

Alterações do sono na Doença de Parkinson

Pedro Miguel Carvalho Martins

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar – Universidade do Porto

Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

Orientador: Dr. Alexandre Mendes

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Porto 2010/2011

Conteúdo

Conteúdo	2
Resumo	3
Abstract	4
Introdução	5
Objetivo	5
Material e Métodos	6
Resultados	6
Fisiologia do Sono Normal	8
Etiologia das alterações do sono na DP	8
Avaliação das alterações do sono na DP	9
Sonolência diurna excessiva e <i>sleep attacks</i>	10
Alteração de Comportamento do Sono REM (RBD)	13
Associação do RBD com a Doença de Parkinson	13
Alucinações e relação com a RBD	15
Tratamento	16
Síndrome das Pernas Inquietas e Movimentos Periódicos dos Membros	16
Insónia	19
Apnéia Obstrutiva do Sono	21
Discussão/Conclusões	23
Bibliografia	24

Resumo

Introdução: As alterações do sono são uma das complicações não motoras mais comuns na Doença de Parkinson. Alteram significativamente a qualidade de vida dos doentes com DP, mas são muitas vezes sub-diagnosticadas. As alterações do sono podem desenvolver-se vários anos antes que a DP seja clinicamente evidente, e o seu diagnóstico pode ser importante para entender a fisiopatologia da própria doença.

Objetivo: O objetivo do estudo foi fazer revisão bibliográfica sobre as alterações do sono mais comuns na Doença de Parkinson, com particular interesse na etiologia, epidemiologia, manifestações clínicas e tratamento.

Material e Métodos: Uma pesquisa de artigos foi feita através do motor de busca PUBMED para identificar os estudos sobre alterações de sono na Doença de Parkinson publicados entre 1 de Janeiro de 1970 e 31 de Maio de 2011, em Inglês, utilizando os termos MeSH: "Sleep and Parkinson's Disease", "REM sleep behavior disorder", "Excessive daytime somnolence", "Insomnia", "Restless legs syndrome", "Periodic limb movements", "obstructive sleep apnea". Referências adicionais foram retiradas da bibliografia de artigos relevantes.

Conclusões: As alterações mais frequentes do sono na DP são: sonolência diurna excessiva e *sleep attacks*, alteração de comportamento do sono REM, síndrome das pernas inquietas e movimentos periódicos dos membros (MPM).

Foi encontrado que a sonolência diurna excessiva e *sleep attacks* têm uma frequência elevada na DP, e estão associados à gravidade da DP, a maior morbidade e declínio cognitivo, ao aparecimento de alucinações e a maior tempo de duração do tratamento com levodopa. Existe uma associação do tratamento com fármacos dopaminérgicos com a ocorrência de *sleep attacks*, mais frequente com a utilização de agonistas dopaminérgicos.

A literatura mostra uma elevada prevalência de RBD na DP. O RBD pode preceder o aparecimento de sinais motores da DP e pode ser considerado um fator preditor do aparecimento de doenças neurodegenerativas, sobretudo de alfasinucleinopatias como a DP, a AMS e a DCL. Foi também encontrada associação entre o RBD e o desenvolvimento de alucinações em doentes com DP.

A prevalência da síndrome das pernas inquietas está aumentada na DP. O seu diagnóstico pode ser de difícil na DP devido à possível confusão com outros sintomas habituais na doença.

A insónia é muito frequente na DP, sendo a sua etiologia multifatorial.

Na revisão efetuada não foi encontrada associação clara entre apneia obstrutiva do sono e DP.

Palavras-chave: Sono; Doença de Parkinson; Alterações do Sono; Alteração de Comportamento do Sono REM; Insónia; apnéia do Sono; Sonolência diurna excessiva; Síndrome das Pernas Inquietas.

Abreviaturas:

DP- Doença de Parkinson

RBD - Alteração do comportamento do Sono REM

EMG- Eletromiografia

REM - Rapid Eye Movements

IAH - Índice apneia/hipopneia

RSA - REM sem atonia

IRLSSG - International Restless Legs Syndrome Study Group

SPI - Síndrome das Pernas Inquietas

MPS - Movimentos Periódicos dos Membros no Sono

SDE - Sonolência Diurna Excessiva

NREM -Non Rapid Eye Movements

UPDRS - Unified Parkinson Disease Rating Scale

PSG - Polissonografia

Abstract

Background: Sleep disorders are one of the most common non-motor complications in Parkinson's Disease and increase in frequency with disease progression. They significantly interfere with the quality of life of patients with PD, but are often under-diagnosed. Sleep disturbances may develop several years before PD is clinically evident, and its diagnosis may be important to understand the pathophysiology of the disease itself.

Objectives: Review the literature on the most common sleep disorders in Parkinson's disease, with particular interest in the etiology, epidemiology, clinical manifestations and treatment.

Material and Methods: A search for scientific articles was done through the PUBMED to identify all studies on sleep disorders and PD published from January 1, 1970 through May 31, 2011, in English, using the MeSH terms: "Sleep and Parkinson Disease", "REM sleep behavior disorder", "Excessive daytime somnolence", "Insomnia", "Restless legs syndrome", "Periodic limb movements", "obstructive sleep apnea". Additional references were taken from article citations.

Conclusions: The most prevalent sleep disorders in PD are Excessive Daytime Sleepiness and Sleep Attacks, REM sleep behavior disorder, Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements.

It was found that excessive daytime sleepiness and sleep attacks have a high frequency in PD and are associated with severity of PD, increased morbidity and cognitive decline, the emergence of hallucinations and longer duration of treatment with levodopa. There is an association between treatment with dopaminergic drugs and the occurrence of sleep attacks, particularly with dopamine agonists.

The literature shows a high prevalence of RBD in PD. RBD may precede the onset of motor signs of PD and can be considered a predictor of the onset of neurodegenerative diseases, especially alpha-synucleinopathies as PD, DLB and MSA. It was also found an association between RBD and the development of hallucinations in patients with PD.

The prevalence of Restless Legs Syndrome is increased in PD. The diagnosis can be difficult in PD due to possible confusion with other common symptoms in the disease.

Insomnia is very common in PD with a multifactorial etiology.

The review found no clear association between Obstructive Sleep Apnea and PD.

Key-words: Sleep; Parkinson Disease; Sleep Disorders; REM Sleep Behavior; Restless Legs Syndrome; Excessive Daytime Somnolence; Insomnia; Sleep Apnea.

Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva, essencialmente motora cujo diagnóstico clínico é feito pela presença de lentidão e amplitude reduzida dos movimentos (bradi e hipocinesia), tremor de repouso, rigidez muscular e instabilidade postural não secundária a disfunção visual, vestibular, cerebelosa ou proprioceptiva. Uma boa resposta ao tratamento com *levodopa* e envolvimento assimétrico inicial dos membros apoiam diagnóstico. Patologicamente caracteriza-se pela perda de neurónios dopaminérgicos.

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, após a doença de Alzheimer. A doença de Parkinson afeta 0,5-1% dos indivíduos com idade entre os 65 e 69 anos e aumenta para 1-3% nas pessoas com mais de 80 anos.[1] Prevê-se que os valores da prevalência tendam a aumentar significativamente, nas próximas décadas, com o envelhecimento da população.

Durante muitos anos, na Doença de Parkinson (DP), a atenção centrou-se na sintomatologia motora. No entanto, os aspetos não motores ocorrem com frequência elevada e muitas vezes precedem o aparecimento dos sintomas motores. Embora os sintomas não motores sejam especialmente problemáticos nos estádios avançados da doença, eles são frequentes em todas as fases da doença. Pode atingir as áreas neuropsiquiátrica (incluindo depressão, psicose, alucinações e disfunção cognitiva), autonómica (obstipação, hipotensão ortostática), sensorial (hiposmia) e do sono. As manifestações não motoras da DP podem, em alguns casos, conduzir a uma maior incapacidade do que a disfunção motora e tendem a não responder a tratamentos dopaminérgicos. Além disso, as intervenções farmacológicas utilizadas no tratamento dos sintomas motores da DP podem induzir efeitos adversos e agravar alguns dos sintomas não motores como hipotensão ortostática, alucinações, sonolência excessiva e insónia.

As perturbações do sono alteram significativamente a qualidade de vida dos doentes com DP, mas são muitas vezes sub-diagnosticadas. Um inquérito em 2002 constatou que apenas 40% dos neurologistas, numa abordagem inicial, investigavam e tratavam adequadamente as alterações do sono na DP[2]

No entanto, a consciência da sua importância tem aumentado. Juntamente com os sintomas motores são uma das principais responsáveis pela incapacidade na DP, e têm um impacto substancial, na qualidade de vida do paciente.

Embora a prevalência exata das alterações do sono seja desconhecida, queixas relacionadas com o sono foram descritas em 60% a 90% dos doentes com DP[3], sendo um importante fator preditivo de má qualidade de vida [4]

As alterações do sono que ocorrem com maior frequência na DP incluem insónia, sono fragmentado, sonolência diurna excessiva e *sleep attacks*, alteração de comportamento do sono REM e outras parassónias, síndromes de apnéia do sono, síndrome das pernas inquietas (SPI) e movimentos periódicos dos membros (MPM).

As alterações do sono podem fazer parte da doença ou serem iatrogénicas.

As alterações do sono podem desenvolver-se vários anos antes que a DP seja clinicamente evidente[5], e o seu diagnóstico pode ser importante para entender a fisiopatologia da própria doença e ser de grande interesse quando terapêuticas que modifiquem o curso da doença de tratamentos estiverem disponíveis.

Objetivo

Revisão bibliográfica sobre as alterações do sono na Doença de Parkinson, com particular interesse na etiologia, epidemiologia, manifestações clínicas e tratamento.

Material e Métodos

Procedeu-se a uma pesquisa sistemática da literatura publicada sobre o tema, através do motor de busca MEDLINE entre 1 de Janeiro 1986 e 1 de Maio de 2011. Apenas artigos, em língua inglesa foram considerados elegíveis para esta revisão. A base de dados foi pesquisada usando uma combinação dos termos seguintes: “Sleep and Parkinson’s Disease”, “REM sleep behavior disorder”, “Excessive daytime somnolence”, “Insomnia”, “Restless legs syndrome”, “obstructive sleep apnea”, “Sleep apnea” e “Periodic limb movements”.

Foram incluídos artigos adicionais, através das referências bibliográficas de artigos relevantes.

Foram incluídos os artigos:

- Referentes à fisiopatologia da Doença de Parkinson.
- Referentes à fisiologia do sono normal.
- Prevalência e incidência das alterações do sono na DP – com preferência para os estudos coorte, os estudos caso-controlo e transversais com *n* elevado.
- Referentes à fisiopatologia das alterações do sono na DP.
- Referentes às manifestações clínicas e tratamento das alterações do sono.

Foram excluídos:

- Artigos não editados em Inglês;
- Correspondência, opiniões de peritos e casos clínicos.
- Artigo que após leitura não considerei de interesse científico para o presente trabalho.

