

DISTÚRPIO COMPORTAMENTAL DO SONO REM EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO SISTEMÁTICA

**Amanda Rios Sampaio,¹ Mariana Costa Nascimento De Queiroz,¹
Ícaro Eduardo Gubert Ribeiro,¹ Luis Fontes Baptista Vieira De Oliveira,¹
Rilvan Galileu Fernandes Oliveira do Nascimento,² Márcio Ramos Coutinho³
Antônio de Souza Andrade Filho⁴**

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa progressiva, muito prevalente em indivíduos com mais de 65 anos e universalmente distribuída. Nos últimos anos, a frequência de associação entre essa condição e o distúrbio comportamental do sono REM (RBD) – parassonia que acomete principalmente idosos e portadores de distúrbios neurológicos – tem sido alvo de muitos estudos. Esta revisão busca analisar a possível relação entre o RBD e o pósterio desenvolvimento da DP, além de dispor-se a verificar a possibilidade dessa parassonia ser um marcador de mal prognóstico para essa alfa-sinucleinopatia. Este trabalho analisou estudos observacionais de coorte e caso-controle, publicados em inglês, na Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed, com pontuação acima de 80% pela escala Downs & Black. A partir dessa investigação, observou-se que os estudos selecionados trazem o RBD como possível achado prodromático e/ou marcador de mal-prognóstico da DP. A presença desse distúrbio em pacientes com DP (DP-RBD) foi relacionada à manifestação precoce de alterações cognitivas – atenção, memória, funções executivas – além de alterações psicológicas, como apatia e depressão. Ademais, DP-RBD foi relacionado a distúrbios do controle de impulsos e à presença de manifestações motoras mais significativas da DP. Assim, a associação DP-RBD mostrou-se como um fator relevante ao prognóstico clínico da DP, e se faz necessária a produção de estudos que permitam alterações no rastreamento, manejo e acompanhamento desses pacientes, de forma que possibilite melhoras na qualidade de vida tanto dos portadores de DP, como de seus familiares e cuidadores. Além disso, as informações coletadas nesse artigo podem servir de base para outros estudos em neurociências.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Distúrbio Comportamental do Sono REM; Sinucleinopatia; Revisão Sistemática.

REM SLEEP BEHAVIOUR DISORDER IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE: SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Parkinson's Disease (PD) is a progressive neurodegenerative condition, very prevalent in individuals over 65 years of age and universally distributed. In recent years, the frequency of association between this condition and REM sleep behavior disorder (RBD) – a parasomnia that affects mainly the elderly and people with neurological disorders – has been the subject of many studies. This review seeks to analyze the possible relationship between RBD and the later development of PD, in addition to verifying the possibility that this parasomnia is a marker of poor prognosis for this alpha-synucleinopathy. This study analyzed observational cohort and case-control studies, published in English, in the Virtual Health Library and PubMed, with scores above 80% by the Downs & Black scale. Based on this investigation, it was observed that the selected studies bring RBD as a possible prodromal finding and/or marker of poor prognosis of PD. The presence of this disorder in patients with PD (PD-RBD) was related to the early manifestation of cognitive alterations – attention, memory, executive functions – in addition to psychological alterations, such as apathy and depression. Furthermore, PD-RBD was related to impulse control disorders and the presence of more significant motor manifestations of PD. Thus, the PD-RBD association proved to be a relevant factor in the clinical prognosis of PD, and it is necessary to produce studies that allow changes in the screening, management and follow-up of these patients, in a way that allows improvements in the quality of life both of PD patients, such as their family members and

¹ Acadêmico de medicina UNIFACS. amanda10sampaio@hotmail.com

² Médico especialista em Neurologia pela Fundação de Neurologia e Neurocirurgia

³ Doutorado em Fisiologia pela USP Ribeirão Preto

⁴ Professor Titular de Neurologia da UFBA. Presidente da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia - Instituto do Cérebro.

caregivers. In addition, the information collected in this article can serve as a basis for further studies in neuroscience.

Keywords: Parkinson's disease; REM Sleep Behavior Disorder; Synucleinopathies Systematic Review.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP), foi descrita pela primeira vez em 1817 pelo inglês James Parkinson como “paralisia agitante”. Trata-se de uma doença crônica e progressiva, de etiologia desconhecida, ainda que a literatura tenha demonstrado que fatores ambientais e genéticos podem contribuir para seu desenvolvimento^(1,2). A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo, acometendo aproximadamente 0,4% dos indivíduos com 65 anos ou mais, além de apresentar distribuição universal⁽³⁾.

