



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

ARTHUR DE MELO MONTEIRO BASTOS

ANA CLARA FERNANDES BELCHIOR

**AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE TRANSTORNOS DE SONO E A DOENÇA
DE PARKINSON**

BRASÍLIA

2020



ARTHUR DE MELO MONTEIRO BASTOS

ANA CLARA FERNANDES BELCHIOR

**AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE TRANSTORNOS DE SONO E A
DOENÇA DE PARKINSON**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós Graduação e Pesquisa.

Orientação: Profa.Talyta Cortez Grippe

BRASÍLIA

2020

RESUMO

Introdução: A doença de Parkinson (PD) é uma doença progressiva neurodegenerativa, caracterizada por alterações motoras (bradicinesia, tremores e rigidez) e não motoras. Dentre os sintomas não motores da PD, os distúrbios de sono ocorrem em mais de 96% dos pacientes, onde a presença desses quadros, associado a outros sintomas resultam em diminuição da qualidade de vida aumentando reações emocionais adversas, isolamento social e aumentando as dores. **Objetivo:** correlacionar os distúrbios do sono com o prognóstico e qualidade de vida dos pacientes com Doença de Parkinson (DP). **Metodologia:** Estudo transversal, aplicado, documental, de caráter exploratório realizado em pacientes de um Hospital terciário do DF portadores de DP. Foi realizada a aplicação da Escala de qualidade do sono da Doença de Parkinson (PDSS), Escala de sonolência diurna de Epworth e Questionário do Transtorno Comportamental do Sono REM (TCREM). Os pacientes foram divididos em 2 grupos, denominados de controle e Doença de Parkinson. A análise dos resultados foi realizada por meio de software R. **Resultados:** Através dos resultados obtidos entre os grupos Parkinson e controle identificou-se correlação positiva entre a patologia em destaque e uma menor pontuação no escore MOCA, sugerindo a possibilidade maior comprometimento cognitivo nesses pacientes ($p=0,003$); menor pontuação no PDSS, sugerindo pior qualidade do sono ($P<0,001$); maior escore no TCREM sugerindo a maior prevalência do TCREM nessa população ($p = 0,003$) e ademais, uma pior pontuação no Questionário de qualidade de vida da PD (PDQ8) sugerindo pior qualidade de vida em relação a controles ($p<0,001$). Ao se comparar pacientes com Parkinson com e sem TCREM evidenciou-se ausência de diferença estatísticas em escalas que medem o comprometimento motor ou dos subtipos da PD, sugerindo ausência de influência da presença do TCSREM nesses parâmetros. Houve correlação entre a os escores das escalas PDSS e o TCREM, além de correlação positiva entre a pontuação das escalas PDSS e a PDQ8, sugerindo maior prevalência de TCREM em pacientes com pior qualidade do sono e uma pior qualidade de vida nesses pacientes. **Considerações Finais:** Os pacientes avaliados com DP apresentam grande prevalência de transtornos do sono. Há uma correlação importante com distúrbios de sono, qualidade de sono e qualidade de vida. Ressalta-se, assim, a necessidade de investigação de transtornos e qualidade de sono no atendimento desses pacientes, afim de otimizar a terapêutica e melhorar a qualidade de vida. Demais estudos são necessários para ratificar as correlações evidenciadas em nossa amostra.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Transtorno Comportamental do Sono REM. Transtornos de Sono.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
OBJETIVO	3
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
METODOLOGIA	12
RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
REFERÊNCIAS	21
ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA	Erro! Indicador não definido.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (PD) é uma doença progressiva neurodegenerativa, caracterizada por alterações motoras (bradicinesia, tremores e rigidez) e não motoras. Os sintomas motores da PD são relacionados a perda de neurônios dopaminérgicos estriatais, apesar de a presença de sintomas não motores sugerir acometimento também em áreas não dopaminérgicas, (DEMEGAAD, 2017). Estudos indicam que sua fisiopatologia está diretamente relacionada a presença de alfa-sinucleína, um oligômero com característica citotóxica, gerando a formação de corpos de Lewy, que pode estar relacionada a citoproteção na PD, (WAKABAYASHI, 2007).

Dentre os sintomas não motores da PD, os distúrbios de sono ocorrem em mais de 96% dos pacientes e parece estar relacionado a uma combinação de mudanças neuroquímicas e neurodegenerativas em centros regulatórios do sono, (CHAUDHURI, 2002). Dentre os quadros mais comuns de alteração de sono em pacientes com PD estão: Transtorno Comportamental do Sono REM (TREM), Síndrome das Pernas Inquietas (RLS), insônia, noctúria, Apneia Obstrutiva do Sono (OSA) e desordem do movimento periódica dos membros (PLMS), (KUTSCHER, 2014). Estudos verificaram que a presença desses quadros, associado a outros sintomas não motores e aos sintomas motores conhecidos, resultam em diminuição da qualidade de vida do doente, aumentando reações emocionais adversas, isolamento social e aumentando as dores, (KARLSEN, 2000).

Na literatura são descritos diversos questionários e escalas, pelos quais é possível realizar uma análise da qualidade do sono e da presença de distúrbios de sono específicos em pacientes com PD. A Escala de Sono na Doença de Parkinson (PDSS) é uma escala analógica derivada de 15 sintomas comuns associada a distúrbios de sono em pacientes com PD. Os resultados da aplicação da escala em estudos mostraram-se significativamente diferentes nos portadores de Parkinson, se comparados aos controles, tendo alguns itens maior capacidade discriminatória entre os controles saudáveis e os portadores de Parkinson, (CHAUDHURI, 2002)

A Escala de Sono de Epworth (ESS) é baseada em oito questões atreladas a situações específicas, utilizada para avaliar a sonolência durante o dia. O sujeito deve classificar em uma escala de 0-3 a situação de acordo com a chance dele adormecer. A ESS tenta transcender o

fato das pessoas terem rotinas diferentes, algumas facilitando e outras inibindo o sono durante o dia, (JONHS, 1991).

A Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) foi desenvolvida para avaliar a qualidade do sono por meio de um questionário padrão, que pode ser facilmente compreendido e respondido, diferenciando aqueles que “dormem bem” daqueles que “dormem mal”. É caracterizada pela avaliação da qualidade do sono em 1 mês, contribuindo para ser considerado um bom padrão de análise, (BUYSSE, 1989).

Mais especificamente, o questionário de screening para transtorno de comportamento do sono REM (RBDSQ) é utilizado para avaliar a presença de sintomas da clínica de pacientes com TREM de acordo com a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono. É composto de dez itens com pequenas perguntas que devem ser respondidas por “sim” ou “não”. Os itens 1 a 4 correspondem a frequência e conteúdo dos sonhos e sua relação com movimentos noturnos e comportamento. O item 5 faz referência a auto-agressão ou agressão ao parceiro durante o sono. O item 6 consiste de quatro subitens relacionados a comportamentos motores noturnos mais específicos. Os itens 7 e 8 estão relacionados a despertares noturnos, o item 9 a distúrbios do sono no geral e o 10 a presença de distúrbio neurológico, (STIASNY-KOLSTER, 2007).