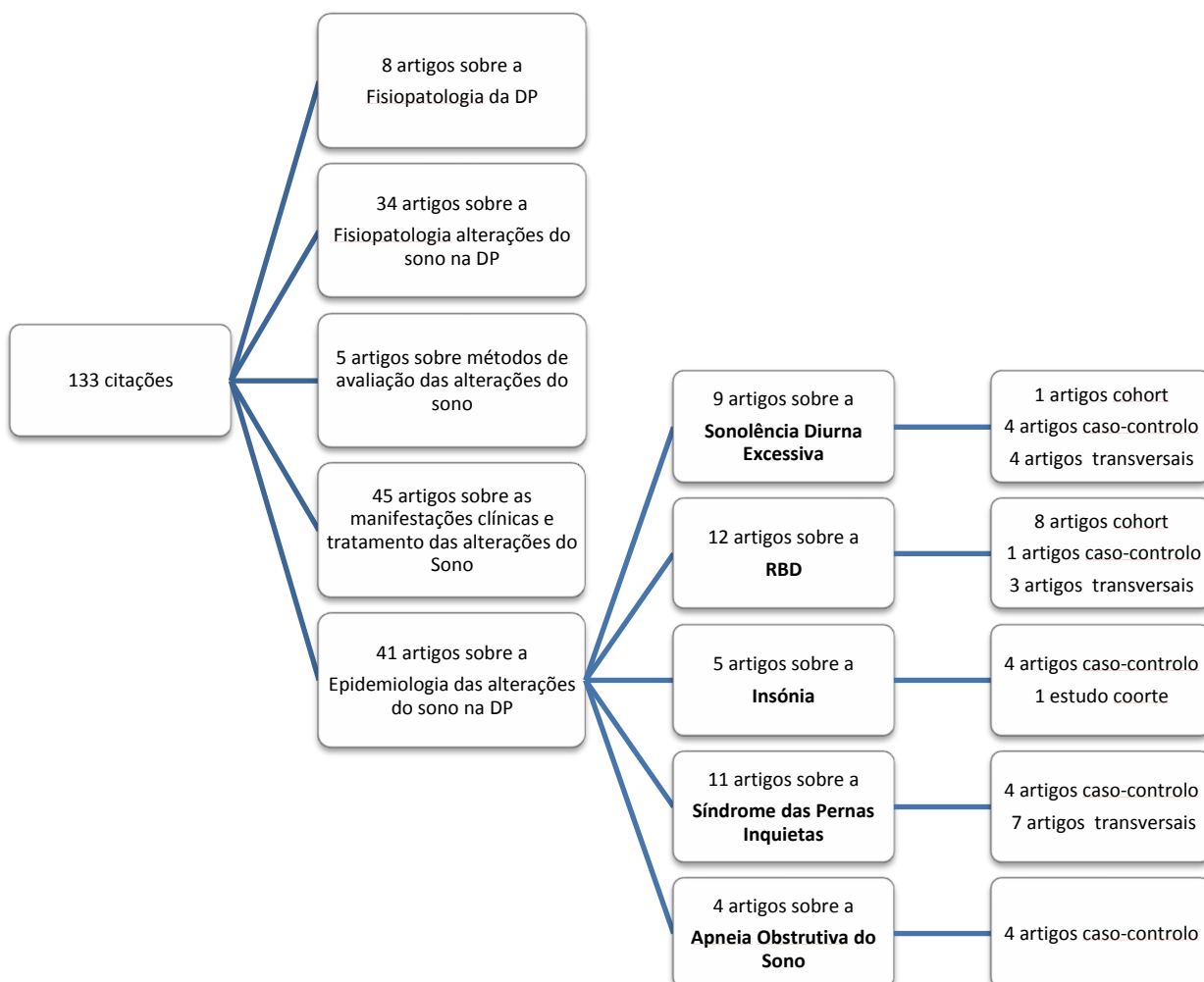
Resultados

Foram selecionados 133 artigos:

- 8 referem-se à fisiopatologia da DP.
- 41 referem-se à Epidemiologia das alterações do sono no Parkinson:
 - 9 sobre Sonolência Diurna Excessiva
 - 1 estudo *coorte*
 - 4 estudos caso-controlo
 - 4 estudos transversais
 - 12 sobre a Alteração de Comportamento do Sono REM (RBD)
 - 8 estudos *coorte*

Alteração do sono na Doença de Parkinson

- 1 estudo caso-controlo
- 3 estudos transversais
- 11 sobre a Síndrome das Pernas Inquietas
 - 4 estudos caso-controlo
 - 7 estudos transversais
- 5 sobre a Insónia
 - 4 estudos caso-controlo
 - 1 estudo *coorte*
- 4 sobre a Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono
 - 4 estudos caso-controlo
- 5 referem-se a métodos de avaliação de alterações do sono
- 34 referem-se à fisiopatologia das alterações do sono na DP
- 45 referem-se a manifestações clínicas e ao tratamento das alterações do sono



Fisiologia do Sono Normal

O sono é definido como um estado de relativa inconsciência do qual o indivíduo pode ser despertado por estímulos internos ou externos, sensoriais ou de outra natureza.[6]

Uma das características do sono normal nos humanos adultos é a ciclicidade, ou seja, ao longo da noite observa-se uma alternância do sono NREM e REM, formando ciclos de sono, sendo normal a existência de pelo menos cinco ciclos de sono.[7]

No sono lento NREM, o sono sincronizado, verifica-se uma atividade parassimpática dominante, com miose, diminuição da sudorese, da frequência cardíaca, pressão arterial e do tônus muscular.[7]

O sono REM é gerado por estruturas neurais localizadas entre o mesencéfalo e a protuberância e caracteriza-se por atividade eletroencefalográfica dessincronizada, sendo responsável pela restauração da função mental ou psíquica. [6]

Etiologia das alterações do sono na DP

Os doentes com DP têm dificuldades em iniciar o sono, sono fragmentado, sonolência diurna excessiva e eventos anormais durante o sono.

A origem destas alterações é multifatorial e podem estar relacionadas: com o envelhecimento, com a patologia cerebral da doença em si, com a terapêutica dopaminérgica, serem doenças primárias do sono, ou ocorrerem associadas a outras patologias médicas e sintomas neuropsiquiátricos (tabela 1).

Os sintomas motores da DP, tais como tremor, rigidez e bradicinesia, embora sejam menos intensos durante o sono, podem não desaparecer por completo, alterando a sua qualidade. Observou-se que o tremor pode persistir durante o sono não-REM como um fenómeno subclínico registado na eletromiografia (EMG), embora desprovido do padrão típico de alternância. Este tremor pode produzir microdespertares. A rigidez persiste durante a noite, principalmente em doentes com flutuações motoras, e a bradicinesia dificulta a mobilidade adequada.

A severidade das alterações do sono está positivamente correlacionada com a gravidade da DP [8].

Tabela 1 - Causas e fatores potenciais que contribuem para as alterações do sono na Doença de Parkinson [9]

Tremor Noturno, bradicinesia
Distonia Dolorosa
Síndrome das Pernas Inquietas e Movimentos Periódicos dos Membros
Incontinência
Demência
Depressão
Distúrbios de Ansiedade
Alucinações
Distúrbios respiratórios
Cãibras/Mioclônias noturnas
Fármacos

Os medicamentos podem ser responsáveis por determinadas alterações do sono. O seu efeito sobre o sono é complexo, dependendo da dose e do modo de atuação. Assim, os fármacos dopaminérgicos podem melhorar os

sintomas motores durante o sono, ou, pelo contrário, produzir ou exacerbar um distúrbio do sono, contribuindo para a fragmentação do sono e redução do sono REM. Podem ainda produzir sonolência diurna excessiva.

Durante muitos anos, considerou-se que a DP era apenas caracterizada por alterações no sistema dopaminérgico. Os dados disponíveis atualmente sustentam que as bases químicas e patológicas da doença serão bem mais complexas. Além do sistema nigro-estriatal dopaminérgico, também os sistemas neurotransmissores serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico estarão alterados na DP e terão um papel importante na disfunção cognitiva e do comportamento.

Braak et al. propuseram uma sequência temporal do processo patológico das alfa-sinucleinopatias no cérebro, com início na medula e a ascensão para estruturas mais rostrais [10] (tabela 2).

Estádio de Braak	Estádio de Hoehn e Yahr	Estruturas afetadas	Manifestações clínicas
1	-	Bolbo olfatório Núcleo motor do vago Plexo mioentérico	Disautonomia Hiposmia Obstipação
2	-	Coeruleus/subceruleus Núcleo magnocelular e posterior da rafe	Depressão Alteração do sono
3	1	Sustancia nigra Núcleo pedúnculo-pontino Subnúcleo central da amígdala	Temor, rigidez Alteração da marcha Alucinações Deterioração cognitiva
4	2	Núcleos acessório e basolateral da amígdala Núcleo intralaminar do tálamo Corno de <i>Ammon</i>	Distúrbio compulsivo Deterioração cognitiva Alteração do comportamento
5	3 e 4	Córtex pré-frontal Áreas de associação	Diminuição do equilíbrio Deterioração cognitiva
6	5	Áreas primárias motoras Áreas somato-sensoriais	Prostração Demência

Tabela 2 - Correlação entre os estádios de Braak, Hoehn e Yahr, estruturas afetadas e manifestações clínicas

adaptado de Braak, H., K. Del Tredici, et al. (2003)

Deste modo, sintomas não motores, como alterações do olfato, do sono e alterações do trânsito gastrointestinal, podem anteceder o aparecimento dos sintomas motores, podendo ser a caracterização destes potenciais marcadores pré-clínicos da DP [11] particularmente importante para o diagnóstico precoce da doença, diagnóstico diferencial e aplicação de estratégias neuroprotetoras.

Avaliação das alterações do sono na DP

O sono pode ser avaliado, de uma forma subjetiva através da anamnese e escalas de sono, ou objetivamente, através de instrumentos neurofisiológicos como a polissonografia (PSG), o teste de latência múltipla ao sono (MSLT) [12] e o teste de manutenção da vigília (MWT) [13]. A PSG avalia a estrutura do sono e permite uma quantificação dos distúrbios do sono, enquanto o MSLT e MWT fornecem uma medida quantitativa de sonolência diurna e da capacidade do doente permanecer acordado.

Embora o diagnóstico da insónia se estabeleça exclusivamente por critérios subjetivos, na sonolência diurna, onde a falta de percepção da alteração pode contribuir para acidentes, a utilização apenas de métodos subjetivos tem sido considerada insuficiente. Por outro lado, os testes objetivos podem não ser adequados no estudo de alterações do sono na DP, devido à sua natureza flutuante ao longo do tempo.

Alteração do sono na Doença de Parkinson

Existem escalas fáceis de usar na consulta (tabela 3), como a *Parkinson Disease Sleep Scale* (PDSS), a *Pittsburgh sleep quality index* (PSQI), a *Epworth sleepiness scale* e a *SCOPA-sleep*, recomendadas [14] e capazes de fornecer uma orientação sobre a alteração do sono que pode ser complementada com um estudo polissonográfico para analisar objetivamente a arquitetura do sono.

Escala	Nº de Itens	Alteração avaliada	Presença/Gravidade	
PDSS	15	Alterações noturnas e sonolência diurna excessiva	Gravidade. Sem <i>cut-off</i> publicado.	
PSQI	19	Qualidade do sono	Presença/Severidade <i>Cut-off</i> 5	
SCOPA-SLEEP	12	Qualidade do sono, sonolência diurna, alterações noturnas do sono.	Presença / gravidade <i>Cut-off</i> 6/5 Sugerida para distinguir sono restabelecedor/não restabelecedor	Recomendado para perturbações do sono em geral como ferramenta de triagem e como uma medida da gravidade.
ESS	8	Sonolência diurna (presença e severidade)	Presença/Severidade <i>Cut-off</i> 10/11 para sonolência patológica	

Tabela 3 – Resumo das escalas para avaliação das alterações do sono na DP

*Recomendado: Aplicada à população com DP; utilizado em estudos clínicos para além do grupo que desenvolveu a escala; estudos psicométricos com resultados satisfatórios.

Adaptado de Hogl, B., I. Arnulf, et al. (2010)

Para outras alterações específicas existem questionários que podem ser usados nos indivíduos com Doença de Parkinson: o *RBD Screening Questionnaire* (RBDSQ)[15] e o *Mayo Sleep Questionnaire* (MSQ) para avaliar a alteração de comportamento do sono REM e o *International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) rating scale* para avaliar a síndrome das pernas inquietas.