O parkinsonismo apresenta-se clinicamente por tremor em repouso, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural⁽¹⁾, sinais que, na avaliação clínica, contribuem para o diagnóstico dessa patologia. Tem-se sugerido que o processo degenerativo da DP, bem como suas conseqüentes manifestações, seja caudocranial, conforme modelo de estadiamento de Braak.⁽⁴⁾ Assim, inicia-se no nervo olfatório anterior, bulbo e ponte (fase pré-motora) e evolui de forma ascendente, passando pelo mesencéfalo (fase motora), até atingir estruturas corticais que integram funções cognitivas (fase avançada).⁽⁵⁾ Dessa forma, sintomas não motores como hiposmia, constipação intestinal, depressão e distúrbio do comportamento do sono REM (RBD) poderiam preceder o desenvolvimento de sintomas motores por muitos anos, repercutindo negativamente na qualidade de vida e tornando, assim, a DP ainda mais danosa ao indivíduo.⁽⁶⁾

O distúrbio comportamental do sono REM é uma parassonia: grupo de distúrbios do sono apresentadas como ocorrência de eventos motores, comportamentais ou cognitivos atípicos durante o adormecimento. Foi descrito pela primeira vez por Carlos Schenck, em 1986⁽⁷⁾, e caracteriza-se por manifestações representativas dos sonhos expressados pelo indivíduo durante o sono REM, indicando, assim, uma perda da atonia fisiológica nessa etapa do adormecimento.⁽⁸⁾

Segundo o Ministério da Saúde, o RBD idiopático (iRBD) é mais comum em idosos, em particular aqueles com distúrbios degenerativos do SNC, como a Doença de Parkinson⁽⁸⁾. Segundo Tekriwal (2016), foi sugerido que 50-75% dos pacientes com iRBD desenvolverão DP dentro de 10 anos do diagnóstico do distúrbio.⁽⁹⁾

Diante do exposto, surge uma demanda de elucidar mais detalhadamente a relação entre o início da manifestação do iRBD e o subsequente aparecimento da DP. A exploração desse vínculo pode permitir uma maior discussão a respeito da frequência de associação e possíveis interferências prognósticas do mesmo. Sendo assim, esse estudo pretende contribuir para discussão de novas hipóteses acerca do diagnóstico precoce da Doença de Parkinson, com o objetivo da promoção de uma melhor qualidade de vida para os pacientes acometidos.

OBJETIVOS

Esta revisão tem como objetivo principal definir a relação entre o distúrbio comportamental do sono REM e o posterior desenvolvimento da Doença de Parkinson. Além disso, como objetivo secundário, este trabalho dispõe-se a investigar o Distúrbio comportamental do sono REM como possível marcador de mal prognóstico na Doença de Parkinson.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática, baseada nas diretrizes metodológicas: Elaboração de revisão sistemáticas e meta-análise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognósticos,⁽¹²⁾ guiada pela pergunta de pesquisa “Existem evidências na literatura científica que definam a presença de Distúrbio do comportamental do sono REM (RBD) como fator de risco para o Desenvolvimento de formas graves de DP?”, definida através da estratégia PECO, onde cada letra representa um componente da questão: **P**aciente – pessoa Doença de Parkinson (DP); **E**xposição – presença de Distúrbio do comportamental do sono REM (RBD); **C**omparação - grupo sem RBD ou saudáveis; **O** desfecho: iRBD como marcador de mau-prognóstico para DP.

As bases eletrônicas de pesquisa utilizadas foram o PubMed e a BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Entre esses, foram inclusos apenas os artigos publicados no período de 2015 a 2020 escritos no idioma inglês. Não foram investigadas outras fontes de dados. Os descritores e operadores booleanos selecionados e empregados na interface PubMed foram: “Parkinson's Disease” AND “REM Sleep Behavior Disorder”. Já os descritores do BVS: “Parkinson's Disease” AND “REM Sleep Behavior Disorder”. Os estudos foram selecionados utilizando o *Preferred Reporting Items for Systematic*

Reviews and Meta-Analyse (PRISMA) por meio da identificação, seleção e avaliação da elegibilidade.^(12,13)

Foram incluídos nesta revisão: estudos observacionais de coorte e caso-controle; casos nos quais os pacientes foram diagnosticados com DP de acordo com os critérios clínicos padrão, como *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria*; os controles foram retirados da mesma população dos casos ou eram saudáveis - não tinham história de doença neurológica; os sintomas de RBD foram avaliados no mesmo período em casos e controles; os sintomas de RBD foram avaliados por meio de polissonografia (PSG) ou questionário estruturado ou codificados em prontuários médicos ou medicamentos usados para tratar os sintomas de RBD; publicações completas e gratuitas, na língua inglesa, entre os anos de 2015 à 2020.