OBJETIVO

Objetivos gerais

- Correlacionar os distúrbios do sono com o prognóstico e evolução da Doença de Parkinson;

Objetivos específicos

- Avaliar a qualidade de sono nos pacientes com Doença de Parkinson;
- Avaliar a presença de Transtorno do Sono REM em pacientes com Doença de Parkinson;
- Avaliar a presença de sonolência diurna em pacientes com Doença de Parkinson;
- Correlacionar alterações do Transtorno comportamental do sono REM com a qualidade de vida e gravidade da doença dos pacientes com Doença de Parkinson;
- Compreender a influência dos distúrbios do sono no desenvolvimento/ prognóstico da patologia;

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A doença de Parkinson (PD) possui uma importância inegável no cenário de saúde atual, considerada a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente, sua incidência varia de 10 – 18 por 100.000 pessoas por ano, com expectativa de crescimento em mais de 50% até o ano de 2030 (DORSEY et al., 2007). É uma doença mais prevalente em homens quando na faixa etária de 50 a 59 anos, com uma proporção aproximada de 5:1 em relação às mulheres, sem preferência significativa por gênero nas outras faixas etárias (PRINGSHEIM, 2014). Além disso, observa-se aumento de incidência ao avançar da idade, chegando ao pico logo antes de 80 anos (HIRSCH, 2016). No Brasil, existem poucos estudos que avaliam prevalência da doença, o mais recente realizado em Bambuí, mostrou uma prevalência estimada de 3,3% (Barbosa, Prevalência da doença de Parkinson e outros tipos de parkinsonismo em idosos: estudo de Bambuí, 2005). O Ministério da Saúde estima que hajam 200.000 mil pessoas apresentem a doença atualmente no Brasil (SAÚDE, 2014).

Atualmente, acredita-se que existem vários fatores envolvidos na etiologia da doença de Parkinson. Após estudo de metanálise foram descritos diversos fatores de risco. Entre esses inclui-se exposição a pesticida, injúria cefálica prévia, habitação em ambiente rural, ocupação em agricultura e ingestão de água de poço como fatores associados com o aumento de chance em desenvolver a doença (NOYCE, et al., 2012). Além dos fatores ambientais, há a contribuição de fatores genéticos e metabólicos, compondo uma patogênese variada. Uma revisão recente descreveu 5 mutações autossômicas dominantes, 4 autossômicas recessivas e uma ligada ao X, com fenótipos correspondentes além de alguns outros genes em estudo como fatores de risco para desenvolver a doença. (FERREIRA, 2016) Assim, acredita-se que o fator genético possa estar mais envolvido que os 5 a 15% que inicialmente eram especulados serem atribuídos a essa etiologia.

Especula-se que a neurodegeneração seja resultado de uma transmissão priônica da alfa-4-sinucleína seguindo os estágios evolutivos de Braak (VISANJI, 2013). As vias finais de patogenia da doença incluem disfunções na regulação da homeostase proteica, com alteração em vários pontos na cascata de produção, tráfego e lise dessas moléculas (KALIA, 2015). Além disso, a exploração de alterações secundárias a mutações genéticas, contribuiriam para escl-

recer o papel da disfunção sináptica dopaminérgica como potencialmente causadora da doença (KITADA, et al.,2010). Como via final dessas teorias estão os mecanismos inflamatórios e imunomediados nas células gliais na presença de neuromelanina (DE VIRGILIO, et al., 2016) e o desbalanço oxidativo, secundário a abundância de cálcio intracelular, degradação da dopamina ou presença de carga excessiva de ferro na região (KALIA, 2015).

Quanto aos sintomas clínicos, inicialmente incluíam-se apenas os motores: bradicinesia, tremor de repouso, alteração postural e rigidez, que compunham os fatores chaves dos principais critérios diagnósticos, como o critério do banco de cérebros de Londres 4 Reino Unido (GIBB, 1988) e o critério diagnóstico do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (GELB, 1999). Os critérios do Banco de cérebro de Londres foram os mais usados em estudos para a definição clínica de doença de Parkinson. Recentemente, a sociedade Mundial de Movimentos anormais e Parkinson (MDS) definiu novos critérios para doença que incluem como fatores principais: (1) melhora bem definida após o uso de levodopa, (2) presença de discinesias associadas ao uso de levodopa, (3) tremor de repouso em pelo menos um membro e (4) presença de hiposmia ou desnervação cardíaca comprovada no exame de cintilografia com MIBG, associado a ausência de outros sinais definidos como critérios de exclusão (POSTUMA, 2015). Assim, destaca-se a pouca influência de métodos complementares no diagnóstico dessa doença, cujo método ouro in vivo mantém-se a avaliação clínica do especialista na área (POSTUMA, 2016)

Recentemente, foram publicados critérios de definição do Parkinson prodromico para uso em pesquisa que englobam características que estão relacionadas com uma chance de 80% do indivíduo desenvolver Parkinson, baseado em estudos prospectivos. Foram incluídos distúrbio comportamental do sono REM (definido por polissonografia ou questionário), hiposmia, constipação, sonolência diurna excessiva, hipotensão sintomática, disfunção erétil grave, disfunção urinária e Depressão, (BERG ET AL, 2015). Apesar disso, os critérios atuais do Banco do Cérebro de Londres excluem esses sintomas do diagnóstico da PD, apesar de já serem conhecidos, como citado, por sua importância integral na doença.

Esses sintomas, são denominados sintomas não motores do Parkinson (SNM) e possuem importância clínica considerável na PD, (CHAUDHURI, 2006). Estes permaneceram por muito tempo sem foco no diagnóstico e tratamento desses pacientes. No entanto, a maioria

dos pacientes com PD apresentam sintomas como depressão, ansiedade, distúrbios de sono, disfunções autonômicas e queixas sensitivas, o que compromete a qualidade de vida. De acordo com Barone et al, cerca de 98,6% dos pacientes com PD reportaram sintomas não motores em um estudo amplo colaborativo, em algum momento da doença, (BARONE, 2009). Dificuldades cognitivas também ocorrem e são associadas a complicações como necessidade de tratamento domiciliar com enfermeiro e aumento da mortalidade. Os SNM têm sido pouco reconhecidos, pouco tratados e são implicados em alterações funcionais em pacientes com PD, (CHAUDHURI, 2008). Além disso, o surgimento desses sintomas pode preceder o início dos sintomas motores, (SAVICA, 2010). Esse fenômeno é consistente com os estágios evolutivos de Braak na fisiopatologia da PD e está possivelmente relacionado a disseminação de depósitos de corpos de Lewy, incluindo para o sistema olfatório e outros autonômicos, além de núcleos não dopaminérgicos no processo da doença, (BRAAK, 2008).

Dentre as alterações não motoras, os distúrbios do sono e sonolência diurna afetada maioria dos pacientes com PD, e a prevalência deles aumentam com a duração da doença, tendo diferentes formas de apresentação (OLANOW, 2000). A sonolência diurna e “ataques do sono” podem ser diferenciadas de distúrbios do sono noturno. Os distúrbios de sono incluem insônia, que pode relacionada tanto à doença quanto às medicações e envolvem a fragmentação do sono e também, frequentemente, despertares precoces, transtorno do sono REM (TREM), movimentos límbicos periódicos (PLMS), noctúria, apneia obstrutiva do sono (OSA) e síndrome das pernas inquietas (RLS) além de sonolência diurna excessiva (EDS) e dificuldade para acordar pela manhã, (CHAHINE, 2016). Na prática clínica, além do questionário de sintomas não motores (NMS Quest) e o NMSS, ferramentas mais específicas como o Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS- 1 e PDSS-2), e a Escala de sono de Epworth (ESS), estão disponíveis para investigação do sono a beira do leito, (CHAUDHURI, 2007).