Sonolência diurna excessiva e *sleep attacks*

Após a documentação da sonolência diurna excessiva (SDE) na DP, por *Frucht et al.*, através da investigação dos acidentes de viação sofridos por condutores com DP em tratamento com *ropinirol* e *pramipexol* [16], percebeu-se que esta é uma alteração do sono comum e incapacitante associada à DP, e um efeito adverso frequente da terapêutica dopaminérgica. A SDE foi associada a DP mais grave, a maior morbidade e declínio cognitivo, a alucinações mais frequentes e a maior duração da terapêutica com levodopa [17].

Os dados analisados dos estudos epidemiológicos (tabela 4) sobre a prevalência [18-25] indicam que 15% a 57% dos doentes com DP manifestam sonolência diurna excessiva (SDE), definida por um *score* igual ou superior a 10 na Escala de Sonolência Epworth (ESS) ou uma latência média do sono inferior a 5 minutos no teste de latência múltipla ao sono (MSLT).

O único estudo coorte incluído [23] apresentou valores de frequência de SDE nos doentes com DP de 5,6% no início do estudo que aumentaram para 22,5% num período de 4 anos e para 40,8% em 8 anos. A prevalência foi de 54,2% durante os 8 anos. Todos os estudos caso-controlo incluídos documentaram um *score* de sonolência superior na ESS e maior percentagem de indivíduos com sonolência diurna anormal nos doentes com DP, em comparação com controlos, pareados segundo a idade e o sexo [18, 19, 22, 24, 26]. Estes dados estão de acordo com os estudos transversais, incluindo o estudo de Ghorayeb et al., de base populacional com uma grande amostra.[24]

A SDE associou-se a episódios de sono não intencionais - *sleep attack* (“ataque de sono”) - em 1-4% dos doentes com DP [27, 28] e o risco foi sete vezes superior nos doentes com DP em comparação com os controlos. [26] Um *sleep attack* descreve um episódio de enorme sonolência que ocorre sem pródromo e é suficientemente rápido e irresistível para evitar que o paciente tome medidas preventivas adequadas. [16] Estes episódios são semelhantes aos que acontecem na Narcolepsia, ocorrendo em cerca de 33-41% dos doentes com DP referenciados por sonolência diurna.[21, 29]

Autores	Tipo de Estudo Follow-up	Resultados
Gjerstad et al. (2006) [23]	Coorte Base populacional 231 casos com PD 8 anos follow-up	A prevalência de SDE foi de 54,2% em 8 anos de <i>follow-up</i> . A insónia foi mais comum em doentes sem SDE (67% vs 42%, p <0,005). Os doentes com SDE eram mais velhos (76 anos vs 73,1, p <0,005), tinham maior duração da doença, maior <i>score</i> motor na escala UPDRS (40,1 vs 26,4 p <0,005), maior estadio Hoehn e Yahr (3,7 vs 2,7, p <0,005) e alucinações mais frequentes (37% vs 13%, p <0,005). Características suspeitas de RBD foram reportadas em 40% dos doentes com SDE, em comparação com 10% dos doentes sem SDE.
Tandberg et al. (1998) [22]	Caso-controlo 245 doentes com DP grupos controlo: 100 DM tipo II 100 saudáveis	SDE foi descrita em 15,5% dos doentes com DP em comparação com 4% dos doentes com Diabetes Mellitus e 1% dos controlos.
Tan et al. (2002)[26]	Caso-controlo 201 doentes com 214 controlos	A prevalência de SDE foi significativamente maior em comparação com os controlos (pontuação ESS: 5,6 vs 4,6). A prevalência de <i>sleep attacks</i> foi cerca de sete vezes maior em doentes com DP (13,9% vs 1,9%, p <0,0005)
Hogl et al. (2003) [19]	Caso-controlo 99 doentes com DP 44 controlos pareados por idade e sexo.	O ESS revelou um aumento significativo sonolência diurna em doentes com DP em comparação com os controlos (7,5 +/- 4,6 vs 5,8 +/- 3,0, P = 0,013). O <i>score</i> na ESS era superior ou igual 10 em 33% dos doentes com DP e 11,4% dos controlos (p = 0,001). O <i>score</i> na ESS não foi significativamente diferente entre os doentes em monoterapia com levodopa e os agonistas de dopamina, e entre doentes a medicados com agonistas dopaminérgicos ergolinicos ou não ergolinicos.
Shpirer et al. (2006) [18]	Caso-controlo 46 doentes com DP 30 controlos Polissonografia	SDE presente em 50% dos doentes com DP (ESS, 10 +/- 4,5 vs 6,9 +/- 3,7, p = 0,01). Comparados com os controlos, os doentes com DP tiveram menor eficiência do sono (65 +/- 22 vs 77 +/- 14, p = 0,03), maior duração da fase 2 (73 +/- 12 vs 67 +/- 12; p = 0,03), e menor fase REM (8 +/- -8 vs 17 +/- 8; p <0,001).
Poryazova (2010) [20]	Transversal 30 doentes com DP	<i>Score</i> > 10 na ESS em 17 doentes (57%). A latência média do sono (MSL) no MSLT foi <5 min em 11 doentes (37%)
Razmy (2004) [21]	Transversal 80 doentes com DP tratados agonista dopaminérgicos	SDE foi descrita em 18,8 % dos doentes com DP. O principal fator de risco associado a latência do sono aumentada foi a dose levodopa (> 867,5 mg; odds ratio, 4,2; IC 95%, 1,3-13,7).
Ondo WG (2001) [25]	Transversal 320 doentes com DP	A prevalência da SDE de 50,2% (<i>score</i> >= 10 na ESS; <i>score</i> médio = 11,1 + / - 5,9) A SDE foi relacionada com a maior duração da PD (p <0,001), a estádios da DP mais avançados (p <0,004), sexo masculino (p <0,001), e utilização de agonistas dopaminérgicos (p <0,003).
Ghorayeb (2007) [24]	Transversal Base populacional 1625 doentes com DP. Questionário	Prevalência da SDE de 29% dos doentes com DP. Fatores de risco para a SDE: sexo masculino, atividade diária reduzida, e dose de levodopa elevada. Fatores de risco para <i>sleep attacks</i> na condução: <i>score</i> >=10 (ESS), sexo masculino e baixo estadio Hoehn e Yahr.

Tabela 4 - Características e resultados de estudos sobre a associação entre Sonolência Diurna Excessiva e Doença de Parkinson

Nos diversos estudos, o desenvolvimento de SDE nos doentes com DP foi associada ao sexo masculino [25], à gravidade da DP [23], [24], [25], à duração da DP,[25] a maior morbidade e declínio cognitivo.

A etiologia da sonolência diurna excessiva (SDE) poderá dever-se a uma combinação de fatores: por um lado pode ser secundária a distúrbios noturnos do sono (por exemplo a fragmentação do sono), parkinsonismo ou pode estar relacionada com a terapêutica dopaminérgica [27, 30, 31].

Embora a insónia, a apnéia do sono e os movimentos periódicos dos membros sejam comuns nestes doentes, não foi encontrada evidência clara de uma associação entre estas alterações e o grau de sonolência diurna [21, 29, 32]. Também os doentes com alteração de comportamento do sono REM não manifestam mais SDE do que indivíduos sem a doença. [33]

Parece existir uma relação entre a dose de agentes dopaminérgicos e a ocorrência de SDE e *sleep attacks*. Os estudos analisados revelaram que o tratamento com levodopa e a utilização de uma dose elevada são fatores de risco importantes para o desenvolvimento de SDE nos doentes com DP [21], [24, 25].

A associação entre a terapêutica dopaminérgica e *sleep attacks* foi avaliada num estudo com 2952 doentes com DP que relatou que o risco de ocorrerem *sleep attacks* em monoterapia com levodopa foi de 2,9% (IC 95, 1,7% -4,0%) e aumentou gradualmente com a utilização de agonistas da dopamina para 5,3% (IC 95, 1,5% - 9,2%) e terapia combinada - levodopa e agonistas da dopamina - para 7,3% (6,1% -8,5%) (valores de p não reportados) [34].

Outro estudo indica que o risco ocorrência de *sleep attacks* nos doentes tratados com agonistas da dopamina é duas a três vezes superior àqueles tratados com levodopa, com uma grande variabilidade entre os doentes. [35].

O pramipexol em monoterapia, em doentes com DP ligeira a moderada, causou sonolência em 18% em comparação com 9% dos doentes com placebo [36]. O pico do efeito ocorre entre 3h30 e 5 h30 após a toma do medicamento e não está relacionado com hipotensão ortostática[37]

Contudo, a sonolência pode existir em menor grau antes do aparecimento do parkinsonismo e antes do uso de agentes dopaminérgicos, sugerindo que outros fatores relacionados com a doença possam contribuir para a sonolência diurna excessiva. Além disso, alguns autores defendem que a SDE poderá estar associada a um risco aumentado de desenvolvimento de DP. Abbott R. D. et al, num estudo coorte (n=3078), reportaram um risco três vezes superior de desenvolvimento de DP em doentes com SDE em comparação com doentes sem SDE (55,3 vs 17.0/10,000 pessoas-ano; [OR] = 3,3, IC 95% = 1,4-7,0, p = 0,004) [38].

Encontrar e tratar a causa da sonolência diurna excessiva na DP requer uma exploração sobre as alterações do sono noturnas e mudanças recentes no tratamento dopaminérgico ou psicotrópico. Se não houver nenhuma mudança recente no tratamento, deve ser realizado um acompanhamento do sono noturno através de polissonografia e testes de latências múltiplas do sono.

Devido ao risco de acidentes de viação, o nível de sonolência diurna deve ser verificado regularmente em doentes com DP, especialmente quando o tratamento dopaminérgico é alterado.

Se os esforços para reduzir o uso de fármacos sedativos (clonazepam, outras benzodiazepinas, agonistas dopaminérgicos, antidepressivos e opiáceos) não tiverem efeito ou piorarem os sintomas motores, a solução poderá ser adicionar um fármaco estimulante durante o dia.

A lista de estimulantes inclui a cafeína, modafinil, metilfenidato, oxibato de sódio e fármacos anti-H3. O modafinil, um fármaco utilizado frequentemente na Narcolepsia, é bem tolerado nos doentes com DP. Três estudos classe I demonstraram que o modafinil melhorou a SDE de um ponto de vista subjetivo, através da escala de Epworth [39-41]. No entanto, utilizando os testes de latência múltipla, não houve melhoria objetiva da SDE.

Alteração de Comportamento do Sono REM (RBD)

A Alteração de Comportamento do Sono REM (RBD – acrónimo inglês para *REM Behaviour Disorder*) é uma parassónia caracterizada pela perda intermitente da habitual atonia muscular esquelética durante o sono REM, e o aparecimento de atividade motora excessiva associada ao sonho. [42].

Os doentes costumam relatar sonhos intensos e agitados, de conteúdo agressivo, podendo estar associados a movimentos semi-intencionais, relativamente coordenados, incluindo atividades como correr por exemplo. A atividade motora é uma causa frequente de lesão física, que pode atingir o doente ou o conjugue. Num estudo realizado num centro de distúrbios do sono, com 100 adultos com queixas de lesões noturnas, 36% (36/100) dos participantes foram diagnosticados com RBD, 75% (27/36) dos quais apresentavam lesões originadas durante o sono, incluindo equimoses, lacerações, fraturas e até mesmo luxações [43].

O comportamento violento durante os sonhos característico do RBD também pode ocorrer na Apnéia Obstrutiva do Sono não tratada [44], Sonambulismo, Terror Noturno, Distúrbio de Stress Pós-traumático ou como efeito da ingestão de álcool ou consumo de estupefacientes. [45]

O diagnóstico definitivo exige a realização de polissonografia, com a demonstração de alterações de comportamento e eletrofisiologia anormal com a permanência de tónus muscular durante o sono REM. Alguns autores estimaram que os critérios clínicos apenas têm 33% de sensibilidade para o diagnóstico.

