45). Esta relação tem também uma componente anatómica, já tendo sido identificados Corpos de Lewy em pacientes com perturbação comportamental do sono REM e alfa sinucleína na pele e glândulas submandibulares e do cólon em estudos *post-mortem* (46,47,48).

Alguma bibliografia sugere uma taxa de conversão de 33% aos 5 anos, 76% aos 10 anos e 91% aos 14 anos após o diagnóstico da RBD (2).

Para além disso, na sua forma secundária, a RBD está associada a doenças neurológicas concomitantes e estima-se que esteja presente em 25-28% dos pacientes com PD, 70-80% dos pacientes com DCL e 90 a 100% de AMS (2).

1.4. Objetivos

Os objetivos desta dissertação são os seguintes:

1. Avaliar se a perturbação de comportamento do sono REM pode ser utilizada como indicador precoce do desenvolvimento de processos neurodegenerativos, nomeadamente aqueles associados à DP, DCL e AMS;
2. Avaliar qual o intervalo de tempo entre o aparecimento das primeiras alterações comportamentais do sono REM e o diagnóstico da doença neurodegenerativa e qual o possível papel prognóstico destes achados;
3. Avaliar o papel que a Polissonografia (PSG) tem no diagnóstico e quais os achados eletroencefalográficos e eletromiográficos mais relevantes do doente com perturbação de comportamento do sono REM que possam indicar a evolução para estas doenças.

2. Métodos

O presente estudo consiste numa revisão bibliográfica da literatura, no qual foi realizada uma análise dos estudos mais recentes sobre esta temática, de forma a tentar responder aos objetivos propostos.

Foi realizada uma pesquisa literária dos últimos 20 anos nas bases de dados eletrónicas *PubMed* e *Scopus*, até 31 de Dezembro de 2022, e selecionados artigos escritos em português, inglês e espanhol.

As palavras-chaves utilizadas foram: *sleep*; *lewy body dementia*; *parkinson disease*; *polysomnography*; *electroencephalography*.

Os critérios de inclusão utilizados foram os seguintes:

- Estudos em língua inglesa, portuguesa ou espanhola e realizados em humanos nos últimos 20 anos;
- Estudos polissonográficos com montagens e critérios aceites internacionalmente (montagem segundo Sistema 10-20 e critérios *Rechtschaffen and Kales* ou da *American Academy of Sleep Medicine - AASM*), com avaliação de eletrooculografia bilateralmente, EMG do mento e tibiais anteriores (no mínimo), monitorização respiratória e gravação de vídeo e som.
- Score realizado manualmente (sem recurso a estadiamento automático) segundo os critérios *Rechtschaffen and Kales* (até 2007) e os critérios da AASM (após 2007);
- Diagnóstico de Doença de Parkinson confirmados pelos critérios da *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*, Demência dos Corpos de Lewy diagnosticada segundo o Consórcio de DCL de 2017 ou critérios anteriores e Atrofia Multissistémica diagnosticada segundo o Consenso Internacional sobre a AMS em 2008 ou pela atualização de 2019.
- Foram aceites estudos retrospectivos e prospetivos com indivíduos diagnosticados com distúrbio comportamental do sono REM por videopolissonografia feita em laboratório e na presença de um técnico, com avaliação neurológica inicial e exclusão de doença neurodegenerativa na altura do exame.

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Estudos com PSG com montagens incompletas, scores automáticos, ou informação omissa;
- Estudos sem exclusão de doentes com síndromes parkinsónicas ou outras doenças neurodegenerativas;
- Estudos em que não foram excluídos ou considerados os doentes com SAOS ou outras patologias de sono.

Como se pode ver na Figura 1, da pesquisa efetuada resultaram 513 artigos, que foram importados para o *software* de gestão de referências EndNote. Os estudos duplicados foram identificados e removidos. Em seguida, os títulos e resumos foram analisados para identificar estudos potencialmente relevantes. Após essa seleção inicial, os estudos foram examinados na íntegra para determinar se eram elegíveis. Foram assim incluídos na revisão um total de 8 artigos.