Os pacientes geralmente se queixam de dificuldade de manter o sono, sendo essa a mais frequente encontrada. A insônia é o distúrbio mais encontrado nesses pacientes, onde o aumento de sintomas noturnos de rigidez, flutuações motoras e dor podem gerar interrupção do sono, (FACTOR, 1990). De particular importância é a relação entre insônia e alterações comportamentais como depressão, que tem sido diretamente correlacionados na população com PD (CHUNG, 2013).

As queixas de insônia em pacientes com PD são frequentes e afetam mais de 55% dos pacientes. Sabe-se que os fatores relacionados à insônia na doença de Parkinson, assim como nos outros distúrbios de sono relacionados a essa patologia são multifatoriais e podem estar, portanto, associados ao próprio processo neurodegenerativo da doença, a comorbidades próprias do envelhecimento, a fatores psicossociais relacionados à doença, assim como ao uso de medicações na PD. Artigos recentes demonstram que os principais fatores associados à insônia crônica na PD foram: higiene do sono inadequada, em especial permanecer na cama sem estar dormindo, aumento da latência do sono REM e piora da qualidade do sono, relacionada a escores altos no Teste de Qualidade de Sono de Pittsburgh (SOBREIRA-NETO, 2020). Entre algumas possíveis explicações para o aumento de latência do sono REM em indivíduos com insônia crônica consiste na maior fragmentação do sono (comum em pacientes com PD) e/ou devido aos efeitos das medicações no organismo que podem atrasar o início do sono REM.

Estudo anterior mostra que a insônia é mais prevalente em pacientes com PD do sexo feminino, indivíduos com escores altos na Escala de Depressão Montgomery-Asberg e em pacientes com doenças de longa duração (GJESTARD, 2007). Na PD a insônia crônica também pode estar associada a fatores como discinesias, tremores, rigidez e/ou acinesia noturna e salivação excessiva, que também podem tornar o início e/ou consolidação do sono mais difícil. A presença de noctúria (80% dos pacientes) e distúrbio depressivo (muito comum em pacientes com PD) também podem contribuir com a insônia. (GROS, 2020).

Sonolência diurna excessiva é também frequentemente encontrada na PD, e pode ser comum como efeito adverso da terapia dopaminérgica (CHUNG, 2013). Diferenciar a verdadeira sonolência diurna de sensações de fadiga é importante, já que pode guiar uma decisão clínica para atividades diárias como dirigir, por exemplo, e a necessidade de investigação mais profunda de alterações de sono, (MEINDORFNER, 2005). Um screening realizado com a Escala de Sono de Epworth pode ser útil e rápido para a avaliação desse quadro. A Sonolência Excessiva Diurna atualmente é associada a piora da função motora, aumento do comprometimento cognitivo e piora da qualidade de vida (GROS, 2020).

A fragmentação do sono pode ser uma das mais comuns queixas dos pacientes com PD, onde em adição aos sintomas motores da doença e as medicações usadas, a noctúria é frequentemente implicada e deve ser sempre considerada nessa apresentação, (PORTER,

2008). De importância clínica, baixa eficácia do sono pode piora os escores de atenção e de função executora, (STAVITSKY, 2012).

A síndrome das pernas inquietas (RLS) é a mais frequentes desordem de movimento na população em geral, e tem uma incidência ainda mais alta na população com PD, com uma prevalência estimada de 12%, (BHALSING, 2013), estando relacionada possivelmente a disfunção dopaminérgica e de ferro. A relação entre a deficiência de ferro e a RLS é tão forte que os níveis de ferritina devem ser checados em todos os pacientes sintomáticos, com suplementação de ferro iniciada para pacientes com níveis menores que 50. A RLS é diretamente relacionada a PLMS, e juntas podem contribuir para insônia, fragmentação do sono e sonolência excessiva diurna. Os quatro critérios cardinais de RLS são (1) necessidade de movimentação das pernas (com ou sem sensações desconfortáveis), que (2) piora com a noite, (3) piora com o descanso, e (4) melhora com o movimento.

Posteriormente, um quinto critério foi adicionado que mostra que os quatro critérios cardinais não podem ser unicamente levados em consideração para sintomas de outras condições, (ALLEN, 2014). O fato de que tanto a PD como RLS podem ocorrer de forma simultânea e ambas usualmente apresentarem resultados favoráveis ao tratamento dopaminérgico levam a muitos pesquisadores explorarem características compartilhadas adicionais (MUNHOZ, 2019), além de gerar a dúvida se a RLS seriam um sinal precoce de neurodegeneração na PD, devido aos mecanismos fisiopatológicos similares aos da Doença de Parkinson (IWAKI, 2018).

Novos resultados importantes a serem analisados se baseiam em achados recentes de maior prevalência de dislipidemia em pacientes com PD e RLS, sugerindo uma correlação entre ambos. Atualmente, questiona-se se o substrato dopaminérgico da PD seria o principal fator na gênese dessa síndrome, implicando o tratamento dessa síndrome como fator protetor para o risco cardiovascular em pacientes com PD (SILVA, 2018). Outro estudo recente, indica que indivíduos com RLS e PD apresentaram grandes déficits na função cognitiva global, aparentemente não explicados pelo prejuízo na qualidade do sono (CEDERBERG, 2018)

Em relação a apneia obstrutiva do sono, existem ainda muitas controvérsias se a PD aumenta o risco ou não de seu aparecimento. Enquanto alguns sugeriram a associação entre esses dois, (CROSTA, 2017), outros estudos não encontraram aumento do risco, (TROTTI,

2010), e sugeriram que existe uma pequena diferença da OSA na PD e na população em geral, (NOMURA, 2013). Essa sugestão parte da observação de que, diferente da população geral, na qual IMC elevado está tipicamente associado a maior risco de OSA, em pacientes com PD, IMC elevado não está associado a piora da gravidade da OSA; esse achado sugere que o mecanismo de OSA pode ser diferente na PD. (TROTTI, 2010). Enquanto a hipótese da possibilidade da PD aumentar o risco de desenvolvimento de OSA permanece sem resolução, OSA é uma desordem comum na idade típica de apresentação que deve ser considerada em qualquer paciente que apresente fragmentação do sono e sonolência diurna excessiva. Apesar de ainda não estar claro se há prevalência da apneia obstrutiva do sono na PD é diferente do resto da população, deve-se estar claro que, se presente, esse distúrbio do sono pode trazer consequências, amplificando outros SNM da PD, em especial a redução do desempenho cognitivo global. (KAMINSKA, 2018)