O termo “sono REM sem atonia” (RSA), para alguns autores RBD subclínica, é um achado polissonográfico definido pelo aumento do tónus eletromiográfico (EMG) durante o sono REM. No entanto, o RSA não é sinónimo de RBD. O RSA pode representar doença "subclínica" ou "pré-clínica" em alguns indivíduos. No entanto, os dados dos estudos longitudinais são insuficientes para provar a progressão do RSA para a síndrome clínica.

Epidemiologia
Sexo Masculino
Idade de início geralmente entre 40-70 anos
Manifestações Clínicas
<ul style="list-style-type: none">• Vocalizações anormais - discursar, gritar, protestar, insultar• Conteúdo dos sonhos alterado - frequentemente envolve perseguições e ataques de um agente agressor (animais ou pessoas).• Comportamentos tendem a ocorrer na segunda metade do período de sono.• Comportamentos motores anormais – chutar, saltar para fora da cama, etc.

Tabela 5- Epidemiologia e Manifestações Clínicas do RBD [46]

Associação do RBD com a Doença de Parkinson

O RBD pode ser idiopático, na ausência de qualquer distúrbio neurológico, ou associado a doenças neurodegenerativas, particularmente síndromes parkinsonianas em que a patologia corresponde a alfa-sinucleinopatias, como a Doença de Parkinson, Demência com Corpos de Lewy e Atrofia de Sistemas Múltiplos [47]. A prevalência de RBD na DP varia de estudo para estudo (gráfico 1). A prevalência de RBD em doentes com DP nestes 6 estudos variou entre 15-37 %.[48-53] Na investigação de Gagnon et al., apesar de o RBD ter sido descrito num terço dos doentes com DP [53], a proporção aumenta para mais de 50% se as características de RSA forem incluídas [54]. Na doença de Parkinson, o RBD afeta cerca de cinco vezes mais homens do que mulheres, [55] similarmente ao que acontece no RBD idiopático [5].

O RBD pode preceder, em vários anos, o início dos sintomas motores e cognitivos da DP [5, 56]. A incidência da DP e Parkinsonismo em doentes com RBD foi investigada em sete estudos longitudinais (gráfico 2).[56-61] Não existem estudos com base populacional. A incidência de DP nos doentes com RBD situou-se entre os 9-65% e, em geral, a frequência aumenta com períodos de *follow-up* superiores. O número de doentes com RBD incluídos nos estudos foi relativamente pequeno (n entre 23 e 93). A duração do *follow up* foi extremamente variável entre os estudos: entre 1,8 e 11,2 anos. O risco destes doentes desenvolverem DP e Demência de Corpos de Lewy, em 5 anos, situa-se entre 18% e 45%, e as estimativas para 10 anos variam entre 40% e 65%.[56, 57]. Claassen et al, num estudo retrospectivo, reportaram que o RBD pode preceder o início das sinucleinopatias até 50 anos antes, com uma mediana de 25 anos [62].

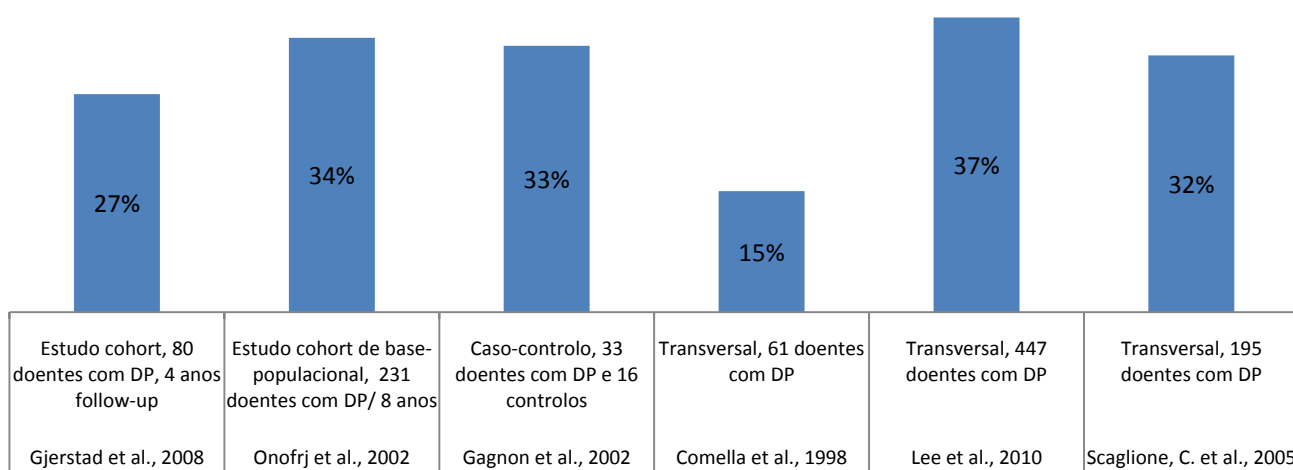


Gráfico 1- Prevalência da alteração de comportamento do sono REM na Doença de Parkinson

A associação entre o RBD e as sinucleinopatias levou alguns autores a pensar que podem partilhar uma base patológica comum [63]. Alguns estudos recentes sugerem que o RBD pode estar relacionado com a degeneração (mediada pela α -sinucleína) dos núcleos do tronco cerebral implicados na regulação do sono, especialmente o tegmento da ponte [64]. Estudos neuropatológicos em doentes com a forma secundária do RBD revelaram perda neuronal na *substância nigra*, locus coeruleus, núcleos da rafe dorsal, núcleo pedúnculo-pôntico, núcleos da substancia reticular ativadora ascendente e núcleo dorsal do vago.

Segundo a hipótese de Braak et al. [10], a disfunção do núcleo tegmento laterodorsal (Fase 2) pode levar a RSA e RBD. A sequência temporal proposta para a doença poderia explicar o porquê do RBD preceder o parkinsonismo (estágios 3 e 4) e a demência (estágios 4-6) em muitos doentes com patologia de corpos de Lewy.

No entanto, uma parte dos doentes com DP ou DCL nunca exibem comportamento anormais durante o sonho e alguns doentes com RBD não apresentam parkinsonismo. Uma explicação possível pode ser o facto de o RBD não se evidenciar clinicamente até que ocorra degeneração suficiente dos núcleos, assim como o parkinsonismo não sobrevém até existir degeneração suficiente na *substantia nigra* (70 a 80% de perda neuronal).

Alguns autores encontraram uma associação entre a presença do RBD e o subtipo sem tremor da DP[65, 66], que geralmente apresenta pior prognóstico. Contudo, outros investigadores não encontraram nenhuma associação significativa entre os diferentes subtipos da doença [67].

Alguns fármacos, especialmente alguns inibidores seletivos da serotonina (SSRIs) e inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina (SNRIs) parecem aumentar o tónus muscular durante o sono REM e podem precipitar ou agravar o RBD [68, 69].

Muitos doentes com doença de Parkinson vocalizam durante o sono. As vocalizações podem ser uma forma atípica incompleta do RBD[70], serem parte do RBD, ou podem ocorrer isoladamente. [71] A vocalização durante o sono é uma manifestação muito mais comum do que o RBD na população em geral, e não é preditiva do desenvolvimento de DP.[72]

A RBD está associada com um risco maior de disfunção cognitiva, incluindo défice executivo [73], disfunção visuo-espacial[74, 75] e défice cognitivo ligeiro em doentes com doença de Parkinson que não têm demência[74, 76]. Nos indivíduos com DP, aqueles que concomitantemente manifestam RBD apresentam sonhos mais agressivos, com predominância no sexo masculino.

O diagnóstico clínico do RBD na DP pode ser difícil, uma vez que outras alterações frequentemente encontradas na DP, como outros distúrbios do sono, sonhos vívidos, pesadelos, despertar confuso, e fenómenos motores fásicos nas fases REM e NREM podem ser confundidos com RBD. Para melhorar o diagnóstico RBD, é aconselhável o uso específico, de questionários validados [52].

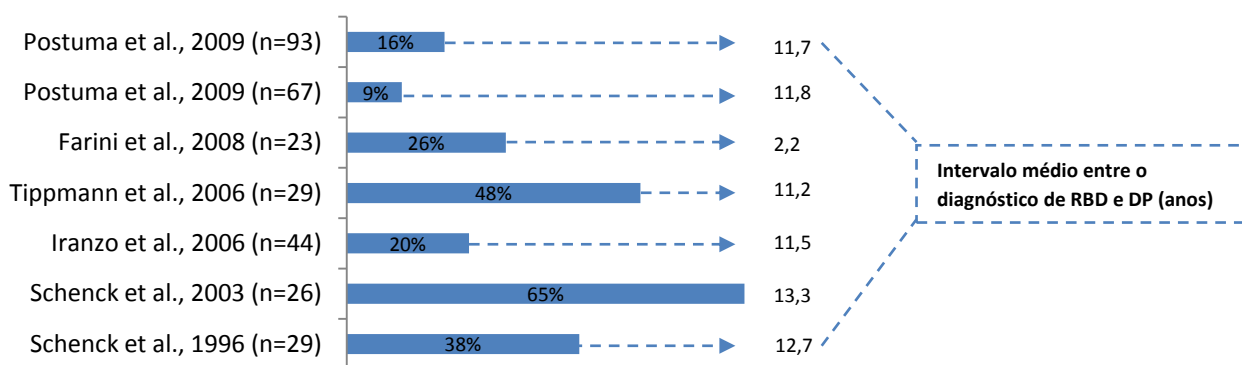


Gráfico 2- Incidência da DP em indivíduos com alteração de comportamento do sono REM

Alucinações e relação com a RBD

As alucinações são manifestações comuns na DP, particularmente em fases avançadas da doença. Elas são mais frequentemente do tipo visual e são um motivo importante de incapacidade e institucionalização. Os fármacos anti parkinsonianos, como os anticolinérgicos, L-DOPA e agonistas dopaminérgicos provavelmente têm um papel importante no desenvolvimento de alucinações na DP. Num estudo, foi estimado que aproximadamente 40% dos doentes com DP têm alucinações induzidas por fármacos dopaminérgicos. [77] Foi encontrada uma relação entre a presença de alucinações e sonhos vívidos e a duração [78] e a dose [79] do tratamento dopaminérgico.

No entanto, a existência de alucinações visuais numa era pré-dopaminérgica [80] e a associação importante entre as alucinações visuais e a presença de deposição de corpos de Lewy, investigada por Williams e Lee, onde as AV ocorreram em 50% (221/445) dos doentes com DP, em 73% (32/44) com DCL e em apenas 7% (18/255) dos doentes com parkinsonismo sem corpos de Lewy [81], indica que a própria doença pode ter um papel importante no desenvolvimento de AV.

Um estudo de Fenelon et al. indicou que a duração da DP, o déficit cognitivo grave e as alterações do sono são três fatores independentes que predizem o desenvolvimento de alucinações visuais [77]. Destes fatores a presença de alterações do sono parece ser o maior fator de risco para o aparecimento de alucinações, particularmente as anormalidades do sono REM que parecem desempenhar um papel importante na fisiopatologia das alucinações. Num estudo longitudinal (n=289) com doentes com DP, a presença de RBD foi associado a um risco aproximadamente três vezes maior de aparecimento de alucinações.[82, 83].

A associação entre a presença de alucinações e sonhos vívidos levou alguns autores a pensar que as alucinações visuais representam uma intrusão de elementos oníricos durante a vigília, tal como ocorre na Narcolepsia.

As alterações do sono, a demência e as alucinações podem representar um contínuo sintomático na DP, relacionado com a progressão da doença e a degeneração dos sistemas dopaminérgico e colinérgico.

Tratamento

O tratamento é apenas sintomático com o objetivo de minimizar algumas das características do RBD: diminuir a frequência e da gravidade das vocalizações anormais, diminuir a frequência e a gravidade dos comportamentos anormais e violentos durante o sono (reduzindo assim o risco de lesão paciente e do conjugue) e diminuir a frequência dos sonhos com um conteúdo desagradável.