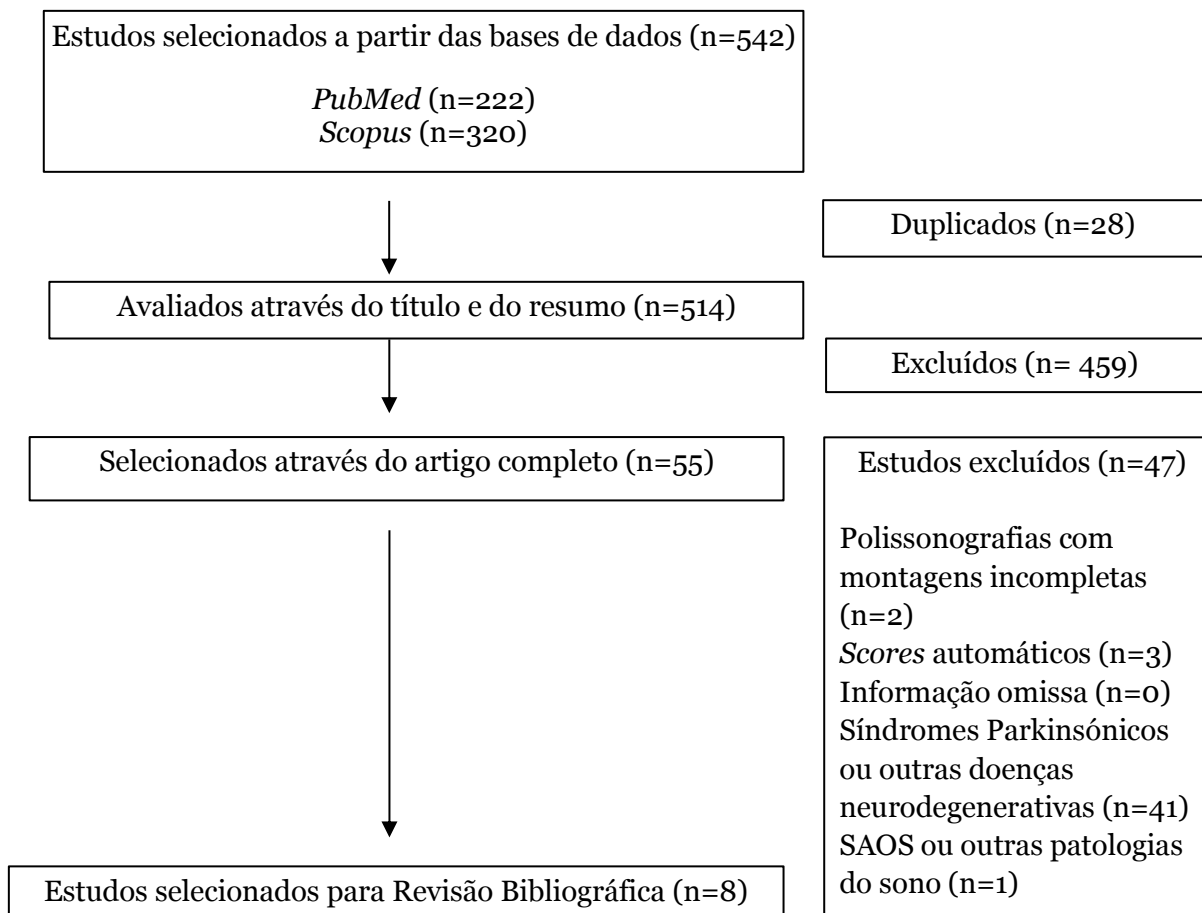


Figura 1. Fluxograma da identificação e seleção dos artigos revistos.

Na Tabela 1, após análise dos estudos, iremos apresentar a síntese das características dos estudos selecionados, nomeadamente o tipo de estudo, tempo de *follow-up*, taxas de conversão e outras conclusões relevantes.

3. Resultados

Mediante os dados dos 8 estudos selecionados para a revisão bibliográfica, foram estudados 2154 indivíduos, dos quais 2047 foram diagnosticados com diagnóstico de distúrbio comportamental do sono REM por videopolissonografia segundo os critérios da *International Classification of Sleep Disorders* e os restantes 107 pertencentes ao grupo controlo. Do número total dos indivíduos diagnosticados, 1626 (81.3%) eram homens e 373 (18.7%) eram mulheres, contudo, desta análise demográfica excluem-se os 154 indivíduos do estudo de Fereshtehnejad *et al.* por omissão dos dados relativos ao género dos indivíduos. Dos 2047 indivíduos diagnosticados, 628 (27.8%) desenvolveram uma doença neurodegenerativa num tempo de *follow-up* médio de 5.98 anos. Analisando os estudos dos indivíduos em que houve conversão e nos quais foi diagnosticada doença neurodegenerativa, dos 204 indivíduos com diagnóstico posterior, 98 (48%) desenvolveram Doença de Parkinson, 77 (37.7%) desenvolveram Demência dos Corpos de Lewy e 8 (3.9%) desenvolveram Atrofia Multissistémica (49-56).

Nos restantes estudos, dos 424 indivíduos avaliados, 219 (51.6%) desenvolveram parkinsonismo como primeira manifestação e 178 (42%) desenvolveram demência como primeira manifestação (49-56).

No estudo longitudinal prospetivo de Postuma *et al.* (2010). realizaram-se polissonografias basais em 52 pacientes diagnosticados com RBD idiopático e num grupo controlo de 26 indivíduos. A montagem incluiu uma derivação de EEG completa sem recurso a medicação que pudesse induzir alterações no sono. Dos 52 pacientes com diagnóstico de RBD, 26 foram diagnosticados posteriormente com doenças neurodegenerativas, dos quais 13 tinham o diagnóstico de demência (DCL ou DA), 12 foram diagnosticados com Parkinson e 1 com AMS. Do ponto de vista demográfico a idade média foi cerca de 69 anos com 81% dos indivíduos do sexo masculino. Dos que desenvolveram doenças neurodegenerativas, o tempo médio entre a PSG basal e o diagnóstico da doença foi cerca de 6,7 anos, com o início do aparecimento dos sintomas de RBD cerca de 5,5 anos antes da PSG inicial. Foi possível relacionar atividade eletromiográfica aumentada durante o sono REM do grupo que desenvolveu doença neurodegenerativa em relação ao grupo livre de doença. Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos no que toca à latência ao sono, tempo total de sono ou eficiência do sono (49).

Num estudo prospetivo realizado por Arnulf *et al.* (2015) foi analisada a sonolência em doentes com iRBD em comparação com doentes diagnosticados com DP e um grupo

controlo. Foram estudados 149 indivíduos, 74 do grupo controlo e 69 doentes com diagnóstico prévio de iRBD (média de 6 anos desde o início dos sintomas até ao diagnóstico), com seguimento por um período de 1 a 15 anos (mediana =3 anos). O intervalo de tempo entre o início do RBD e o diagnóstico foi de cerca de 6 anos em média e os doentes eram predominantemente do sexo masculino (82.7%). Desse grupo, 16 (23.2%) dos indivíduos (15 eram do sexo masculino) converteram para uma doença neurodegenerativa (6 com parkinsonismo converteram uma média de 9 anos desde o início dos sintomas comportamentais e 3 anos após diagnóstico de RBD; 6 com demência converteram uma média de 11 anos após o início da RBD e 2 anos após o diagnóstico de RBD ; 2 com demência e parkinsonismo converteram uma média de 21 anos após início da RBD e 1 ano após o diagnóstico de RBD e 2 indivíduos com MAS converteram uma média de 13 anos após início da RBD e 3 anos após o diagnóstico de RBD. A mediana entre o início da RBD e o início do parkinsonismo/demência foi de 16 anos, com uma média de 19,5 anos (50).

É de referir que o facto de ser um tempo de recolha de 15 anos e não se saber em termos absolutos o número de diagnósticos por ano poderá subestimar a taxa de conversão (50).