Com o passar das duas últimas décadas, o transtorno do sono REM tem se tornado um proeminente pré-motor marcador de doença de Parkinson e é atualmente reconhecido como pródromo de doenças neurodegenerativas associada com diminuição do processamento de alfa-sinucleína, (SCHENCK, 2013). Nas manifestações clínicas, muitos estudos já demonstraram associação entre TREM e curso mais severo da doença, (FERESHTEHNEJAD, 2015). Além disso, há um suporte da teoria de que sinais de TREM está relacionado a estágios mais avançados de neurodegeneração, sugerindo que o TREM também é um possível marcador clínico da doença, (SIXEL-DORING, 2011). Estudos recentes demonstraram que PD inicial com TREM associado possuem um fenótipo diferente daqueles sem o transtorno, com maior prevalência de sintomas não motores, apesar de não ser possível identificar o impacto desse transtorno nesses sintomas, sendo necessário a realização de mais estudos, (ROLINSKY, 2014). O TREM, assim como outros distúrbios do sono, podem acarretar, em pacientes com PD, outros sintomas não motores como transtorno de controle impulsivo, depressão, e déficit cognitivo. (FANTINI, 2018)

Além disso, pesquisas recentes sugerem que o sono de ondas lentas (SWS), ou seja, o sono profundo não rápido de movimentos oculares (NREM) também poderia desempenhar um papel na neurodegeneração de pacientes portadores de PD. A restrição do sono, ocasionada na maioria dos pacientes parkinsonianos, desacelera a formação da placa beta-amiloide,

a qual diminui durante o sono e aumenta durante a vigília, especificamente após a interrupção do SWS. O SWS poderia, então, neutralizar o acúmulo de beta-amiloide e potencialmente de alfasinucleína pela redução de sua produção. Entretanto, a importância do SWS na PD ainda é pouco conhecida e estudada (SCHREINER, 2019).

Alguns estudos também buscam correlacionar sintomas de dor em pacientes com PD e distúrbios de sono. Estatisticamente, pesquisas mostram que a prevalência de dor em pacientes portadores de PD é de 61 a 81%, podendo ser exposta em diversas modalidades como músculo-esquelética, distônica e neuropatia radicular (BROEN, 2012). Alguns subtipos de dor tiveram efeito maior no sono do que outros, como: dor músculo-esquelética ou dor noturna (MARTINEZMARTIN, 2019), o que contribuiria para uma piora ainda maior da qualidade de vida nesses pacientes.

Muitos estudos buscam formas de prever a progressão da doença de Parkinson e/ou de seus sintomas não motores, assim como seu surgimento. Atualmente, observa-se que alguns dados polissonográficos podem ser úteis em prever a progressão da disfunção cognitiva e se sono na PD, conforme artigo divulgado neste ano. De acordo com o artigo, a redução do sono de ondas lentas pode prever uma deterioração cognitiva, assim como PLMS pode ser útil em prever a piora da sonolência excessiva diurna. Contudo, a gravidade do TREM não pôde ser usada para estimar a progressão de disfunção de sono noturno. (BUGALHO, 2020).

Outros estudos atuais buscam compreender formas de tratar esses distúrbios de sono associados à PD, a fim de melhorar a qualidade de vida e compreender mais a cerca dos sintomas não motores relacionados à essa doença. Entre eles, se observou que o uso de melatonina de liberação prolongada (PRM) em pacientes com PD e qualidade do sono comprometida foi efetivo, melhorando a qualidade do sono e qualidade de vida nos pacientes avaliados. Apesar disso, a PRM nos distúrbios de TREM e sonolência excessiva diurna não apresentou efeitos benéficos. (AHN, 2020). Outro método de tratamento para melhorar dos distúrbios do sono em pacientes com PD avaliado foi a estimulação cerebral profunda subtalâmica que apresentou melhoras na qualidade de vida e do sono dos pacientes submetidos a esse tratamento (DAFSARI, 2020).

Como verificado, os sintomas não motores se mostram atualmente como importantes na integralidade da PD, algo que só veio a ser identificado recentemente. Apesar disso alguns

critérios diagnósticos não consideram esses sintomas para afirmação do quadro da doença. Por isso, muitos estudos atualmente visam demonstrar a importância desses sintomas na doença e a importância de buscar identificá-los para melhora da qualidade de vida desses pacientes, (BARONE, 2009). Dentre esses sintomas, os distúrbios de sono se apresentam de fundamental importância, tanto por afetar diretamente na qualidade de vida, (KARLSEN, 2000), dos pacientes, quanto por terem sido identificados recentemente importantes relações entre o desenvolvimento desses distúrbios, diagnóstico prodromático, gravidade da doença e prognóstico, além de acarretarem o desenvolvimento de outros SNM na PD. Apesar disso, essa é uma área que continua em investigação constante, necessitando de mais estudos para identificar mais precisamente os impactos destes na PD, melhorando a investigação desses sintomas pelos profissionais de saúde e o tratamento precoce dos mesmos.

METODOLOGIA

A pesquisa é caracterizada como um estudo transversal, aplicado, documental, de caráter exploratório a partir da avaliação de pacientes portadores de Doença de Parkinson de um Hospital terciário de Brasília.

A pesquisa foi realizada em quatro fases distintas. Inicialmente, realizado a submissão do trabalho para o Comitê de Ética, aprovado em maio de 2019. Após a aprovação realizou-se a busca de dados, com entrevistas com pacientes controles e com Doença de Parkinson através das seguintes escalas: Escala de Sono na Doença de Parkinson (PDSS), Escala de Sono de Epworth, e o Questionário para Transtorno Comportamental do sono REM (TCREMQ). Além da aplicação prévia do MOCA, UPDRS e Hohn Yahr por um neurologista especialista em distúrbios do movimento em todos os pacientes analisados para avaliação da gravidade da doença de Parkinson e avaliação breve do perfil cognitivo. Durante a realização da pesquisa e da avaliação de dados referentes aos pacientes com DP, optou-se pela introdução do Questionário de sobre qualidade de vida na Doença de Parkinson (PDQ8), de forma a analisar de forma mais efetiva a relação entre os transtornos de sono nesses pacientes e seu comprometimento da qualidade de vida.

A escala Pittsburgh Sleep Quality Index descrita inicialmente no projeto não foi aplicada devido a demora para sua aplicação e dificuldade na aquisição dos dados, já que muitos pacientes não encontravam tanto tempo disponível. Todas as escalas utilizadas já haviam sido previamente traduzidas para o português e validadas. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com os critérios abaixo:

Grupo Parkinson

- Critério de inclusão: 1) Diagnóstico pro meio dos critérios do Banco de Cérebro de Londres (Referenciar) e 2) capacidade de ler e compreender o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Critérios de exclusão: 1) Síndromes parkinsonianas atípicas, sejam elas degenerativas (p.ex, paralisia supranuclear progressiva, parkinsonismo vascular, atrofia de múltiplos sistemas), metabólicas (p.ex, doença de Wilson) ou devido ao uso de medicamentos (neurolépticos,

metoclopramida, flunarizina, etc); 2) Qualquer outra condição médica ou psiquiátrica que, na avaliação médica do pesquisador, possa impossibilitar a participação no estudo; 3) Ressonância de encéfalo anterior mostrando doença cerebrovascular, neoplasias, ou outra doença neurológica significativa que possa influenciar os resultados do estudo.