O tratamento com Clonazepam é eficaz e é habitualmente utilizado nos doentes sem déficit cognitivo significativo e apneia obstrutiva do sono, geralmente com doses entre os 0,25-0,5 mg/noite, mas doses acima de 1 mg/noite são necessárias em alguns pacientes.[5] Alguns relatos com uma grande amostra revelaram que o Clonazepam em doentes com as formas idiopática e secundária de RBD têm taxas de resposta (resolução parcial ou completa dos sintomas) entre 87-90%.[84, 85]. Nos doentes em que o Clonazepam está contraindicado, alguns estudos mostraram que o tratamento com melatonina com doses entre 3-12 mg /noite pode ser efetivo, quer em monoterapia ou em combinação com Clonazepam.[86, 87]

O RBD pode representar um estágio no desenvolvimento das doenças neurodegenerativas e maior conhecimento sobre esta doença pode levar a avanços no conhecimento dos mecanismos, diagnóstico e tratamento de doenças neurodegenerativas.

A longa duração da fase pré-clínica tem implicações importantes no desenvolvimento de estudos epidemiológicos e futuras intervenções, destinadas a retardar ou parar o processo neurodegenerativo.

Síndrome das Pernas Inquietas e Movimentos Periódicos dos Membros

A SPI é uma patologia neurológica e sensoriomotora caracterizada por uma necessidade imperiosa de mexer as pernas acompanhada ou causada por desconforto ou sensação desagradável, sentida profundamente, quase sempre de difícil descrição (dor tipo queimadura, picadas, formigueiros, pontadas, comichão, câibras, entre outras designações). Os sintomas iniciam-se ou agravam-se com períodos de repouso ou inatividade e aliviam parcial ou totalmente com o movimento [88]. Pode ocorrer como uma doença primária, geralmente com uma predisposição genética, ou como um distúrbio secundário, em situações de deficiência de ferro, gravidez, neuropatia, ou insuficiência renal. [89]

Alteração do sono na Doença de Parkinson

Autores	Tipo de estudo	Resultado
Krishnan et al., 2006 [91]	Caso-controlo 126 doentes com DP 128 controlos pareados para o sexo e a idade	Dez doentes com DP manifestaram SPI atualmente ou no passado (7,9%) em comparação com 1 (0,8%; p=0,01) nos controlos. Os doentes com DP e SPI eram mais velhos (63,70 +/- 7,80 anos) do que aqueles sem SPI (57,37 +/- 10,04; p=0,05). Depressão foi diagnosticada num maior número de doentes com SPI (40% vs 10,3%; p= 0,023). Todos os doentes referiram que os sintomas de SPI surgiram após o diagnóstico de DP.
Nomura et al., 2006 [92]	Caso-controlo 165 doentes com DP 131 controlos	A prevalência SPI foi significativamente maior nos doentes com DP do que nos controlos (12% vs 2,3%; p<0,01; x2 test). Os doentes com DP e SPI tiveram pontuações superiores no PSQI. Todos, exceto um doente com DP, relataram que os sintomas de SPI apareceram após o início da DP, e o período médio entre o início das duas doenças foi de 6,5 +/- 1,8 anos.
Loo and Tan, 2008 [93]	Caso-controlo 200 doentes com DP 200 controlos	Maior prevalência de SPI nos doentes com DP em comparação com os controlos (3,0% vs 0,5%; <i>odds ratio</i> =6,2; p = 0,07). Nenhum dos doentes com DP apresentou uma história familiar de PD ou RLS.
Calzetti et al., 2009 [94]	Caso-controlo 118 doentes com DP 110 controlos.	A prevalência de SPI não foi significativamente maior nos indivíduos com DP em comparação com os controlos (12,7% vs 6,3%; X2 = 1.95, p = 0.16). 107 dos doentes com DP estavam sob terapêutica com dopaminérgicos.
Lang and Johnson, 1987 [95]	Transversal	Nenhum dos pacientes preencheu todos os critérios de diagnóstico para SPI.
Ondo et al., 2002 [96]	Transversal 303 doentes com DP	63 doentes com DP (20,8%) tinham sintomas de RLS. Em 54 (68%) de 79 doentes com PD/SPI, os sintomas de DP precederam os sintomas da SPI (X2 teste, P<0, 001). Os doentes com PD/SPI comparados com doentes com SPI idiopática eram mais velhos na altura do diagnóstico de SPI (P <0,001), tinham menos história familiar (P<0,001), e apresentaram menores níveis de ferritina sérica (P =0. 01).
Tan et al., 2002 [97]	Transversal 125 doentes com DP	Nenhum dos pacientes preencheu todos os critérios de diagnóstico IRLSSG para SPI. Dezanove pacientes (15,2%) queixaram-se de agitação motora, incluindo nas extremidades inferiores.
Braga-Neto et al., 2004 [98]	Transversal 86 doentes com DP	Quarenta e nove pacientes (53,3%) tinham insónia, 45 (49,9%) SPI, 51 (55,4%) sonhos vívidos, 61 (71,8%) roncos e 29 (31,5%) tinha SDE. A SPI foi mais frequente em doentes com maior duração da doença.
Gomez Esteban et al., 2007 [99]	Transversal 114 doentes com DP	Vinte e cinco pacientes (21,9%) preencheram os critérios de diagnóstico de SPI. Destes, apenas cinco relataram história familiar positiva de RLS (20%). Não foi encontrada uma diferença significativa na idade dos doentes com DP independentemente da presença ou ausência de SPI (RLS+: 69,8 +/- 8,8 anos vs RLS-: 68,4 +/- 9,7 anos). Não houve diferença significativa nos anos de evolução da DP, disfunção motora, estado mental, efeitos colaterais de medicamentos dopaminérgicos, qualidade de vida ou atividades da vida diária entre os dois grupos de doentes (PD+SPI vs PD-SPI).
Lee et al., 2009 [100]	Transversal 447 doentes com DP	Setenta e três indivíduos (16,3%) com DP preencheram os critérios de diagnóstico IRLSSG para SPI. Os indivíduos com SPI tiveram maior duração dos sintomas da DP, DP mais severa, avaliada pelo estágio Hoehn e Yahr ou por UPDRS, maior grau de declínio cognitivo, avaliado pelo MMSE, e uma maior duração da terapia dopaminérgica do que dos pacientes com DP sem SPI.
Peralta et al., 2009 [101]	Transversal 113 doentes com DP	Vinte e oito indivíduos (24%) com DP preencheram os critérios de diagnóstico IRLSSG para SPI. Os sintomas da SPI começaram após o início da DP, na maioria dos casos (n=23; 82%), com um intervalo médio de 4,5 +/- 3,7 anos e antecederam o início da DP em 5 pacientes (18%) com um intervalo médio de 8,4 +/- 4,9 anos. Dezassete doentes com DP e SPI (61%) referiram que a necessidade de movimentar as pernas e as sensações desagradáveis foram associados com o período <i>off</i> . Os doentes com critérios de SPI eram mais jovens, tinham um início mais precoce da DP, e receberam doses mais baixas de levodopa.

Tabela 6 - Características e resultados de estudos sobre a associação entre Síndrome das Pernas Inquietas e Doença de Parkinson

Os movimentos periódicos dos membros no sono (MPS) podem ocorrer como Distúrbio dos Movimentos Periódicos dos Membros no sono (DMPMS), sem queixas de SPI. A causa dos MPS não está bem elucidada e ainda não foi esclarecido se o DMPMS representa uma forma clínica menos severa de SPI. [90]

A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) e os Movimentos Periódicos dos Membros no Sono (MPMS) foram descritas com uma prevalência aumentada em alguns estudos nas últimas décadas. No entanto, não existem estudos longitudinais que relacionem a presença de SPI e DP.

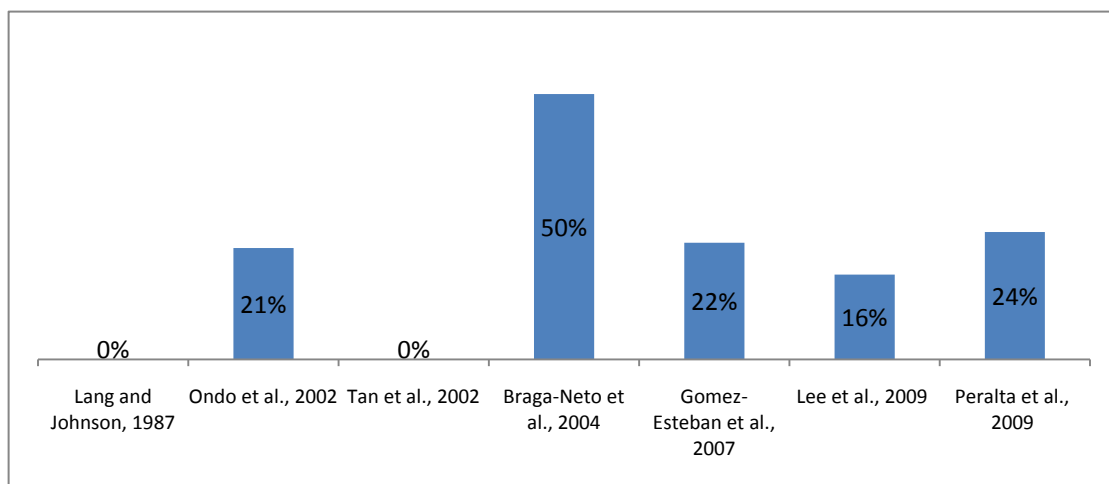


Gráfico 3 Prevalência da SPI em doentes com DP (estudos transversais)

A prevalência da SPI na DP, nos estudos incluídos, variou entre 0% e 50% [91-101].

Os estudos caso-controlo revelaram uma prevalência de SPI significativamente superior nos doentes com DP em comparação com os grupos controlo em três dos estudos analisados [91, 93, 102]. No quarto estudo[94], apesar de a percentagem de doentes com SPI no grupo com Parkinson ser mais elevada, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

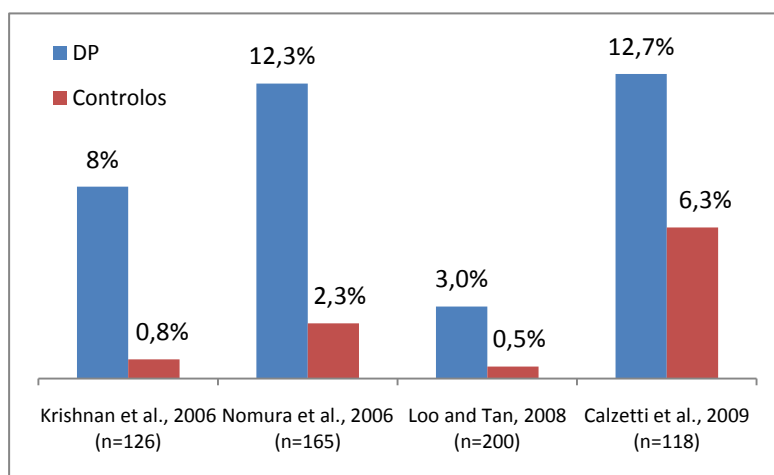


Gráfico 4 Prevalência da SPI em doentes com DP (estudos caso-controlo)

Na sua maioria, estes estudos indicam que a prevalência do SPI está aumentada na DP. Contudo, a maioria dos estudos não incluíram um grupo controlo, e além disso os critérios de diagnóstico *International Restless Legs*

Syndrome Study Group não foram validados para os doentes com DP [99]. Importa também referir, que nos doentes com DP e SPI, o diagnóstico de DP tende a preceder o diagnóstico de SPI. Num dos estudos revistos [96], com 303 doentes com DP, 79 participantes (26,1%) apresentaram sintomas de SPI. Destes, 68,4% (54/79) teve um diagnóstico de DP que precedeu o diagnóstico de SPI. Em dois estudos caso-controlo, todos os doentes, exceto um, referiram que os sintomas de SPI sucederam o diagnóstico de DP.[91, 92]

A alta prevalência observada de síndrome das pernas inquietas em doentes com DP pode ser devido (pelo menos em parte) à presença de parkinsonismo e queixas sensitivas associadas, que mimetizam a SPI. De notar que a SPI é mais problemática no período *off* em doentes que apresentam flutuações motoras.[8] Os dados sugerem que o aumento da frequência de SPI na DP pode ser confundido com a acatisia, também frequente nestes doentes.