Adicionalmente, concluiu-se que uma escala de sonolência de *Epworth* com pontuação superior a 8 na altura do diagnóstico é preditivo de menor intervalo de tempo entre o diagnóstico de RBD e o início do parkinsonismo/demência. No que toca às diferenças relativamente à polissonografia, verificou-se uma diminuição na percentagem de sono em fase N3 e um aumento da percentagem de sono REM sem atonia no grupo com iRBD em relação ao grupo controlo, sem outras diferenças significativas, nomeadamente ao nível do tempo total de sono, latência ao sono ou das percentagens das restantes fases (50).

Num outro estudo de Postuma *et al.* (2019), foram analisados os dados de vários centros num estudo prospetivo em indivíduos com diagnóstico de RBD, sem doenças neurodegenerativas associadas. O seguimento médio foi de 4,6 anos num total de 1280 pacientes de 24 centros, dos quais 1056 eram do sexo masculino e 224 eram do sexo feminino. Durante esse seguimento, 352 indivíduos (28%) converteram para uma doença neurodegenerativa, com um intervalo entre a avaliação inicial e a conversão de 4,6 anos. Segundo a análise por Kaplan-Meier, foi definido um risco de 10.6% em 2 anos, 17.9% em 3 anos, 31.3% em 5 anos, 51.4 % em 8 anos, 60.2% em 10 anos e 73.5 % em 12 anos, dos quais 56.5% desenvolvem parkinsonismo como primeira manifestação e 43.5% desenvolvem demência em primeiro lugar. Verificou-se uma taxa de conversão de cerca de 6.625% por ano para uma alfa-sinucleinopatia. Relativamente às diferenças na

análise da polissonografia, a análise foi feita entre indivíduos que desenvolveram parkinsonismo em primeiro lugar em relação a indivíduos que desenvolveram demência em primeiro lugar. Nesta análise não foram encontradas diferenças significativas. É importante referir que apenas foi avaliada a percentagem de REM tónico e fásico em ambos os grupos, pelo que não foram avaliadas outras variáveis relacionadas com o sono (51).

Num outro estudo do mesmo ano realizado por Fereshtehnejad *et al.* (2019), foram estudados 154 pacientes com diagnóstico de iRBD durante uma média de 5 anos. Durante o tempo de *follow-up*, 55 apresentaram conversão para parkinsonismo (52.8%) ou demência (47.2%). Adicionalmente, os autores concluíram que outros sintomas como perda olfativa (20 anos antes da conversão), défice visual para cores, obstipação e disfunção erétil (10 a 16 anos antes da conversão) podem também fazer parte de alterações prodrómicas de doenças neurodegenerativas, apesar de inespecíficas. Dos sintomas motores as alterações na escrita, trocas de posição durante o sono, sialorreia e alterações na expressão facial parecem começar cerca de 7 a 11 anos antes do diagnóstico, de forma subtil, com evolução rápida mais próxima da conversão. Do ponto de vista do exame motor, houve também aumento do intervalo no *tap test* (-8 anos), bradicinesia (-5 a 6 anos) rigidez (-3 anos) e tremor (-2 anos) parecem ser os achados clínicos mais frequentes. Neste estudo não foram analisadas variáveis relacionadas com o sono (52).

Num estudo prospetivo de Marchand *et al.* (2017), 76 indivíduos com iRBD foram seguidos numa média de 3.6 anos após realização de videopolissonografia, avaliação neurológica e neuropsicológica. Os critérios de inclusão definidos foram: idade compreendida entre 40 e 85 anos, pelo menos 5 anos de educação e pelo menos uma avaliação anual. Indivíduos com demência ou outras doenças neurodegenerativas na avaliação inicial foram excluídos, assim como indivíduos com depressão major não tratada, narcolepsia, encefalite, EEG sugestivo de epilepsia, SAOS não tratada ou mal controlada, DPOC e tumores cerebrais. Nos *follow-up* anuais foram feitas avaliações neurológicas e neuropsicológicas. Na avaliação final, houve conversão em 34, dos quais 17 foram diagnosticados com Doença de Parkinson, 15 com Demência dos Corpos de Lewy e 2 com Atrofia Multissistémica, confirmando uma alta taxa de conversão em doentes com iRBD para doenças neurodegenerativas (principalmente alfa sinucleinopatias). Adicionalmente, verificaram-se piores desempenhos nas tarefas cognitivas avaliadas (atenção, funções executivas, aprendizagem e memória e habilidades visuoespaciais nos indivíduos que desenvolveram demência como primeira manifestação. Os resultados para os indivíduos com parkinsonismo como manifestação primária foram semelhantes aos indivíduos que se mantiveram livres de doença.

Relativamente a variáveis relacionadas com o estudo poligráfico do sono, os autores não avaliaram quaisquer parâmetros (53).

No estudo de Iranzo *et al.* (2014) um grupo de 174 pacientes com diagnóstico de RBD foi seguido com um *follow-up* médio de 4 anos. A idade média de diagnóstico foi de 69 anos e a idade estimada de início foi de 62 anos. No final da avaliação, 65 pacientes (37.4%) foram diagnosticados com doença neurodegenerativa enquanto 103 (59.2%) não tiveram alterações. Dos diagnósticos realizados, 29 desenvolveram Demência dos Corpos de Lewy, 22 evoluíram para Doença de Parkinson, 12 evoluíram para um défice cognitivo ligeiro e 2 foram diagnosticados com Atrofia Multissistémica (54).

As taxas de conversão estimadas foram de 33.1% em 5 anos, 75.7% em 10 anos e 90.9% em 14 anos. No caso dos doentes submetidos a autópsia e que tinham sido diagnosticados com DP ou DCL, verificou-se perda neuronal e depósitos de alfa sinucleína em determinadas regiões cerebrais. Durante o *follow-up*, 32 indivíduos faleceram, dos quais 24 foram diagnosticados em vida com doença neurodegenerativas (11 com DCL, 10 com PD e 3 com MCI). Dos 24, 6 eram dadores de órgãos e foram autopsiados. No tecido cerebral verificou-se perda neuronal, destruição de células da glia e Corpos de Lewy nas regiões do bulbo olfativo, no núcleo motor dorsal do nervo vago, núcleo de raphe, no núcleo gigantocelular reticular, no núcleo pedunculopontino e no complexo coeruleus e subcoeruleus, na amígdala e no córtex cingulado anterior e no núcleo basal de Meynert. A nível periférico, em 2 das autópsias verificaram-se agregados de alfa-sinucleína no sistema nervoso autónomo periférico, bem como na cadeia paravertebral simpática, nos gânglios de tecido adiposo epicárdico e no plexo gástrico. Para além do diagnóstico inicial de RBD, os autores não avaliaram nenhum outro parâmetro polissonográfico (54).