Grupo controle

O grupo controle foi composto por pacientes sem doença de Parkinson, pareados por sexo e idade com o Grupo Parkinson

- Critérios de inclusão: 1) Capacidade de ler e compreender o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Critérios de exclusão: 1) Comorbidades neurológicas.

Cada um dos participantes da pesquisa foi designado para a coleta dois dias na semana, para aplicação dos quatro formulários em uma média de 2 pacientes por dia, com duração da coleta de cada paciente estipulado para no máximo 60 minutos. A coleta ocorreu nos períodos de agosto a março no Hospital de Base do Distrito Federal (DF) e no Instituto de Biologia da Universidade de Brasília, sendo interrompida devido à pandemia do coronavírus,.

A segunda fase foi a da análise/comparação realizada comparando os resultados obtidos nos questionários ou escores com as características clínicas do paciente, avaliando-se a presença de sintomas relacionados a distúrbios do sono, sua frequência e intensidade, gerando uma avaliação completa do impacto desses distúrbios nas características da doença e na qualidade de vida dos pacientes com PD. O processo foi seguido pela terceira fase, caracterizada pela interpretação desses resultados, que serão demonstrados sob a forma quantitativa por meio de análise estatística pelo software R.

Os testes estatísticos foram elegidos a partir da forma de distribuição da amostra. Como em sua maioria a amostra se distribuiu de forma não normal, os testes não paramétricos foram: Mann Whitney para avaliar diferenças entre variáveis numéricas; Qui-quadrado para

avaliar diferença entre a distribuição da frequência de variáveis nominais e; Kendall Tau B para avaliar correlação entre variáveis numéricas.

A partir dos resultados obtidos e sua interpretação, iniciamos a quarta fase, na qual verificamos os dados com associações relevantes. Realizamos a divisão dos pacientes conforme sua classificação inicial em pacientes com DP e controles, identificando correlações relevantes, além da divisão com base da presença ou não de Transtorno Comportamental do Sono REM em pacientes com DP baseando-se em uma pontuação maior que 4 pontos no TCREMQ a fim de realizar comparações com os índices do PDSS e PDQ-8. Além disso, nessa análise foram realizados a divisão dos pacientes em três grupos: Tremor dominante (TD); Instabilidade Postural e Alteração de Marcha (PIGD) e Indeterminado (IND) com na escala UPDRS parte III, a partir do índice de Stebbins (STEBBINS, 2013).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo realizado obteve uma amostra de 58 pacientes com Doença de Parkinson e 20 pacientes controles para comparação, sendo paráveis em relação aos quesitos idade, gênero e nível de escolaridade, demonstrando pouca variação através dos dados obtidos (TABELA 1). O grupo dos pacientes com DP apresentaram um Hoen & Yahr compatível com incapacidade de leves a moderadas.

Tabela 1- Dados descritivos dos dois grupos

	Grupo Parkinson (Média/ Desvio Padrão)	Grupo Controle (Média/ Desvio Padrão)	Valor de P
N (Tamanho da amostra)	58	20	-----
Gênero	F:20 (34%)/ M:38 (65%)	F:10 (50%)/ M:10(50%)	0,58
Idade (anos: média ± DP)	63.2 ± 1.5	63.4 ± 2.1	0,92
Nível de escolaridade (anos: média ± DP)	15.5 ± 0.7	16.2 ± 0.8	0,53
Hoen & Yahr	1.64 ± 0.7	-----	-----
MDS UPDRS III (média ± dp)	26.7 ± 2.0	-----	-----
MoCA	22.8 ± 0.6	25.6 ± 0.8	0,003
PDSS	100.79 ± 3.25	124.3 ± 3.09	<0,001
TCSREMQ	5.63 ± 3.09	2.50 ± 2.42	0,003
PDQ8	66.94 ± 2.29	85.09 ± 3.48	<0,001

DP: Desvio padrão; F: feminino; M: masculino; TCSREMQ: Questionário de Transtorno Comportamental do sono REM; PDSS: Escala de Sono da Doença de Parkinson; MOCA: Avaliação Cognitiva de Montreal; PDQ8: Questionário sobre qualidade de vida na Doença de Parkinson

Os grupos foram comparados em relação ao valor obtido no escore total do MOCA, sugerindo possível correlação entre a doença de Parkinson e comprometimento cognitivo nos

pacientes avaliados, o que está de acordo com o abordado na literatura a respeito de pacientes com DP, afetando memória, habilidade executivas, domínios visoespaciais e atenção (AARSLAND, 2020). No caso do TCSREMQ, sugere-se maior prevalência desse transtorno nos pacientes com Doença de Parkinson (TABELA 1). Na literatura está bem consolidada a relação entre o TCREM e a DP, estando presente em cerca de 1/3 dos pacientes, relacionado aos sintomas motores em cerca de 40% dos pacientes (OLSON, 2000). Além disso, estudos tem relacionado o TCREM como marcador do início da DP, com evolução ao longo da doença, possivelmente associado ao aumento dos corpos de Lewy nesses pacientes (SIXELDÖRING, 2016).

Quando comparados os grupos em relação ao escore obtido no PDSS, verificou-se menor pontuação naqueles pacientes com DP sugerindo que a qualidade do sono está reduzida em pacientes com DP em comparação com os controles. A literatura demonstra uma alta prevalência de sintomas não motores nos pacientes com DP, dentre eles os distúrbios de sono podem estar presentes em cerca de 88% pacientes (FACTOR, 1990). Outro estudo demonstrou que pacientes com distúrbios de sono apresentam menores escores na PDSS associado a uma pior qualidade de vida, além de mais aspectos motores e não motores da doença (SACARAVILLI, 2003).

Os grupos também apresentaram pontuações diferentes na escala PDQ-8, sugerindo correlação entre a patologia e uma pior qualidade de vida nesses pacientes. Estudo comparando dados da Escala de Sintomas não motores (NMSS) com a PDQ8, identificou pior qualidade de vida em pacientes com sintomas não motores, onde dentre eles, os distúrbios de sono foram o segundo fator mais associado a piora dessa qualidade (MARTINEZ-MARTIN, 2011).

Tabela 2 - Prevalência de TCREM em pacientes com DP e controles

TCREM provável	DP	Controle	Valor de p
NÃO	25%	70%	0,005
SIM	75%	30%	

DP = Doença de Parkinson; TCREM: Transtorno Comportamental do Sono REM

A partir da avaliação da TCSREMQ e considerando o critério usado na metodologia com pontuação maior que 4 pontos para classificação, verificou-se uma maior prevalência de TCREM provável em pacientes com DP (TABELA 02).