A SPI manifesta-se normalmente por sensações anormais nas pernas, enquanto acatisia é geralmente menos bem localizada e não tem um padrão circadiano.[103]

De acordo com relatórios anteriores comparando as características clínicas entre a SPI associada à DP (SPI-DP) e a SPI idiopática (iSPI), os doentes com SPI-DP são mais velhos, têm menos história familiar de SPI e MPS menos severos.[96] Além disso, outro estudo indicou que os doentes com SPI e DP têm maior duração dos sintomas da DP e DP mais severa, em comparação com os doentes sem SPI[100].

O principal motivo para a SPI e a DP terem sido consideradas doenças relacionadas foi o facto de ambas as doenças serem eficazmente tratadas com medicação dopaminérgica.[106]

Apesar das observações que indicam que a SPI está relacionada com a deficiência dopaminérgica, [104] a patologia da SPI difere da DP, e provavelmente envolve vias dopaminérgicas que não a via nigroestriatal.[105] Alguns investigadores sugerem que a degeneração da via dopaminérgica diencéfalo-espinhal ou o tratamento de longo prazo com anti parkinsónicos (e não a doença em si) [100] são os mecanismos para o desenvolvimento da SPI em doentes com DP.

Os agonistas da dopamina de longa ação têm-se mostrado eficazes para o alívio de sintomas da SPI e MPS. [107-109]. Outros agentes que podem ser úteis em doentes com DP e SPI / MPS incluem fármacos como a gabapentina e opióides, embora confusão noturna possa surgir como um efeito colateral do último [110]. Estudos aleatórios duplamente cegos ainda não abordaram a eficácia destes agentes no tratamento da SPI na DP.

Insónia

A característica essencial da Insónia Primária é uma queixa de dificuldade para iniciar ou manter o sono ou de um sono não reparador, que dura no mínimo um mês e causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

A insónia é a alteração do sono mais comum na população geral, e pode envolver a iniciação do sono, sono fragmentado ou despertar precoce. Estudos de base populacional estimaram que aproximadamente 30% dos adultos de diferentes países relatam um ou mais dos sintomas de insónia.[111]

Na DP, a insónia é uma queixa muito comum nos doentes com Parkinson [22, 112-116] e parece ter flutuações individuais ao longo do tempo [117] [113]. Representa um importante fator negativo na qualidade de vida destes doentes [118] e dos seus cuidadores[119].

Relativamente à prevalência da insónia foram incluídos 6 estudos longitudinais: um estudo coorte, 4 estudos caso-controlo.

Os doentes com DP têm problemas relacionados com a fragmentação do sono e despertar precoce, enquanto a dificuldade na iniciação do sono é não apresenta diferença na sua frequência em relação aos controlos [120] [22] [112] [115]. A dificuldade em manter o sono afeta entre 39-88% dos doentes [22, 112, 114].

O consumo de fármacos hipnóticos é significativamente maior em doentes com DP do que em controlos, tendo em conta a idade e o sexo dos doentes[22, 121]. Num estudo com base populacional, Tandberg et al. descreveram que o uso de hipnóticos nos doentes com DP atingia os 40% enquanto nos controlos se restringia a 23% [22].

A insónia na DP pode ocorrer como uma consequência direta do processo patológico da doença ou pode ser secundária a fatores associados à doença, como a distonia dolorosa, a reemergência do tremor durante a noite, os distúrbios do humor, os efeitos medicamentosos e a nictúria [122]. Outras doenças do sono podem também causar ou agravar a insónia. Alguns investigadores relacionaram a dificuldade em adormecer, em doentes com DP, com a SPI em 20-30% dos casos [120]

Autores	Tipo de estudo	Resultado
Gjerstad MD et al [113]	Coorte 231 doentes com DP em 1993; 142 reavaliados em 1997; 89 reavaliados em 2001.	Insónia em 54-60% dos doentes com DP (em cada uma das três avaliações) com variação individual ao longo do tempo. A presença de insónia foi diretamente relacionada com a duração da doença (OR: 1.07; IC 95%: 1.02e1.13; p=0.009), depressão (maior pontuação na <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i> ; OR: 1.07; IC 95%: 1.01e1.11; p= 0.03 e o sexo feminino (OR: 2.21; IC95%: 1.36e3.59; p=0.001)
Factor SA et al [112]	Caso-controlo 78 doentes com DP 43 controlos Método: Questionário	Aumento da fragmentação do sono nos doentes com DP (89%), em comparação com o grupo controlo (74%), com maior número de despertares noturnos (2-5 vs 1-3 despertares por noite). Sem diferença significativa na dificuldade em iniciar o sono nos doentes com DP (67%) e grupo controlo (54%).
Tandberg E et al [22]	Caso-controlo 245 doentes com DP Grupos controlo: 100 com DM II 100 saudáveis	Alterações do sono relatadas em 60% dos doentes com DP, 45% dos doentes com DM II (p <0,05) e 33% dos controlos saudáveis (p <0,01) Aumento da fragmentação do sono nos doentes com DP, em comparação com os grupos controlo com DM II e com indivíduos saudáveis - 38.9% vs 21% e 12%, respetivamente (p<0.01 para ambos). Aumento significativo da frequência do despertar matinal precoce nos doentes com DP (23%) em comparação com os grupos controlo com DM II e com indivíduos saudáveis (11% para ambos os grupos, p <0,05). Sem diferença significativa na dificuldade em iniciar o sono nos doentes com DP e os grupos controlo.
Wetter TC e tal [116]	Caso-controlo 10 doentes com DP 10 controlos. Método: Polissonografia	Os doentes com DP apresentaram significativamente menor tempo total de sono (308 vs 382 minutos), menor eficiência do sono (72% vs 83%), despertares mais frequentes (26 vs 14 por noite) em comparação com os controlos (p <0,05)
Verbaan D et al [115]	Caso-controlo 420 doentes com DP 150 controlos	Os doentes com DP, em comparação com os controlos, apresentaram mais EDS (43 vs 10%), alterações do sono noturnas (27 vs 9%), utilização de hipnóticos (17 vs 12%). A dificuldade em iniciar o sono foi similar nos dois grupos investigados.

Tabela 7 - Características e resultados de estudos sobre a associação entre Insónia e Doença de Parkinson

O tratamento da insónia em doentes com DP requer a identificação das causas subjacentes. Podemos dividir o tratamento em farmacológico e não farmacológico: 1) uma atuação não farmacológica parece ser eficaz na DP e inclui: alteração na dieta alimentar, melhorar a higiene do sono, aumentar a exposição solar durante o dia e aumentar a atividade física e social. [123]

Contudo, a maioria dos pacientes com DP numa fase avançada da doença e com co-morbilidades necessitam de tratamento farmacológico para a insónia. A intervenção farmacológica na DP requer ajuste da medicação dopaminérgica por exemplo em pacientes com SPI e MPS o aumento da dose pode melhorar os sintomas, enquanto em doentes com discinesias à noite a redução da medicação dopaminérgica pode ser benéfica. Muitos doentes beneficiam de um tratamento combinado com hipnóticos e levodopa. Os antidepressivos tricíclicos são úteis no tratamento da dificuldade em iniciar o sono em doentes com DP e síndrome depressivo.

Apnéia Obstrutiva do Sono

A apneia obstrutiva do sono define-se por episódios recorrentes de colapso das vias aéreas superiores durante o sono. A obstrução resultante pode ser completa (apneia) ou parcial (hipopneia). Um episódio de apneia corresponde à interrupção completa do fluxo aéreo (≥ 10 segundos). A hipopneia caracteriza-se pela diminuição de metade da capacidade de ventilação durante o sono, em comparação com os níveis basais (≥ 10 segundos).

A DP predispõe a alterações da função pulmonar e das vias aéreas que podem aumentar o risco para a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS). Uma possível frequência aumentada de SAOS na DP poderá ser explicada pelas alterações dos músculos respiratórios (resultante da rigidez e discinesias diafragmáticas) e pelo fechamento intermitente da via aérea superior (devido a movimentos glóticos e supra glóticos anormais, a tremor oscilatório ou ao estridor durante os episódios distónicos).

Autores	Tipo de estudo	Resultado
Happe et al, 2001 [124]	Caso-controlo 56 doentes com DP 59 controlos	As pontuações para apnéia do sono foram significativamente mais elevadas no grupo controlo (26.2 +/- 4.9; p = 0,01), assim como no grupo com DP (25.5 +/- 4.8; p = 0,01).
Maria et al, 2003 [125]	Caso-controlo 15 doentes com DP 15 controlos Método: Polissonografia	Nos doentes com DP 9 doentes preencheram os critérios para síndrome de apnéia obstrutiva do sono. Todos os doentes tiveram um a redução da percentagem de sono REM. Nenhum dos controlos preencheu os critérios para síndrome de apnéia obstrutiva do sono
Diederich et al, 2005 [126]	Caso-controlo 49 doentes com DP 49 controlos pareados pela idade, sexo e IAH Método: Polissonografia	Os doentes com DP tiveram menos episódios de apnéia obstrutiva (p=0,035), independentemente do IAH. Os doentes com DP tiveram um sono mais profundo (p =0,02) e despertares mais frequentes (p<0,001) que os controlos. O IMC foi menor (p=0,04) e tiveram um perfil respiratório mais favorável, com os valores da saturação de oxigénio média (92.96 +/- 1.74 vs 91.76+/-2.16; p=0.0056) e mínima superiores aos controlos (86.35 +/- 5.74 vs 81.11+/- 10.77; p=0.0118).
Cochan De Cock et al., 2009 [127]	Caso-controlo 100 doentes com DP 50 controlos Método: Polissonografia	A apnéia do sono (índice apnéia/hipopnéia > 5) foi menos frequente no grupo com DP do que no grupo controlo (27% vs 40%, p <0,002). A apnéia do sono não foi associada à sonolência excessiva diurna, nictúria, depressão, défice cognitivo e eventos cardiovasculares nos pacientes com DP

Tabela 8 - Características e resultados de estudos sobre a associação entre Apnéia Obstrutiva do Sono e Doença de Parkinson

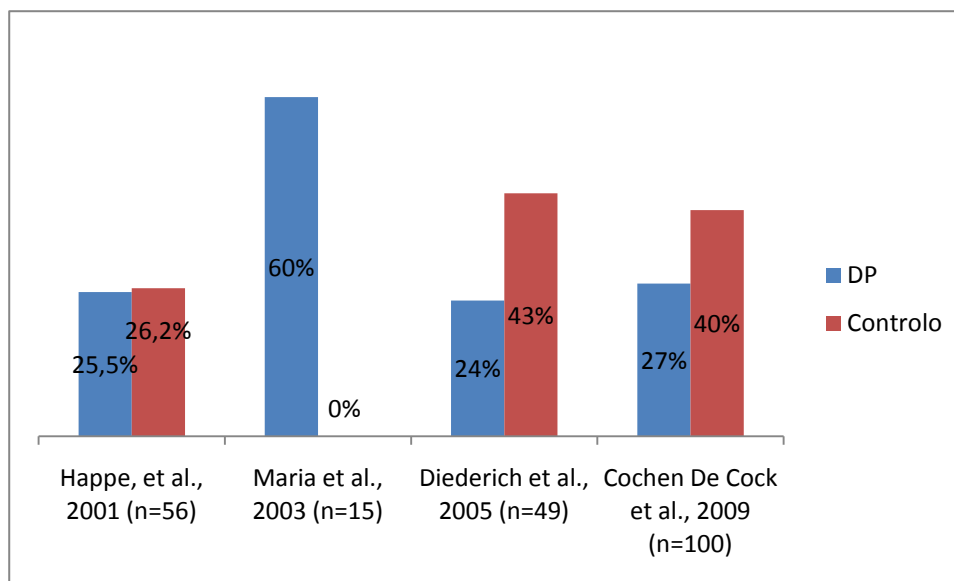


Gráfico 5 - Prevalência da SAOS na DP (estudos caso-controlo)

No entanto a prevalência aumentada da SAOS na DP não está estabelecida. Não existem investigações longitudinais e os estudos são contraditórios.