Num outro estudo realizado por Liu *et al.* (2018) 216 pacientes (77.3% do sexo masculino) com diagnóstico confirmado de iRBD foram seguidos durante uma média de 5 anos. A idade média de início da doença foi cerca de 62.4 anos com diagnóstico confirmado em média aos 67.5 anos. Foram realizadas 1 ou 2 polissonografias para excluir “pseudo-RBD” induzido por SAOS. Durante o *follow-up* foram feitas avaliações por neurologistas, psiquiatras e geriatras para identificar sintomas de parkinsonismo ou demência e seriam encaminhados para especialistas em doenças neurodegenerativas para confirmação do diagnóstico. Da amostra de 216 indivíduos, 17 (10% dos pacientes) faleceram antes de ser realizado algum tipo de diagnóstico e os restantes foram divididos segundo as alterações eletromiográficas em atividade eletromiográfica tónica ou fásica e em segunda segundo a intensidade (moderado ou severo). Em 58 (26.9%) dos pacientes houve progressão para doenças neurodegenerativas, dos quais 34 foram diagnosticados

com Doença de Parkinson, 23 com Demência dos Corpos de Lewy e 1 com Atrofia Multissistémica. É também de referir que este estudo foi realizado em pacientes com diagnóstico de iRBD a fazer tratamento com clonazepam, com doses estabelecidas previamente ao estudo (55).

Para além destes resultados, os autores concluem ainda que indivíduos com atividade eletromiográfica tónica são mais suscetíveis de desenvolver PD e indivíduos com atividade eletromiográfica fásica severa, comparativamente aos indivíduos com atividade fásica moderada, seriam mais suscetíveis a desenvolver DCL. Uma das hipóteses propostas pelos autores é que nestes casos poderia representar maior duração da doença, visto que o nível de atividade eletromiográfica no sono REM aumenta ao longo do tempo. Por fim, verificaram associação entre indivíduos com atividade eletromiográfica tónica severa e maior dose de clonazepam antes da polissonografia inicial (55).

Relativamente às variáveis correspondentes à arquitetura do sono, foram avaliados o tempo total de sono, a eficiência do sono, latência ao sono e as percentagens das várias fases, não havendo diferenças significativas entre 4 grupos (55).

Num estudo retrospectivo realizado em 2012 por Schenck *et al.* foi feita uma atualização a um estudo anterior que tinha concluído uma taxa de 38% desde o início dos sintomas em 29 indivíduos do sexo masculino com mais de 50 anos e diagnóstico de iRBD. Nesse *update*, foi perdido o contacto com 3 pacientes, mas dos 26 restantes foi diagnosticada doença neurodegenerativa em 21 deles. Desses diagnósticos, resultaram 13 indivíduos com Doença de Parkinson, 3 com Demência dos Corpos de Lewy, 1 com processo demencial inespecífico, 2 com Atrofia Multissistémica e 2 com Doença de Alzheimer. Dos indivíduos em que houve conversão, a idade média de início da iRBD foi de 57.7 anos e do parkinsonismo/demência foi de cerca de 71.9 anos, com um intervalo médio entre o início da iRBD e o diagnóstico da doença neurodegenerativa de 14.2 anos. Neste estudo não foram avaliadas variáveis referentes ao registo poligráfico do sono (56).

A perturbação comportamental do sono REM como indicador precoce do desenvolvimento e prognóstico de doenças neurodegenerativas

Tabela 1. Síntese dos estudos.

Título do estudo, autores e ano	Tipo de estudo	Participantes	Tempo de <i>follow-up</i> (médio)	Conversão	Outras conclusões
Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson Disease Postuma, <i>et al.</i> 2010	Prospetivo	79 participantes: 27 no grupo controlo, 52 com iRBD	6,7 anos	Conversão de 26 (50%) - 13 (50%) com demência; - 12 (46%) com parkinsonismo; - 1 (4%) com AMS.	- Aumento EMG no grupo que desenvolveu doença; - Intervalo RBD para doença neurodegenerativa de 12,2 anos.
Sleepiness in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease Arnulf, <i>et al.</i> 2015	Prospetivo	149 participantes: 74 no grupo controlo, 69 com iRBD	3 anos	Conversão de 16 (23.2%) - 6 (38%) com DP; - 6 (38%) com demência; - 2 (12%) com DP+D; - 2 (12%) AMS.	- Intervalo médio RBD para doença neurodegenerativa de 19,5 anos. - Diminuição N3 e aumento da percentagem de sono REM sem atonia no grupo com iRBD em relação ao grupo controlo.

A perturbação comportamental do sono REM como indicador precoce do desenvolvimento e prognóstico de doenças neurodegenerativas

<p>Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study</p> <p>Postuma, <i>et al.</i></p> <p>2019</p>	<p>Prospetivo</p>	<p>1280 participantes com iRBD</p>	<p>4,6 anos</p>	<p>Conversão de 352 (28%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10.6% em 2 anos; - 17.9% em 3 anos; - 31.3% em 5 anos; - 51.4 % em 8 anos; - Taxa de +6.25% por ano. 	<ul style="list-style-type: none"> - Intervalo da avaliação e diagnóstico de doença neurodegenerativa de 4,6 anos.
<p>Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study</p> <p>Fereshtehnejad, <i>et al.</i></p> <p>2019</p>	<p>Prospetivo</p>	<p>154 participantes com iRBD</p>	<p>5 anos</p>	<p>Conversão de 55 (35%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 29 (52,8%) com DP; - 26 (47,2%) com demência; - 4 (7.3%) com AMS. 	<ul style="list-style-type: none"> - Perda olfativa, défice visual para cores, obstipação, disfunção erétil, sialorreia, alterações da escrita e alterações da expressão facial; - No exame físico aumento da tap test, bradicinesia, rigidez e tremor; - Intervalo médio RBD para doença neurodegenerativa de 12.8 anos.