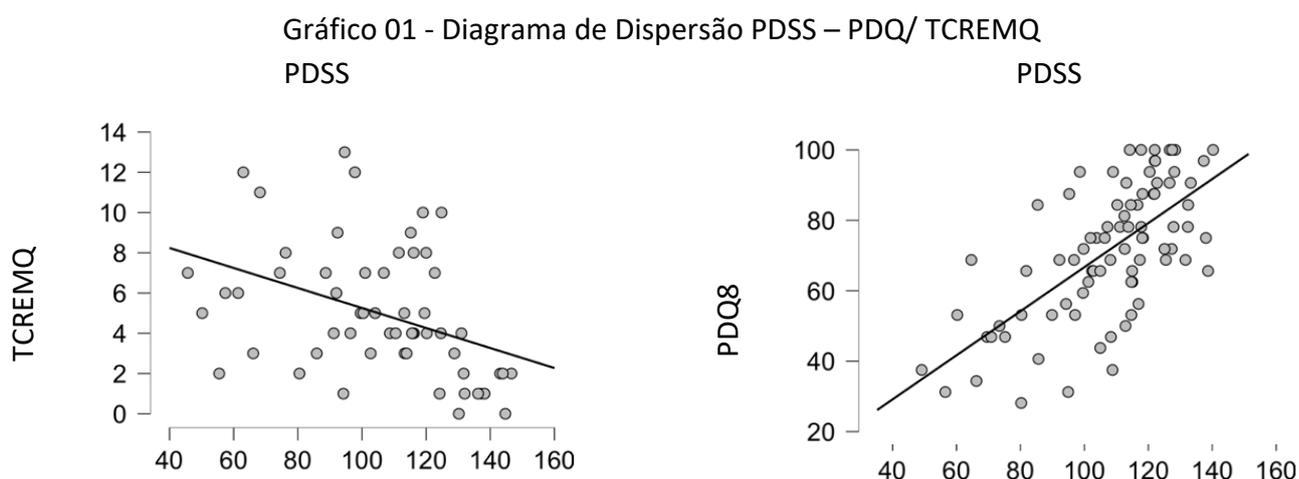
A divisão da amostra de pacientes com Doença de Parkinson em dois grupos caracterizados como aqueles com TCREM (PD+TCREM+) e aqueles sem TCREM (PD+TCREM-), não apresentou diferenças nos quesitos gênero, idade, escolaridade, UPDRS parte III e Hoehn & Yahr (TABELA 03). A literatura no entanto, apresenta evidências de uma importante correlação entre a presença do TCREM e presença de sintomas motores mais graves nesses pacientes (SUZUKI, 2017). Esse conflito em relação a literatura pode estar relacionado a uma pequena amostra desse estudo, além da especificidade de uma classificação Hoehn e Yahr de 2 e menor que 2, caracterizando a amostra avaliada como necessariamente portadora de sintomas motores mais brandos.

Tabela 3 – Comparação de pacientes parkinsonianos com e sem TCREM

	DP+TCREM+ (media+ desvio padrão)	DP+TCREM- (media+ desvio padrão)	Valor de P
UPDRS III	26.74 +/- 11.19	30.60 +/- 19.55	0.46
PDSS	97.38 +/- 22.97	108.4 +/- 22.97	0.51
PDQ 8	66.58 +/- 19.09	71.61 +/- 11.58	0.80
MOCA	23.14 +/- 3.39	22.75 +/- 4.38	0.99
Hoehn e Yahr	1.59 +/- 0.57	2.00 +/- 1.15	0.16
Tipos Parkinson			0.90
- Tremor	50%	50%	
- Rígido postural	34.62%	40%	
- Indeterminado	15.38%	10%	

D= Doença de Parkinson; TCREM: Transtorno Comportamental do Sono REM; PDSS: Escala de Sono da Doença de Parkinson; MDS-UPDRS: Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; PIGD: Instabilidade Postural e Distúrbio de Marcha r; TD: Tremor dominante; Ind: Indeterminado;

Quando comparados os grupos usando como base a PDSS, podemos perceber uma correlação negativa entres os grupos, sugerindo que pior qualidade de sono está associada a TCREM (GRÁFICO 01). Esse dado esta em consonância com aqueles publicados em outros estudos, onde pacientes com TCREM apresentam uma pior qualidade do sono naqueles com Doença de Parkinson, podendo inclusive apresentar outras alterações, como maior tendência a depressão, ansiedade e até mesmo outros sintomas não motores (MARTINEZ-MARTIN, 2011)..



TCREMQ: Questionário Transtorno Comportamental do REM; PDSS: Escala de sono da Doença de Parkinson; PDQ: Escala de qualidade de vida da doença de Parkinson

Por meio da subdivisão da Doença de Parkinson em PIGD, TD e Indeterminado utilizando a MDS-UPDRS (STEBBINS, 2013)., verificamos que, pelo valor de p, não houve diferença estatística entre os grupos, sugerindo que, em nossa amostra, o TCREM não parece estar associado ao subtipo de Parkinson específica. Essa categorização dos subtipos motores da DP é importante pois pode prediz a progressão da doença. Vários estudos demonstraram que pacientes como subtipo PIGD apresentaram rápida progressão da doença, mais distúrbios motores e menor resposta a levodopa (JANKOVIC, 2001). Foi demonstrado ainda que esses pacientes com PIGD possuem mais alteração postural e maior risco de queda.

No que se refere a subdivisão desses pacientes em comparação com distúrbios do sono há algumas divergências na literatura. Verificou-se por meio de estudo com 436 pacientes com PD subdivididos de acordo com os mesmos critérios citados em PIGD e TD, encontrou menores escores no PDSS e ESS em paciente com PIGD. Demonstrou ausência de diferença estatisticamente relevante entre os três grupos de acordo com o TCSREMQ, (SUZUKI, 2017). Este estudo está em consonância com outro, que verificou ausência de correlação entre o TCREM e os subtipos da doença de Parkinson (AYGUN, 2014).

Quando realizado uma comparação exclusivamente do escore do PDSS com a escala PDQ8 em paciente com Parkinson, verificou-se uma correlação positiva, demonstrando que dentre pacientes com DP, aqueles que apresentam pior qualidade de sono apresentam também pior qualidade de vida. (GRÁFICO 01). Achado em consonância com estudos realizados, demonstrando um importante impacto dos distúrbios do sono na qualidade de vidas desses indivíduos (MARTINEZ-MARTIN, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos dados obtidos sugere-se uma maior prevalência dos transtornos de sono, sobretudo o TCREM e a Doença de Parkinson, se associando a uma pior qualidade de sono e a uma pior qualidade de vida. Considerando exclusivamente os pacientes com DP, não verificou-se correlação entre o TCREM e a gravidade dos sintomas motores, possivelmente relacionado a pequena amostra obtida. Além disso, não houve correlação entre os subtipos da Doença de Parkinson, já demonstrado em alguns estudos e devendo ser melhor estudado a partir de métodos mais fidedignos associado a um melhor consenso a respeito dessa classificação.

A qualidade do sono parece estar diretamente relacionada com o TCREM e com uma pior qualidade de vida, apesar de não parecer influenciar os aspectos motores da doença. É imprescindível a constante investigação da correlação entre os transtornos de sono e outros sintomas não motores associado a Doença de Parkinson, a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e ademais, como sugerido em outros estudos, a progressão da doença.

ANEXO

Descrição das escalas aplicadas:

Avaliação Cognitiva de Montreal (MOCA)

A avaliação Cognitiva de Montreal (MOCA) é um instrumento desenvolvido para rastreio de deficiência cognitiva leve, acessando os domínios de atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, calculo, orientação, habilidade viso-construtivas. A partir das respostas é obtido um escore com o máximo de 32 pontos, sendo 26 pontos considerado a média. No final do cálculo deve-se adicionar 1 ponto para o indivíduo que possui 12 anos de escolaridade ou menos.

Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS)

A Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS) tem quatro partes: Parte 1 (aspectos não motores da vida diária), Parte II (aspectos motores da vida diária), Parte III (avaliação motora) e Parte IV (complicações motoras). A maioria das perguntas apresenta opções a serem preenchidas pelo avaliador ou pelo próprio paciente de acordo com a parte da escala, variando de 0 (normal) a 4 (grave). A parte IA e III deve ser preenchida pelo avaliador; a parte IB e II pelo paciente. A parte IV possui questões a serem respondidas por ambos.

Escala de Sono na Doença de Parkinson (PDSS)

A Escala de Sono na Doença de Parkinson (PDSS) é uma escala analógica associada a 15 sintomas comuns em pacientes com distúrbios de sono na PD. Após a aplicação será gerado um escore que pode variar de 0 a 32 pontos, onde quanto maior a pontuação, maior a presença de alterações no sono do paciente.

Escala de Sono de Epworth

A Escala de Sono de Epworth é caracterizada pela presença de 8 perguntas associadas a situações cotidianas em que o paciente pode se apresentar sonolento ou chegar a adormecer. Deve-se aplicar uma nota de 0 a 3 para cada situação de acordo com a chance de adormecer.

Quanto maior a nota do escore, maior a sonolência diurna do analisado, refletindo possíveis alterações no sono.

Questionário de Transtorno Comportamental de Sono REM

O questionário para Transtorno Comportamental do Sono REM é composto de 10 itens composto por pequenas perguntas que podem ser respondidas por “sim” ou “não”. Os itens 1 a 4 correspondem a frequência e conteúdo dos sonhos e sua relação com movimentos noturnos e comportamento. O item 5 faz referência a auto-agressão ou agressão ao parceiro durante o sono. O item 6 consiste de quatro subitens relacionados a comportamentos motores noturnos mais específicos. Os itens 7 e 8 estão relacionados a despertares noturnos, o item 9 a distúrbios do sono no geral e o 10 a presença de distúrbio neurológico.

Questionário sobre qualidade de vida na Doença Parkinson (PDQ-8)

O questionário para qualidade de vida é composto de 8 itens composto por pequenas perguntas que podem ser respondidas por “nunca”, “raramente”, “Algumas vezes”, “Frequentemente” e “Sempre”, relacionando-se com a frequência com a qual o paciente apresentou as determinadas queixas apresentadas. Os resultados são transformados em uma escala variando entre 0 e 100, de tal forma que quanto maior o resultado, pior a qualidade de vida. O índice sumário também pode ser calculado a fim de facilitar a análise.

REFERÊNCIAS

1. AARSLAND, Dag et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. **Neurology**, v. 75, n. 12, p. 1062-1069, 2010.
2. AHN, Jong Hyeon et al. Prolonged-release melatonin in Parkinson's disease patients with a poor sleep quality: A randomized trial. **Parkinsonism & Related Disorders**, 2020.
3. ALLEN RP, Garcia-Borreguero D, Ondo W, Walters A, Winkelman J, Zucconi M, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014;15(8):860-73
4. AYGUN, Dursun et al. Clinical REM sleep behavior disorder and motor subtypes in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. **Clinical neurology and neurosurgery**, v. 119, p. 54-58, 2014.
5. BARBOSA, Maira Tonidandel et al. Prevalence and clinical classification of tremor in elderly—A community-based survey in Brazil. **Movement Disorders**, v. 28, n. 5, p. 640-646, 2013.
6. BARONE, Paolo et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 24, n. 11, p. 1641-1649, 2009.
7. BERG, Daniela et al. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 25, n. 6, p. 901-904, 1999.
8. BERG, Daniela et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 12, p. 1600-1611, 2015.
9. BHALSING, Ketaki et al. Prevalence and profile of Restless Legs Syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: a case-control study. **Parkinsonism & related disorders**, v. 19, n. 4, p. 426-430, 2013.
10. BJERKNES, Silje et al. Subthalamic deep brain stimulation improves sleep and excessive sweating in Parkinson's disease. **npj Parkinson's Disease**, v. 6, n. 1, p. 1-7, 2020.
11. BRAAK, H. et al. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. **Neurology**, v. 64, n. 8, p. 1404-1410, 2005.

12. BROEN, M. P., Braaksma, M. M., Patijn, J., & Weber, W. E. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Movement Disorders*, 27(4), 480-484 (2012).
13. BUGALHO, Paulo et al. Polysomnographic predictors of sleep, motor and cognitive dysfunction progression in Parkinson's disease: a longitudinal study. **Sleep Medicine**, 2020.
14. BUYSSE, Daniel J. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry research**, v. 28, n. 2, p. 193-213, 1989.
15. CEDERBERG, K. L. et al. 0670 Does Restless Legs Syndrome Impact Cognitive Function via Sleep Quality in Adults with Parkinson's Disease?. **Sleep**, v. 41, p. A248, 2018.
16. CHAHINE, L. M., Amara, A. W., & Videnovic, A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. **Sleep Med Rev.** 2017;35:33-50.
17. CHAUDHURI, K. R. et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2002;73,(6):629-635.
18. CHAUDHURI, K.R; Helay, D.G.; Schapira, A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. **The Lancet Neurol** 2006; 5 (3): 235-245.
19. CHAUDHURI, Kallol Ray et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. **Movement disorders**, v. 22, n. 13, p. 1901-1911, 2007.
20. CHAUDHURI, K. Ray; NAIDU, Yogini. Early Parkinson's disease and non-motor issues. **Journal of neurology**, v. 255, n. 5, p. 33, 2008.
21. CHUNG S, Bohnen NI, Albin RL, Frey KA, Müller ML, Chervin RD. Insomnia and sleepiness in Parkinson disease: associations with symptoms and comorbidities. **J Clin Sleep Med.** 2013;9(11):11317.
22. CROSTA, Francesca; DESIDERI, Giovambattista; MARINI, Carmine. Obstructive sleep apnea syndrome in Parkinson's disease and other parkinsonisms. **Functional neurology**, v. 32, n. 3, p. 137, 2017.
23. DAFSARI, Haidar S. et al. Beneficial effect of 24-month bilateral subthalamic stimulation on quality of sleep in Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, p. 1-12, 2020.

24. DE VIRGILIO, Armando et al. Parkinson's disease: autoimmunity and neuroinflammation. **Autoimmunity reviews**, v. 15, n. 10, p. 1005-1011, 2016.
25. DORSEY, E., Constantinescu, R., Thompson, J., Biglan, K., Holloway, R., Kieburtz, K., Tanner, C. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. **Neurology** 2007; 5(68):384S-386.
26. FACTOR SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner 8. WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinsons disease. **Mov Disord.** 1990;5(4):2805.
27. FERESHTEHNEJAD, Seyed-Mohammad et al. New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression: a prospective cohort comparison with other phenotypes. **JAMA neurology**, v. 72, n. 8, p. 863-873, 2015.
28. FERREIRA, M.; MASSANO, J. An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 135, n. 3, p. 273-284, 2017.
29. GELB, Douglas J.; OLIVER, Eugene; GILMAN, Sid. Diagnostic criteria for Parkinson disease. **Archives of neurology**, v. 56, n. 1, p. 33-39, 1999.
30. GIBB, W. R.; LEES, AJ1033142. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 51, n. 6, p. 745-752, 1988.
31. GJERSTAD, M. D. et al. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 78, n. 5, p. 476-479, 2007.
32. GROS, Pritij; VIDENOVIC, Aleksandar. Overview of sleep and circadian rhythm disorders in Parkinson disease. **Clinics in geriatric medicine**, v. 36, n. 1, p. 119-130, 2020.
33. HIRSCH, Lauren et al. The incidence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Neuroepidemiology**, v. 46, n. 4, p. 292-300, 2016.
34. HUGHES, Roderick C. Parkinson's Disease and its Management. **BMJ: British Medical Journal**, v. 308, n. 6923, p. 281, 1994.
35. IWAKI, Hirotaka et al. The association between restless legs syndrome and premotor symptoms of Parkinson's disease. **Journal of the neurological sciences**, v. 394, p. 41-44, 2018.