A obstrução das vias aéreas, medida por espirometria, foi descrita em 24-65% dos doentes com DP, em algumas investigações, [128-130] e foi reportada também em doentes que não apresentavam sintomas respiratórios[131]. Num dos estudos caso-controlo revistos os doentes com DP têm uma taxa de roncos aumentada em comparação com os controlos e foi estimado que 60% dos doentes com DP possam sofrer de apnéia obstrutiva do sono, apesar de um índice de massa corporal normal [125]. Contudo, nos restantes três estudos caso-controlo a prevalência de SAOS foi superior nos controlos: no estudo de Cochen De Cock et al., que investigou 100 doentes com DP, a apnéia do sono foi descrita com menor frequência em doentes com DP (27%) do que em controlos sem doença (40%; $p < 0,002$). Além disso, nos doentes com DP, a presença de SAOS não foi associada ao desenvolvimento de outras doenças do sono (incluindo sonolência diurna excessiva), nictúria, depressão e défice cognitivo.[127] Também Diederich et al, comparam 49 doentes com SAOS com DP e 49 doentes com SAOS sem DP, equiparados pela idade, sexo e índice apneia/hipopneia (IAH - número de apneias ou hipopneias durante uma hora de sono.). Eles encontraram que os doentes com DP tendem a ter menos dessaturação de oxigénio durante o sono para o mesmo IAH [126].

A presença frequente de sonolência diurna na DP, resultante da própria doença ou dos fármacos utilizados [29], pode enfraquecer a sonolência como um importante preditor de SAOS nesta população [132].

O tratamento para a apnéia do sono inclui mudanças comportamentais e no estilo de vida (redução do peso, evitar consumo de álcool e tabaco), a administração de oxigénio, uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP e BiPAP). A polissonografia pode ser usada para determinar a severidade da doença e a eficácia do tratamento. O uso de modafinil em associação com o CPAP pode melhorar a sonolência diurna nos doentes com DP em comparação com o CPAP em monoterapia. [133]

Discussão/Conclusões

Foi encontrado, na literatura, que as alterações mais frequentes do sono na DP são: sonolência diurna excessiva e *sleep attacks*, alteração de comportamento do sono REM, síndrome das pernas inquietas e movimentos periódicos dos membros (MPM). A sua etiologia é multifatorial e estão associadas ao envelhecimento, à terapêutica dopaminérgica, a uma doença médica, a sintomas neuropsiquiátricos ou fazem parte da expressão da Doença de Parkinson. A prevalência das alterações do sono aumenta progressivamente com a duração da doença

Foram revistas as escalas de avaliação das alterações do sono e métodos de as avaliar objetivamente, como a polissonografia.

Foi encontrado que a sonolência diurna excessiva e *sleep attacks* têm uma frequência elevada na DP, e estão associados à gravidade da DP, a maior morbidade e declínio cognitivo, ao aparecimento de alucinações e a maior tempo de duração do tratamento com levodopa. Foi revista a associação do tratamento com fármacos dopaminérgicos com a ocorrência de *sleep attacks*, mais frequente com a utilização de agonistas dopaminérgicos. É necessário que seja feito o diagnóstico destas alterações, e a abordagem terapêutica pode implicar alterações da terapêutica anti-parkinsoniana ou a utilização de fármacos estimulantes.

A literatura mostra uma elevada prevalência de RBD na DP. O RBD pode preceder o aparecimento de sinais motores da DP e pode ser considerado um fator preditor do aparecimento de doenças neurodegenerativas, sobretudo de alfasinucleinopatias como a DP, a AMS e a DCL, o que está relacionado com facto de as alterações neuropatológicas dos núcleos do tronco cerebral, envolvidos na regulação do ciclo sono-vigília poderem ocorrer numa fase inicial da Doença de Parkinson. Foi também encontrada associação entre o RBD e o desenvolvimento de alucinações em doentes com DP.

A síndrome das pernas inquietas pode ser de difícil diagnóstico na DP devido à possível confusão com outros sintomas habituais na doença, como alterações sensitivas ligadas às flutuações motoras, acatisia, etc. A sua prevalência está, de qualquer modo, aumentada na DP. Além disso, os doentes com SPI e DP são mais velhos, têm menos história familiar de SPI.

A insónia é muito frequente na DP, sendo a sua etiologia multifatorial. O tratamento pode passar por medidas não farmacológicas, adaptação da terapêutica anti parkinsoniana ou pela utilização de fármacos hipnóticos.

Na revisão efetuada não foi encontrada associação clara entre apneia obstrutiva do sono e DP. Não existem investigações longitudinais e os estudos são contraditórios.

Alguns dos estudos apresentam limitações e no futuro é importante desenvolver estudos longitudinais com uma grande coorte de doentes, particularmente para entender melhor se as alterações do sono são um fator de risco ou a primeira manifestação clínica não motora da DP; para abordar a relação entre a apnéia obstrutiva do sono, síndrome das pernas inquietas e a DP e se os doentes com alterações do sono estão em maior risco de desenvolver DP em comparação com a população em geral.

Bibliografia

1. Tanner, C.M. and S.M. Goldman, *Epidemiology of Parkinson's disease*. *Neurol Clin*, 1996. 14(2): p. 317-35.
2. Shulman, L.M., et al., *Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2002. 8(3): p. 193-7.
3. Trenkwalder, C., *Sleep dysfunction in Parkinson's disease*. *Clin Neurosci*, 1998. 5(2): p. 107-14.
4. Scaravilli, T., et al., *Health-related quality of life and sleep disorders in Parkinson's disease*. *Neurol Sci*, 2003. 24(3): p. 209-10.
5. Olson, E.J., B.F. Boeve, and M.H. Silber, *Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases*. *Brain*, 2000. 123 (Pt 2): p. 331-9.
6. Guyton A, H.J., *Textbook of Medical Physiology, Eleventh Edition*. 11th ed, ed. Elsevier. 2006.
7. Pimentel Y., R.P., *APatologiadosono 2004*, Lisboa: Lidel.
8. Ziemssen, T. and H. Reichmann, *Non-motor dysfunction in Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007. 13(6): p. 323-32.
9. Poewe, W., *Non-motor symptoms in Parkinson's disease*. *Eur J Neurol*, 2008. 15 Suppl 1: p. 14-20.
10. Braak, H., et al., *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. *Neurobiol Aging*, 2003. 24(2): p. 197-211.
11. Berendse, H.W. and M.M. Ponsen, *Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract*. *J Neural Transm Suppl*, 2006(70): p. 321-5.
12. Carskadon, M.A., et al., *Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness*. *Sleep*, 1986. 9(4): p. 519-24.
13. Mitler, M.M., K.S. Gujavarty, and C.P. Browman, *Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluation treatment efficacy in patients with excessive somnolence*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1982. 53(6): p. 658-61.
14. Hogl, B., et al., *Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations*. *Mov Disord*, 2010. 25(16): p. 2704-16.
15. Stiasny-Kolster, K., et al., *The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument*. *Mov Disord*, 2007. 22(16): p. 2386-93.
16. Frucht, S., et al., *Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole*. *Neurology*, 1999. 52(9): p. 1908-10.
17. Gjerstad, M.D., D. Aarsland, and J.P. Larsen, *Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease*. *Neurology*, 2002. 58(10): p. 1544-6.
18. Shpirer, I., et al., *Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study*. *Mov Disord*, 2006. 21(9): p. 1432-8.
19. Hogl, B., et al., *Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey*. *Mov Disord*, 2003. 18(3): p. 319-23.
20. Poryazova, R., et al., *Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: characteristics and determinants*. *Eur Neurol*, 2010. 63(3): p. 129-35.
21. Razmy, A., A.E. Lang, and C.M. Shapiro, *Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists*. *Arch Neurol*, 2004. 61(1): p. 97-102.
22. Tandberg, E., J.P. Larsen, and K. Karlsen, *A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 1998. 13(6): p. 895-9.
23. Gjerstad, M.D., et al., *Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease?* *Neurology*, 2006. 67(5): p. 853-8.
24. Ghorayeb, I., et al., *A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France*. *Mov Disord*, 2007. 22(11): p. 1567-72.
25. Ondo, W.G., et al., *Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease*. *Neurology*, 2001. 57(8): p. 1392-6.
26. Tan, E.K., et al., *Evaluation of somnolence in Parkinson's disease: comparison with age- and sex-matched controls*. *Neurology*, 2002. 58(3): p. 465-8.

27. Hobson, D.E., et al., *Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group*. JAMA, 2002. 287(4): p. 455-63.
28. Korner, Y., et al., *Predictors of sudden onset of sleep in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2004. 19(11): p. 1298-305.
29. Arnulf, I., et al., *Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD*. Neurology, 2002. 58(7): p. 1019-24.
30. Olanow, C.W., A.H. Schapira, and T. Roth, *Waking up to sleep episodes in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2000. 15(2): p. 212-5.
31. Schapira, A.H., *Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease*. Neurology, 2004. 63(8 Suppl 3): p. S24-7.
32. Rye, D.B., et al., *FAST TRACK: daytime sleepiness in Parkinson's disease*. J Sleep Res, 2000. 9(1): p. 63-9.
33. De Cock, V.C., et al., *Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep*. Brain, 2007. 130(Pt 2): p. 450-6.
34. Paus, S., et al., *Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2003. 18(6): p. 659-67.
35. Avorn, J., et al., *Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease*. Arch Neurol, 2005. 62(8): p. 1242-8.
36. Shannon, K.M., J.P. Bennett, Jr., and J.H. Friedman, *Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease*. The Pramipexole Study Group. Neurology, 1997. 49(3): p. 724-8.
37. Micallef, J., et al., *Antiparkinsonian drug-induced sleepiness: a double-blind placebo-controlled study of L-dopa, bromocriptine and pramipexole in healthy subjects*. Br J Clin Pharmacol, 2009. 67(3): p. 333-40.
38. Abbott, R.D., et al., *Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease*. Neurology, 2005. 65(9): p. 1442-6.
39. Ondo, W.G., et al., *Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. 76(12): p. 1636-9.
40. Adler, C.H., et al., *Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease*. Mov Disord, 2003. 18(3): p. 287-93.
41. Hogl, B., et al., *Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial*. Sleep, 2002. 25(8): p. 905-9.
42. *American Academy of Sleep Medicine, The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. Wetchester: American Academy of Sleep Medicine, ed. 2nd. 2005.
43. Schenck, C.H., et al., *A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients*. Am J Psychiatry, 1989. 146(9): p. 1166-73.
44. Iranzo, A., et al., *Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD*. Neurology, 2005. 65(2): p. 247-52.
45. Schenck, C.H. and M.W. Mahowald, *REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP*. Sleep, 2002. 25(2): p. 120-38.
46. Boeve, B.F., *REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions*. Ann N Y Acad Sci, 2010. 1184: p. 15-54.
47. Gagnon, J.F., et al., *Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases*. Lancet Neurol, 2006. 5(5): p. 424-32.
48. Gjerstad, M.D., et al., *Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. 79(4): p. 387-91.
49. Onofrj, M., et al., *Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease: 8-year follow-up*. Neurol Sci, 2002. 23 Suppl 2: p. S91-4.
50. Comella, C.L., et al., *Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease*. Neurology, 1998. 51(2): p. 526-9.
51. Lee, J.E., et al., *Factors related to clinically probable REM sleep behavior disorder in Parkinson disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2010. 16(2): p. 105-8.