A perturbação comportamental do sono REM como indicador precoce do desenvolvimento e prognóstico de doenças neurodegenerativas

<p>Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia with Lewy Bodies: A Prospective Study of REM Sleep Behavior Disorder</p> <p>Marchand <i>et al.</i></p> <p>2017</p>	<p>Prospetivo</p>	<p>76 participantes com iRBD</p>	<p>3,6 anos</p>	<p>Conversão de 34 (45%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 17 (50%) com DP; - 15 (44%) com DCL; - 2 (6%) com AMS. 	<ul style="list-style-type: none"> - Défice cognitivo durante a iRBD em pacientes que desenvolveram demência.
<p>Disorder Risk in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Study in 174 Patients</p> <p>Iranjo <i>et al.</i></p> <p>2014</p>	<p>Prospetivo</p>	<p>174 participantes com iRBD</p>	<p>4 anos</p>	<p>Conversão de 65 (37.4%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 29 (45%) com DCL; - 22 (34%) com DP; - 12 (18%) com défice cognitivo ligeiro; - 2 (3%) com AMS; - 33.1% em 5 anos; - 75.7% em 10 anos; - 90.9% em 14 anos; - Taxa de +7.5% por ano. 	<ul style="list-style-type: none"> - 32% faleceram, na autópsia, perda neuronal e depósitos de alfa sinucleína; - Intervalo médio RBD para doença neurodegenerativa de 11 anos.

A perturbação comportamental do sono REM como indicador precoce do desenvolvimento e prognóstico de doenças neurodegenerativas

<p>Electromyography activity level in rapid eye movement sleep predicts neurodegenerative diseases in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 5-year longitudinal study</p> <p><i>Liu et al.</i></p> <p>2019</p>	<p>Prospetivo</p>	<p>216 participantes com iRBD</p>	<p>5 anos</p>	<p>Conversão de 58 (26.9%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 34 (57%) com PD; - 23 (40%) com DCL; - 1 (2%) com AMS. 	<ul style="list-style-type: none"> - Atividade eletromiográfica tónica aumentada -relação maior com desenvolvimento de PD e indivíduos com atividade eletromiográfica de predomínio fásica mais suscetíveis a desenvolver DCL.
<p>Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported Series</p> <p><i>Schenck et al.</i></p> <p>2013</p>	<p>Retrospetivo</p>	<p>26 participantes com iRBD</p>	<p><i>Update 16 anos</i></p>	<p>Conversão de 21(80%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 13 (61%) com PD; - 3 (14%) com DCL; - 1 (5%) com processo; Demencial inespecífico; - 2 (10%) com AMS; - 2 (10%) com Doença de Alzheimer. 	<ul style="list-style-type: none"> - Idade média de início da iRBD de 57.7 anos; - Idade média parkinsonismo/demência cerca de 71.9 anos; - Intervalo médio RBD para doença neurodegenerativa 14.2 anos.

4. Discussão

Mediante os objetivos a que nos propusemos para a realização deste trabalho, procurámos extrair o máximo de informação que pudesse servir de referência para trabalhos futuros ou para aplicações na prática clínica. Dessa forma, o foco principal foi nas variáveis apresentadas de seguida.

Dos 2047 participantes nos 8 estudos que resultaram da revisão da literatura, 628 (27.8%) converteram para doença neurodegenerativa num *follow-up* médio de 5.98 anos. Da amostra de indivíduos em que houve conversão, foi feito o diagnóstico de doença neurodegenerativa em 5 dos estudos, do qual resultou progressão para Doença de Parkinson em 98 (48%) indivíduos, progressão para Demência dos Corpos de Lewy em 77 (37.7%) indivíduos e progressão para Atrofia Multissistémica em 8 (3.9%) indivíduos. O intervalo médio entre os primeiros sintomas de alteração comportamental do sono REM e o desenvolvimento da doença neurodegenerativa foi de 12.8 anos (49-56).

Relativamente às características dos registos poligráficos do sono, apenas no estudo de Arnulf *et al.* (2015), se verificou diminuição na percentagem de sono em fase N3 e um aumento da percentagem de sono REM sem atonia no grupo com iRBD em relação ao grupo controlo, não tendo sido encontradas outras diferenças significativas nomeadamente ao tempo total de sono, latência ao sono ou percentagem das restantes fases. É também importante referir que em 4 dos estudos não foram avaliadas as características da polissonografia e nos restantes 3 não foram encontradas diferenças significativas ao nível da latência ao sono, tempo total de sono, eficiência do sono ou tempo e percentagem das fases de sono (49-56).

Do ponto de vista prático e para que possam ser retiradas conclusões relevantes, o ponto principal de análise passa pela confirmação ou pela obtenção de resultados relevantes que relacionem o distúrbio comportamental do sono REM com o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Para tal, era importante obter estudos com confirmação do diagnóstico prévio por PSG, e segundo os critérios aceites pelo ICD-3 ou pelos critérios aplicados e válidos na altura da realização do diagnóstico. Sendo o objetivo principal estabelecer uma relação entre a RBD e as doenças neurodegenerativas, não foi possível encontrar evidência de forma direta, na medida em que a maior parte dos estudos com *follow-up* não utilizaram grupo controlo sem RBD. No entanto, a evidência encontrada e que será descrita de seguida permite verificar uma incidência maior comparativamente à população geral (29,36,37,42,49-56).

Posto isto e após a aplicação dos critérios de exclusão, foram analisados 8 estudos. Em todos eles a RBD foi diagnosticada por videopolissonografia e foi feito um *follow-up* que variou entre 1 e 19 anos (49-56).

No que toca aos dados demográficos, a maior parte dos estudos apresentam uma percentagem muito maior de indivíduos do sexo masculino, o que vai de encontro ao aumento da incidência deste distúrbio na população masculina. Desta forma, não foi possível analisar as diferenças entre sexos, exceto nos estudos que fizeram normalização dos dados (49-56).