36. JANKOVIC, Joseph; KAPADIA, Asha S. Functional decline in Parkinson disease. **Archives of neurology**, v. 58, n. 10, p. 1611-1615, 2001.
37. JOHNS, Murray W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **sleep**, v. 14, n. 6, p. 540-545, 1991.
38. JOZWIAK, Natalia et al. REM sleep behavior disorder and cognitive impairment in Parkinson's disease. **Sleep**, v. 40, n. 8, 2017.
39. KAMINSKA, Marta et al. Change in cognition and other non-motor symptoms with obstructive sleep apnea treatment in Parkinson disease. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 14, n. 5, p. 819-828, 2018.
40. KARLSEN, Karen H. et al. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 69, n. 5, p. 584-589, 2000.
41. KAY, Daniel B.; TANNER, Jared J.; BOWERS, Dawn. Sleep disturbances and depression severity in patients with Parkinson's disease. **Brain and behavior**, v. 8, n. 6, p. e00967, 2018.
42. KITADA, Tohru et al. Impaired dopamine release and synaptic plasticity in the striatum of PINK1-deficient mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 27, p. 11441-11446, 2007.
43. KUTSCHER, Scott J.; FARSHIDPANA, Siavash; CLAASSEN, Daniel O. Sleep dysfunction and its management in Parkinson's disease. **Current treatment options in neurology**, v. 16, n. 8, p. 304, 2014.
44. LORENZI, Cezar Henrique et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease and increased cardiovascular risk. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 76, n. 11, p. 731-735, 2018.
45. MARTINEZ-MARTIN, Pablo et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 26, n. 3, p. 399-406, 2011.
46. MARTINEZ-MARTIN, Pablo et al. Relationship of nocturnal sleep dysfunction and pain subtypes in Parkinson's disease. **Movement disorders clinical practice**, v. 6, n. 1, p. 57-64, 2019.
47. MARTINS, Pedro Miguel Carvalho. Alterações do sono na Doença de Parkinson. 2011.

48. MEINDORFNER, Charlotte et al. Driving in Parkinson's disease: mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 20, n. 7, p. 832-842, 2005.
49. MELES, Sanne K. et al. The metabolic pattern of idiopathic REM sleep behavior disorder reflects early-stage Parkinson disease. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 59, n. 9, p. 1437-1444, 2018.
50. MUNHOZ, Renato Puppi; CONSTANTINO, Maria CL; SILVEIRA-MORIYAMA, Laura. The Parkinson's disease and restless legs syndrome/Willis-Ekbom disorder link: evidences, biases and clinical relevance. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 77, n. 1, p. 47-54, 2019.
51. NAVARRO-PETERNELLA, Fabiana Magalhães; MARCON, Sonia Silva. Qualidade de vida de indivíduos com Parkinson e sua relação com tempo de evolução e gravidade da doença. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. 384-391, 2012.
52. NOMURA, Takashi et al. Characteristics of obstructive sleep apnea in patients with Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 327, n. 1-2, p. 22-24, 2013.
53. NOYCE, Alastair J. et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. **Annals of neurology**, v. 72, n. 6, p. 893-901, 2012.
54. OLSON, Eric J.; BOEVE, Bradley F.; SILBER, Michael H. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. **Brain**, v. 123, n. 2, p. 331-339, 2000.
55. PORTER, B.; MACFARLANE, R.; WALKER, R. The frequency and nature of sleep disorders in a community-based population of patients with Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**, v. 15, n. 1, p. 50-54, 2008.
56. POSTUMA, Ronald B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement disorders**, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015.
57. POSTUMA, Ronald B. et al. The new definition and diagnostic criteria of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 6, p. 546-548, 2016.
58. PRINGSHEIM, Tamara et al. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement disorders**, v. 29, n. 13, p. 1583-1590, 2014.
59. ROLINSKI, Michal et al. REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 85, n. 5, p. 560-566, 2014.

60. SAVICA, Rodolfo; ROCCA, Walter A.; AHLKOG, J. Eric. When does Parkinson disease start?. **Archives of neurology**, v. 67, n. 7, p. 798-801, 2010.
61. SCARAVILLI, T. et al. Health-related quality of life and sleep disorders in Parkinson's disease. **Neurological Sciences**, v. 24, n. 3, p. 209-210, 2003.
62. SCHREINER, Simon J. et al. Slow-wave sleep and motor progression in Parkinson disease. **Annals of neurology**, v. 85, n. 5, p. 765-770, 2019.
63. SEPPI, Klaus et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. **Movement Disorders**, v. 34, n. 2, p. 180-198, 2019.
64. SIXEL-DÖRING, Friederike et al. The evolution of REM sleep behavior disorder in early Parkinson disease. **Sleep**, v. 39, n. 9, p. 1737-1742, 2016.
65. SIXEL-DÖRING, Friederike et al. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. **Neurology**, v. 77, n. 11, p. 1048-1054, 2011.
66. SOBREIRA-NETO, Manoel Alves et al. Chronic insomnia in patients with Parkinson disease: which associated factors are relevant?. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 33, n. 1, p. 22-27, 2020.
67. STAVITSKY, Karina et al. The impact of sleep quality on cognitive functioning in Parkinson's disease. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 18, n. 1, p. 108-117, 2012.
68. STEBBINS, Glenn T. et al. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. **Movement Disorders**, v. 28, n. 5, p. 668-670, 2013.
69. STIASNY-KOLSTER, Karin et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire—a new diagnostic instrument. **Movement disorders**, v. 22, n. 16, p. 2386-2393, 2007.
70. SUZUKI, Keisuke et al. Impact of sleep-related symptoms on clinical motor subtypes and disability in Parkinson's disease: a multicentre cross-sectional study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 88, n. 11, p. 953-959, 2017.
71. TROTTI, Lynn Marie; BLIWISE, Donald L. No increased risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 25, n. 13, p. 2246-2249, 2010.

72. WAKABAYASHI, Koichi et al. The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degradation of α -synuclein aggregates. **Neuropathology**, v. 27, n. 5, p. 494-506, 2007.
73. YAO, Chun et al. Longstanding disease-free survival in idiopathic REM sleep behavior disorder: Is neurodegeneration inevitable?. **Parkinsonism & related disorders**, v. 54, p. 99-102, 2018.