52. Scaglione, C., et al., *REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study*. *Neurol Sci*, 2005. 25(6): p. 316-21.
53. Gagnon, J.F., et al., *REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease*. *Neurology*, 2002. 59(4): p. 585-9.
54. Gagnon, J.F., J. Montplaisir, and M.A. Bedard, [*Rapid-eye-movement sleep disorders in Parkinson's disease*]. *Rev Neurol (Paris)*, 2002. 158(2): p. 135-52.
55. Ozekmekci, S., H. Apaydin, and E. Kilic, *Clinical features of 35 patients with Parkinson's disease displaying REM behavior disorder*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2005. 107(4): p. 306-9.
56. Iranzo, A., et al., *Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study*. *Lancet Neurol*, 2006. 5(7): p. 572-7.
57. Postuma, R.B., et al., *Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder*. *Neurology*, 2009. 72(15): p. 1296-300.
58. Farini E, F.M., Ortelli P, Zucconi M, Manconi M, Oldani A, et al., *Longitudinal assessment of neuropsychological functions in patients with idiopathic REM sleep behaviour disorder (RBD)*. . *Sleep (Suppl.):A298*, 2007.
59. Tippmann-Peikert M, O.E., Boeve BF, Silber MH, *Idiopathic REM sleep behavior disorder: a follow-up of 39 patients*. *Sleep*;29:A272., 2006.
60. Schenck, C.H., S.R. Bundlie, and M.W. Mahowald, *Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder*. *Neurology*, 1996. 46(2): p. 388-93.
61. Schenck CH, B.S., Mahowald MW. , *REM Behavior Disorder (RBD): delayed emergence of parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the minimum & maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep*. . *Sleep*;26(Suppl.):A316., 2003.
62. Claassen, D.O., et al., *REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century*. *Neurology*, 2010. 75(6): p. 494-9.
63. Boeve, B.F., et al., *Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism*. *Neurology*, 2003. 61(1): p. 40-5.
64. Boeve, B.F., et al., *Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease*. *Brain*, 2007. 130(Pt 11): p. 2770-88.
65. Kumru, H., et al., *Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder*. *Sleep Med*, 2007. 8(7-8): p. 779-83.
66. Postuma, R.B., et al., *REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(10): p. 1117-21.
67. Yoritaka, A., et al., *Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder: are there any clinical differences?* *Eur Neurol*, 2009. 61(3): p. 164-70.
68. Onofrj, M., et al., *Mirtazapine induces REM sleep behavior disorder (RBD) in parkinsonism*. *Neurology*, 2003. 60(1): p. 113-5.
69. Winkelman, J.W. and L. James, *Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia*. *Sleep*, 2004. 27(2): p. 317-21.
70. Nakamuro, T., et al., [*Screaming during sleep in patients with Parkinson disease*]. *Rinsho Shinkeigaku*, 1998. 38(5): p. 457-60.
71. Frauscher, B., et al., *Video analysis of motor events in REM sleep behavior disorder*. *Mov Disord*, 2007. 22(10): p. 1464-70.
72. Hublin, C., et al., *Parasomnias: co-occurrence and genetics*. *Psychiatr Genet*, 2001. 11(2): p. 65-70.
73. Sinforiani, E., et al., *REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2006. 21(4): p. 462-6.
74. Vendette, M., et al., *REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia*. *Neurology*, 2007. 69(19): p. 1843-9.
75. Marques, A., et al., *REM sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream?* *J Neurol*, 2010. 257(3): p. 383-91.

76. Gagnon, J.F., et al., *Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2009. 66(1): p. 39-47.
77. Fenelon, G., et al., *Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors*. Brain, 2000. 123 (Pt 4): p. 733-45.
78. Moskovitz, C., H. Moses, 3rd, and H.L. Klawans, *Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon*. Am J Psychiatry, 1978. 135(6): p. 669-75.
79. Nausieda, P.A., et al., *Psychiatric complications of levodopa therapy of Parkinson's disease*. Adv Neurol, 1984. 40: p. 271-7.
80. Fenelon, G., C.G. Goetz, and A. Karenberg, *Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era*. Neurology, 2006. 66(1): p. 93-8.
81. Williams, D.R. and A.J. Lees, *Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study*. Lancet Neurol, 2005. 4(10): p. 605-10.
82. de Maingreville, A.D., G. Fenelon, and F. Mahieux, *Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study*. Mov Disord, 2005. 20(2): p. 212-7.
83. Pacchetti, C., et al., *Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2005. 20(11): p. 1439-48.
84. Wing, Y.K., et al., *REM sleep behaviour disorder in Hong Kong Chinese: clinical outcome and gender comparison*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. 79(12): p. 1415-6.
85. Schenck, C.H., T.D. Hurwitz, and M.W. Mahowald, *Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature*. J Sleep Res, 1993. 2(4): p. 224-231.
86. Kunz, D. and F. Bes, *Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation*. Mov Disord, 1999. 14(3): p. 507-11.
87. Boeve, B.F., M.H. Silber, and T.J. Ferman, *Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients*. Sleep Med, 2003. 4(4): p. 281-4.
88. Allen, R.P., et al., *Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health*. Sleep Med, 2003. 4(2): p. 101-19.
89. Allen, R.P., *Controversies and challenges in defining the etiology and pathophysiology of restless legs syndrome*. Am J Med, 2007. 120(1 Suppl 1): p. S13-21.
90. Eisensehr, I., B.L. Ehrenberg, and S. Noachtar, *Different sleep characteristics in restless legs syndrome and periodic limb movement disorder*. Sleep Med, 2003. 4(2): p. 147-52.
91. Krishnan, P.R., M. Bhatia, and M. Behari, *Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study*. Mov Disord, 2003. 18(2): p. 181-5.
92. Nomura, T., et al., *Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in Japanese patients with Parkinson's disease*. Mov Disord, 2006. 21(3): p. 380-4.
93. Loo, H.V. and E.K. Tan, *Case-control study of restless legs syndrome and quality of sleep in Parkinson's disease*. J Neurol Sci, 2008. 266(1-2): p. 145-9.
94. Calzetti, S., et al., *Restless legs syndrome and Parkinson's disease*. Mov Disord, 2010. 25(9): p. 1314; author reply 1314-5.
95. Lang, A.E. and K. Johnson, *Akathisia in idiopathic Parkinson's disease*. Neurology, 1987. 37(3): p. 477-81.
96. Ondo, W.G., K.D. Vuong, and J. Jankovic, *Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome*. Arch Neurol, 2002. 59(3): p. 421-4.
97. Tan, E.K., S.Y. Lum, and M.C. Wong, *Restless legs syndrome in Parkinson's disease*. J Neurol Sci, 2002. 196(1-2): p. 33-6.
98. Braga-Neto, P., et al., *Snoring and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease*. J Neurol Sci, 2004. 217(1): p. 41-5.
99. Gomez-Esteban, J.C., et al., *Restless legs syndrome in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2007. 22(13): p. 1912-6.
100. Lee, J.E., et al., *Factors contributing to the development of restless legs syndrome in patients with Parkinson disease*. Mov Disord, 2009. 24(4): p. 579-82.
101. Peralta, C.M., et al., *Restless legs syndrome in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2009. 24(14): p. 2076-80.

102. Nomura, T., Y. Inoue, and K. Nakashima, *Clinical characteristics of Restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease*. J Neurol Sci, 2006. 250(1-2): p. 39-44.
103. Walters, A.S., et al., *A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic-induced akathisia and the idiopathic restless legs syndrome*. Sleep, 1991. 14(4): p. 339-45.
104. Pittock, S.J., et al., *Neuropathology of primary restless leg syndrome: absence of specific tau- and alpha-synuclein pathology*. Mov Disord, 2004. 19(6): p. 695-9.
105. Garcia-Borreguero, D., P. Odin, and C. Serrano, *Restless legs syndrome and PD: a review of the evidence for a possible association*. Neurology, 2003. 61(6 Suppl 3): p. S49-55.
106. Moller, J.C., et al., *Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD)-related disorders or different entities?* J Neurol Sci, 2010. 289(1-2): p. 135-7.
107. Partinen, M., et al., *Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study--the PRELUDE study*. Sleep Med, 2006. 7(5): p. 407-17.
108. Bogan, R.K., et al., *Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial*. Mayo Clin Proc, 2006. 81(1): p. 17-27.
109. Montplaisir, J., et al., *Ropinirole is effective in the long-term management of restless legs syndrome: a randomized controlled trial*. Mov Disord, 2006. 21(10): p. 1627-35.
110. Wetter, T.C., J. Winkelmann, and I. Eisensehr, *Current treatment options for restless legs syndrome*. Expert Opin Pharmacother, 2003. 4(10): p. 1727-38.
111. Ancoli-Israel, S. and T. Roth, *Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I*. Sleep, 1999. 22 Suppl 2: p. S347-53.
112. Factor, S.A., et al., *Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease*. Mov Disord, 1990. 5(4): p. 280-5.
113. Gjerstad, M.D., et al., *Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. 78(5): p. 476-9.
114. Oerlemans, W.G. and A.W. de Weerd, *The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey*. Sleep Med, 2002. 3(2): p. 147-9.
115. Verbaan, D., et al., *Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2008. 23(1): p. 35-41.
116. Wetter, T.C., et al., *Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy*. Sleep, 2000. 23(3): p. 361-7.
117. Young, A., et al., *Comparison of sleep disturbance in mild versus severe Parkinson's disease*. Sleep, 2002. 25(5): p. 573-7.
118. Karlsen, K.H., et al., *Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000. 69(5): p. 584-9.
119. Caap-Ahlgren, M. and O. Dehlin, *Insomnia and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. Relationship to health-related quality of life. An interview study of patients living at home*. Arch Gerontol Geriatr, 2001. 32(1): p. 23-33.
120. Askenasy, J.J., *Sleep in Parkinson's disease*. Acta Neurol Scand, 1993. 87(3): p. 167-70.
121. Rubio, P., et al., *[Sleep disorders and Parkinson disease: study of a series]*. Rev Neurol, 1995. 23(120): p. 265-8.
122. Kales, A., et al., *Sleep in patients with Parkinson's disease and normal subjects prior to and following levodopa administration*. Clin Pharmacol Ther, 1971. 12(2): p. 397-406.
123. McCurry, S.M., et al., *Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial*. J Am Geriatr Soc, 2005. 53(5): p. 793-802.
124. Happe, S., et al., *Sleep disorders and depression in patients with Parkinson's disease*. Acta Neurol Scand, 2001. 104(5): p. 275-80.
125. Maria, B., et al., *Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease*. Respir Med, 2003. 97(10): p. 1151-7.
126. Diederich, N.J., et al., *Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients*. Mov Disord, 2005. 20(11): p. 1413-8.
127. Cochen De Cock, V., et al., *Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease?* Sleep Med, 2010. 11(3): p. 247-52.

128. Herer, B., I. Arnulf, and B. Housset, *Effects of levodopa on pulmonary function in Parkinson's disease*. Chest, 2001. 119(2): p. 387-93.
129. Sabate, M., et al., *Obstructive and restrictive pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease*. J Neurol Sci, 1996. 138(1-2): p. 114-9.
130. Canning, C.G., et al., *Parkinson's disease: an investigation of exercise capacity, respiratory function, and gait*. Arch Phys Med Rehabil, 1997. 78(2): p. 199-207.
131. Shill, H. and M. Stacy, *Respiratory complications of Parkinson's disease*. Semin Respir Crit Care Med, 2002. 23(3): p. 261-5.
132. Trotti, L.M. and D.L. Bliwise, *No increased risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2010. 25(13): p. 2246-9.
133. Bittencourt, L.R., et al., *Placebo and modafinil effect on sleepiness in obstructive sleep apnea*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008. 32(2): p. 552-9.