Relativamente ao número de indivíduos com RBD que desenvolveram uma doença neurodegenerativa, nomeadamente do grupo das sinucleinopatias, em todos os estudos foi calculada a taxa de conversão (expressão usada pelos autores para indivíduos que desenvolveram uma alfa sinucleinopatia depois do diagnóstico de RBD), que variou entre 23,2% e 80%. Esta grande variabilidade pode ser explicada pela variação no tempo de *follow-up*, que no caso dos estudos analisados teve uma duração entre uma média de 3 anos e 14,2 anos, respetivamente. Como se percebeu pelos dados expostos previamente, também suportados por alguns estudos desta revisão, quando maior o tempo de *follow-up*, maior a probabilidade de vir a ser encontrada uma conversão para uma das doenças estudadas. Os estudos de Iranjo *et al.* e Postuma *et al.* calcularam taxas progressivas ao longo do tempo e registaram taxas de conversão de 33,1% em 5 anos, 75,7% em 10 anos e 90,9% a 14 anos (no estudo do primeiro autor) e 10,6% em 2 anos, 17,9% em 3 anos, 31,3% em 5 anos e 51,4% em 8 anos (no segundo estudo referido). No estudo de Iranjo *et al.* foi estimada uma conversão média de 7,5% por ano e no estudo de Postuma *et al.* a taxa de conversão foi cerca de 6,25% por ano. Tendo em conta que os restantes estudos não têm informação de taxas progressivas ao longo do *follow-up*, podemos apenas estimar valores mediante o tempo médio de *follow-up*. Dos resultados obtidos, a taxa de conversão estimada pelo tempo médio de *follow-up* foi entre 5,38% e 7,73% na maior parte dos estudos, com o estudo de Marchand *et al.* a ficar um pouco acima com 12,42% de conversão por ano. Estes valores vão de encontro aos referidos pelos estudos de Iranjo *et al.* e Postuma *et al.* (49-56).

Um outro ponto que inicialmente não tinha sido considerado para esta revisão e que foi analisado por grande parte dos autores foi o diagnóstico feito aos indivíduos que converteram para que tipo de doença neurodegenerativa. Os resultados obtidos em relação a este objetivo dos estudos foram divididos de forma diferente, na medida em

que alguns autores distinguiram apenas conversão para parkinsonismo ou demência e outros distinguem segundo o diagnóstico da doença neurodegenerativa. Nos estudos analisados, concluiu-se que nos indivíduos que converteram para doença neurodegenerativa, a progressão para Doença de Parkinson ocorreu de forma mais elevada, entre 38 e 61% dos indivíduos (numa percentagem muito superior ao que acontece numa população com mais de 60 anos, que é cerca de 1%) . Relativamente à Demência dos Corpos de Lewy, houve uma taxa de conversão entre 14 e 45% e no que toca aos indivíduos em que houve progressão para Atrofia Multissistémica a taxa de conversão foi entre 2 e 12% (numa prevalência muito superior aos 4-5 casos por 100 000 habitantes da população em geral) (49-56).

No que toca à sintomatologia, os estudos de Postuma *et al.* e Liu *et al.* associaram também o tipo de atividade eletromiográfica durante a realização da polissonografia ao tipo de alfa-sinucleinopatia. Segundo os autores, a atividade eletromiográfica tónica está mais associada a casos que progrediram para Doença de Parkinson e indivíduos com aumento da atividade fásica estão mais vezes associados à Demência dos Corpos de Lewy. Assim, embora com dados parcos relativamente a este tópico, parece haver uma tendência para uma maior alteração dos achados electromiográficos na polissonografia, quando comparados com os achados electroencefalográficos (49,55).

Por último, na avaliação do intervalo entre o início da RBD e o diagnóstico da doença neurodegenerativa, os estudos apresentaram resultados que se situam entre os 12,2 e os 14 anos, com excepção de Arnulf *et al.* que coloca o intervalo médio nos 19,5 anos. Da mesma forma, é compatível com os dados de Iranjo *et al.* que estimou a conversão para doença neurodegenerativa em 91% a 14 anos. Estes resultados são extremamente promissores no que toca a terapêuticas preventivas e neuroprotetoras e vão de encontro à literatura já descrita, que coloca a RBD como um marcador prodrómico importante se o diagnóstico for feito precocemente (50,54).

Relativamente às limitações dos estudos analisados, algumas poderão ser consideradas para ter em conta na análise dos dados. No que toca à hipótese da prevalência maior de doenças neurodegenerativas nos doentes com iRBD, apenas pode ser assumido mediante a comparação da prevalência da população geral com as taxas de conversão, visto que em nenhum dos estudos há grupo controlo para comparação de conversão para doença. Relativamente à amostra, apesar de na maior parte dos estudos a amostra ser significativa, após a divisão em subgrupos de conversão (diagnóstico de PD, DCL e AMS) o tamanho da amostra era reduzido, motivo pelo qual alguns dos autores dividiram apenas a conversão em parkinsonismo e demência. Por esse facto, a análise mais

exaustiva das características dos indivíduos em que houve conversão ficou impossibilitada. Outro motivo pelo qual alguns autores não analisaram subgrupos foi o facto do diagnóstico de Demência dos Corpos de Lewy ser um diagnóstico clínico e muitas vezes difícil, o que pode levar a alguma subjetividade no diagnóstico diferencial. Uma outra limitação que nos pareceu transversal a todos os estudos é que o intervalo de tempo entre RBD e a doença neurodegenerativa pode apresentar alguma variabilidade na medida em que o início dos sintomas de RBD é subjetivo e está dependente do relato do paciente ou do companheiro. Para colmatar esta limitação, teria sido importante valorizar as características da polissonografia, nomeadamente da atividade eletromiográfica em sono REM, que como foi aliás referido por Postuma *et al.* (2010), e Liu *et al.* (2018), pode fornecer informação importante sobre o tempo de evolução e o tipo de doença (49-56).