Não foram selecionados: estudos duplicados e intervencionistas, relatos de caso, ensaios clínicos, publicações restritas a *abstracts*, pôsteres apresentados em congressos, artigos de opinião e revisões; estudos que atenderam aos critérios mínimos de inclusão, mas não foram relevantes para o objetivo desta revisão; estudos que não apresentaram a fonte de seleção dos participantes; estudos realizados em animais ou células.

A seleção dos estudos foi realizada por quatro pesquisadores, de forma independente, da seguinte maneira: primeira etapa: triagem inicial através dos títulos e resumos dos estudos encontrados; foi realizada de acordo com os critérios de inclusão, a fim de identificar estudos potencialmente relevantes. Todas as referências com a menor indicação de preenchimento dos critérios de inclusão foram classificadas como potencialmente relevantes; segunda etapa: todos os artigos rotulados como potencialmente relevantes foram recuperados para análise completa do texto e analisados com base nos critérios de inclusão e exclusão; terceira etapa: os artigos selecionados foram submetidos ao processo de extração de dados.

Um diagrama PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) foi elaborado para ilustrar a seleção e inclusão dos estudos na presente revisão sistemática. Em casos de divergência entre os revisores, um quinto revisor (o orientador) foi consultado para definição dos artigos a serem incluídos na análise qualitativa da presente revisão sistemática.

Os estudos identificados e que preencheram os critérios de inclusão previamente definidos foram recuperados eletronicamente, diretamente do site da revista ou banco de dados apropriado. Os dados destes estudos foram extraídos para um formulário e as informações apresentadas em tabela. O último nome do primeiro autor e o ano de

publicação foram utilizados para identificar cada estudo. Também foram extraídos dados sobre os métodos de cada estudo incluído, a população de pacientes e os principais resultados.

Todos os estudos incluídos foram submetidos a uma avaliação de qualidade através da escala *Downs & Black*.⁽¹²⁾ Esta escala avalia, por meio de 27 critérios, 5 subitens relacionados com: a forma de reportar os resultados (se a informação apresentada no estudo permite ao leitor interpretar os dados e resultados sem enviesamento); a validade externa; os vieses, os fatores de confusão, e a 5. potência do estudo.⁽¹⁴⁾

RESULTADOS

Foram identificados 161 artigos (Figura 1), sendo 112 extraídos da base de dados PubMed e 49 da BVS, 10 destes por estarem duplicados. Após esta exclusão, 151 artigos foram avaliados pelo título, dos quais 107 foram excluídos. Em seguida, os 44 estudos selecionados na etapa anterior foram avaliados pelo resumo. Por fim, 26 estudos foram selecionados para serem lidos na íntegra e serem analisados conforme os critérios de inclusão e exclusão. Após a leitura na íntegra, foram excluídos 18 artigos pelas seguintes razões: não se enquadra nos tipos de estudos usados como critério de inclusão^(15,16,17,18,19); avaliou os dados com critérios e protocolos divergentes⁽²⁰⁾; não isolou especificamente os dados relevantes a essa revisão^(21,22); não utilizou os critérios clínicos padrão exigidos para o diagnóstico de DP⁽²³⁾; o estudo atendeu aos critérios mínimos de inclusão, mas não foi relevante para o objetivo desta revisão^(24;25,26,27); não apresentou a fonte de seleção dos participantes^(28,29,30). Oito artigos foram selecionados para esta revisão sistemática (Quadro 1).