Em termos de trabalhos futuros, consideramos que seria importante a realização de mais estudos observacionais com amostras consideráveis de doentes com alterações comportamental do sono REM e com grupo controlo, com especial valorização das características da polissonografia e das diferenças encontradas entre grupos, de forma a perceber se existem alterações nas características do sono (não só a nível eletromiográfico mas também a nível eletroencefalográfico) que permitam uma caracterização mais completa da progressão tanto da RBD como da doença neurodegenerativa que poderá surgir, juntamente com avaliações neurológicas e neuropsiquiátricas para avaliações periódicas que permitam identificar diferenças cognitivas ou comportamentais precoces que possam ajudar nessa mesma caracterização.

5. Conclusão

Tendo em conta a literatura revista e de encontro ao que já tinha sido estudado, parece haver uma relação importante entre a RBD e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Apesar de não ser ainda possível estabelecer uma ligação direta, dado o menor número de estudos nesta temática, os estudos anteriores com evidência de acumulação de alfa-sinucleína em áreas cerebrais responsáveis pelo controlo do tónus muscular durante o sono e a percentagem de doentes que desenvolve sinucleinopatias permite considerar um risco futuro para estes doentes. Desta forma parece haver uma taxa de conversão por ano entre 5.38 e 7.73% com uma progressão para 10,6% em 2 anos, 17,9% em 3 anos 31,3-33,1% em 5 anos, 51,4% em 8, 75,7% em 10 anos e 90,9% a 14 anos e uma percentagem maior de pacientes a desenvolver DP ou outra síndrome parkinsónica em detrimento de processos demenciais, num intervalo de tempo entre o início dos sintomas de RBD e o diagnóstico de doença neurodegenerativa predominantemente entre os 12.2 e os 14 anos (49-56).

Mediante a evidência referida, pode propor-se a hipótese da RBD ser considerada um sinal precoce do risco de desenvolver doenças neurodegenerativas, numa linha de pensamento que há muito tempo tem sido tido em conta, o que levanta algumas questões do ponto de vista da prevenção ou da tentativa de retardar o aparecimento destas doenças numa fase pré-clínica. Adicionalmente, do ponto de vista do prognóstico, é importante salientar o papel da videopolissonografia como exame *gold standard* no diagnóstico da RBD, principalmente aquando do aparecimento dos primeiros sintomas, sabendo-se do possível impacto que o diagnóstico precoce da RBD poderá ter no prognóstico da doença neurodegenerativa (49-56). Por outro lado, levantam-se também algumas questões éticas com o facto de a evidência não ser ainda robusta, de o intervalo entre o início da RBD e a conversão ser muito prolongado e de ainda não haver terapêuticas preventivas eficazes, o que pode condicionar a comunicação do risco aos pacientes.

6. Referências Bibliográficas

1. Sá MJ. Neurologia Clínica. 2º ed. Edições Univ. Fernando Pessoa; 2014.
2. Leschziner G. Oxford Handbook Of Sleep Medicine. S.L.: Oxford Univ Press; 2022.
3. Berry RB, Quan SF, Abreu A, Bibbs M, DelRosso L, Harding S, *et al.* The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.6. American Association of Sleep Medicine; 2020.
4. Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of Ventrolateral Preoptic Neurons During Sleep. *Science*. 1996 Jan 12;271(5246):216–9.
5. Lu J, Greco MA, Shiromani P, Saper CB. Effect of Lesions of the Ventrolateral Preoptic Nucleus on NREM and REM Sleep. *The Journal of Neuroscience*. 2000 May 15; 20(10): 3830.
6. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257–63.
7. Mattis J, Sehgal A. Circadian Rhythms, Sleep, and Disorders of Aging. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2016 Apr;27(4):192–203.
8. Redline S, Kirchner HL, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Newman A. The Effects of Age, Sex, Ethnicity, and Sleep-Disordered Breathing on Sleep Architecture. *Archives of Internal Medicine*. 2004 Feb 23;164(4):406.
9. Brownell SE, Conti B. Age- and gender-specific changes of hypocretin immunopositive neurons in C57Bl/6 mice. *Neuroscience Letters*. 2010 Mar;472(1):29–32.
10. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep*. 2004 Oct;27(7):1255–73.
11. Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Sleep Disorders in the Older Adult – A Mini-Review. *Gerontology*. 2010;56(2):181–9.

12. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults. *Journal of Psychosomatic Research*. 2003 May;56(5):497–502.
13. Bliwise D, Foley D, Vitiello M, Ansari F, Ancoli-Israel S, Walsh J. Nocturia and disturbed sleep in the elderly. *Sleep Medicine*. 2009;10:540–8.
14. Terao A, Apte-Deshpande A, Morairty S, Freund YR, Kilduff TS. Age-related decline in hypocretin (orexin) receptor 2 messenger RNA levels in the mouse brain. *Neuroscience Letters*. 2002 Nov;332(3):190–4.
15. Zhang JH, Sampogna S, Morales FR, Chase MH. Age-related changes in hypocretin (orexin) immunoreactivity in the cat brainstem. *Brain Research*. 2002 Mar;930(1-2):206–11.
16. Smith CT, Conway JM, Rose GM. Brief Paradoxical Sleep Deprivation Impairs Reference, but Not Working, Memory in the Radial Arm Maze Task. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1998 Mar;69(2):211–7.
17. Fu J, Li P, Ouyang X, Gu C, Song Z, Gao J, *et al*. Rapid eye movement sleep deprivation selectively impairs recall of fear extinction in hippocampus-independent tasks in rats. *Neuroscience*. 2007 Feb;144(4):1186–92.
18. Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Redline S, Ensrud KE, Stefanick ML, *et al*. Associations Between Sleep Architecture and Sleep-Disordered Breathing and Cognition in Older Community-Dwelling Men: The Osteoporotic Fractures in Men Sleep Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011 Nov 7;59(12):2217–25.
19. Schabus M, Hödlmoser K, Gruber G, Sauter C, Anderer P, Klösch G, *et al*. Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *European Journal of Neuroscience*. 2006 Apr;23(7):1738–46.
20. Tamminen J, Payne JD, Stickgold R, Wamsley EJ, Gaskell MG. Sleep Spindle Activity is Associated with the Integration of New Memories and Existing Knowledge. *Journal of Neuroscience*. 2010 Oct 27;30(43):14356–60.
21. Montplaisir J, Petit D, Lorrain D, Gauthier S, Nielsen T. Sleep in Alzheimer's disease: further considerations on the role of brainstem and forebrain cholinergic populations in sleep_wake mechanisms. *American Sleep Disorders Association and Sleep Research Society*. 1995;18(3):145–8.

22. Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Glorioso M, Cristina S, Terzaghi M, *et al.* A questionnaire on sleep and mental disorders in Parkinson's disease (QSMDPD): development and application of a new screening tool. *Funct Neurol.* 2004 Jul 28;19(2):83–99.
23. Gan-Or Z, Alcalay RN, Rouleau GA, Postuma RB. Sleep disorders and Parkinson disease; lessons from genetics. *Sleep Medicine Reviews.* 2018 Oct;41:101–12.
24. Rye DB, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. *Neurology.* 2002 Feb 12;58(3):341–6.
25. Mehta S, Morgan J, Sethi K. Sleep disorders associated with Parkinson's disease: role of dopamine, epidemiology, and clinical scales of assessment. *CNS Spectrums.* 2008;13(S4):6–11.
26. Satlin A, Volicer L, Stopa EG, Harper D. Circadian locomotor activity and core-body temperature rhythms in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging.* 1995 Sep;16(5):765–71
27. Rodriguez E, Carrion O, Garcia A, Ramirez A, Resendiz S. Basic Sleep Mechanisms: An Integrative Review. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry.* 2012 Apr 24;12(1):38–54.
28. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology.* 1996 Feb 1;46(2):388–93.
29. Dickson DW. α -Synuclein and the Lewy body disorders. *Current Opinion in Neurology.* 2001 Aug;14(4):423–32.
30. Graff-Radford J, Aakre J, Savica R, Boeve B, Kremers WK, Ferman TJ, *et al.* Duration and Pathologic Correlates of Lewy Body Disease. *JAMA Neurology.* 2017 Mar 1;74(3):310.
31. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, *et al.* The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2009 Aug 15;24(11):1641–9.

32. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, *et al.* Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017 Mar 15;13(03):479–504.
33. Hu MT. REM sleep behavior disorder (RBD). *Neurobiology of Disease*. 2020 Sep;143:104996.
34. Hartmann A. Twenty-Four Hour Cortisol Release Profiles in Patients With Alzheimer's and Parkinson's Disease Compared to Normal Controls: Ultradian Secretory Pulsatility and Diurnal Variation. *Neurobiology of Aging*. 1997 May 6;18(3):285–9.
35. Bordet R, Devos D, Brique S, Touitou Y, Guieu JD, Libersa C, *et al.* Study of Circadian Melatonin Secretion Pattern at Different Stages of Parkinson's Disease. *Clinical Neuropharmacology*. 2003 Mar;26(2):65–72.
36. Lau L, Breteler M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol. The Lancet Neurology*. 2006;5(6):525–35.
37. Lees A, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2009;373(9680):2055–66.
38. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of α -synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathologica*. 2010 Jun 20;120(2):131–43
39. Fronczek R, Overeem S, Lee S, Hegeman I, Pelt J, Duinen S, *et al.* Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007 Jun;130(6):1577–85.
40. Leng Y, Musiek ES, Hu K, Cappuccio FP, Yaffe K. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *The Lancet Neurology*. 2019 Mar;18(3):307–18.
41. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, *et al.* International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Movement Disorders*. 2006 Mar 17;21(7):916–23.

42. McKeith I, Rowan E, Askew K, Naidu A, Allan L, Barnett N, *et al.* More Severe Functional Impairment in Dementia With Lewy Bodies Than Alzheimer Disease Is Related to Extrapyrarnidal Motor Dysfunction. *The American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2006;14(7):582–8.
43. Fernández-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, Gaig C, Santamaria J. The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation: A Study in 203 Consecutive Patients. *Sleep.* 2016 Jan 1;39(1):121–32
44. Sateia M. *International Classification of Sleep Disorders.* American Academy of Sleep Medicine; 2014.
45. Kang SH, Yoon IY, Lee SD, Han JW, Kim TH, Kim KW. REM Sleep Behavior Disorder in the Korean Elderly Population: Prevalence and Clinical Characteristics. *Sleep.* 2013 Aug 1;36(8):1147–52.
46. Sprenger F, Stefanova N, Gelpi E, Seppi K, Navarro-Otano J, Offner F, *et al.* Enteric nervous system α -synuclein immunoreactivity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology .* 2015;85(20):1761–8.
47. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *The Lancet Neurology.* 2016 Apr;15(4):405–19.
48. Sprenger F, Stefanova N, Gelpi E, Seppi K, Navarro-Otano J, Offner F, *et al.* Enteric nervous system α -synuclein immunoreactivity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology .* 2015 Oct 16;85(20):1761–8.
49. Postuma RB, Gagnon JF, Rompre S, Montplaisir JY. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology.* 2010 Jan 18;74(3):239–44.
50. Arnulf I, Neutel D, Herlin B, Golmard JL, Leu-Semenescu S, Cochen de Cock V, *et al.* Sleepiness in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease. *Sleep.* 2015 Oct 1;38(10):1529–35.
51. Postuma R, Iranzo A, Hu M, Boeve B, Manni R, Oertel W, *et al.* Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain.* 2019;0(1):1–16.

52. Fereshtehnejad SM, Yao C, Pelletier A, Montplaisir JY, Gagnon JF, Postuma RB. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain*. 2019 May 20;142(7):2051–67.
53. Marchand DG, Montplaisir J, Postuma RB, Rahayel S, Gagnon JF. Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia with Lewy Bodies: A Prospective Study of REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. 2016 Dec 9;40(1).
54. Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valldeoriola F, *et al.* Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PloS One*. 2014;9(2):e89741.
55. Liu YP, Zhang J, Siu Ping Lam, Wai M, Shirley Xin Li, Zhou J, *et al.* Electromyography activity level in rapid eye movement sleep predicts neurodegenerative diseases in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 5-year longitudinal study. *Sleep Medicine*. 2019 Apr 1;56:128–34.
56. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Medicine*. 2013 Aug;14(8):744–8.