Dos oito artigos que preencheram todos os critérios de inclusão, três são caso-controles⁽³¹⁻³³⁾ e cinco são coortes⁽³⁴⁻³⁸⁾. Todos os estudos foram publicados em 2016 a 2019, a faixa etária da amostra variou dos 40 aos 80 anos, e a quantidade de indivíduos de pesquisa variou entre 71 a 776. Os métodos diagnósticos que a Doença de Parkinson (DP) foram Critérios da *United Kingdom PD Society*^(31,33), *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*^(32,34,35,37), UPDRS mais *Mini Mental State Examination (MMSE)*⁽³⁸⁾ e clínico feito por neurologista⁽³⁶⁾, e a quantidade de tempo passado desde o diagnóstico da DP até a realização do estudo ficou entre 2 meses a 10 anos. Os locais de onde a amostra foi retirada são: *Center of Parkinsonism and Movement Disorders*⁽³¹⁾; *Parkinson's Progression Markers Initiative*^(32,34); *Department of Neurology at the*

Second Affiliated Hospital of Soochow University⁽³³⁾; *Department of Neurology of the Montreal General Hospital and the Unité des troubles du mouvement André-Barbeau of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal*^(35,37); *Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa*⁽³⁶⁾; *Parkinson's Environment and Genes Study*⁽³⁸⁾.

No que se refere ao Distúrbio Comportamental do Sono REM (RBD), quatro artigos trouxeram o diagnóstico como provável RBD^(32,34,36,38) e quatro como diagnóstico definitivo de RBD^(31,33,35,37). Os métodos de avaliação do RBD utilizados foram *Mayo Sleep Questionnaire*, *RBD Screening Questionnaire*, polissonografia, *International Classification of Sleep Disorders – Third Editio*, *REM sleep behaviour disorder-single-question screen*.

Em relação ao desfecho, todos os artigos selecionados confirmam que o RBD pode ser um achado prodromático e/ou um marcador de mal prognóstico para a DP. Referente a esse último ponto, seis artigos demonstraram que a presença desse distúrbio em paciente com DP (DP-RBD) está relacionado com alterações cognitivas mais severas^(31-35,37), dois trouxeram que pacientes DP-RBD apresentam um declínio cognitivo mais precoce^(34,38), três relataram que a frequência de aparecimento do Comprometimento Cognitivo Leve (MCI) é maior em pacientes com DP-RBD^(31,35,37), um artigo mostrou uma associação significativa entre o possível RBD e comportamentos relacionados ao distúrbio do controle dos impulsos⁽³⁶⁾ e dois apontaram a presença de manifestações motoras mais significativas em paciente DP-RBD^(32,38). Por outro lado, não foram encontrados artigos que tivessem com objetivo analisar a frequência do aparecimento do RBD precedendo a DP, nem a relação temporal entre esses dois achados.

Ao avaliar a qualidade metodológica dos oito estudos incluídos,^(12,14) observou-se que todos preencheram mais do que 80% dos critérios da Escala *Downs & Black* adaptada. A sumarização das características dos estudos selecionados para esta revisão sistemática consta no quadro 1.

DISCUSSÃO

Os estudos incluídos neste trabalho foram em sua maioria coortes⁽³⁴⁻³⁸⁾, as quais tornaram possível a avaliação da associação entre exposição e efeito, enquanto os estudos de caso-controle selecionados⁽³¹⁻³³⁾, permitiram investigação de associações etiológicas de doenças de baixa incidência e/ou condições com período de latência

prolongado. Ainda, o período recente de publicação dos artigos selecionados permitiu uma análise atualizada da literatura a respeito do tema.

Em todos os artigos selecionados, o Distúrbio Comportamental do sono REM (RBD) é apontado como um dos principais sinais prodromáticos da Doença de Parkinson, em conjunto com a constipação intestinal e a depressão; ademais, a literatura selecionada também coloca esse distúrbio como um potencial marcador de severidade, principalmente no que se refere à cognição (memória retrógrada, funções executivas, atenção) do paciente com DP.

A literatura científica expõe que pacientes com RBD idiopático (iRBD) podem eventualmente ser diagnosticados com alfa-sinucleinopatias (90% dos casos de iRBD), como atrofia de múltiplos sistemas, demência dos corpos de Lewy ou doença de Parkinson; estando o maior o risco de fenoc conversão presente nessa última afecção (50% dos casos de iRBD).^(32,39,40,41) No entanto, os estudos analisados nesta revisão sistemática não tiveram como objetivos a análise da frequência de associação ou a relação temporal de surgimento do RBD com posterior desenvolvimento da Doença de Parkinson, uma vez que essa associação já é consideravelmente reconhecida pela sociedade científica.

Nesse contexto, um artigo da Academia Brasileira de Neurologia de 2018, demonstrou que o RBD é o sintoma pré-motor de maior correlação com o desenvolvimento de DP, estando sua ocorrência associada com a incidência de sintomas motores e não motores mais graves que o usual.⁽⁴²⁾ A esse respeito, um estudo realizado com 125 indivíduos, recrutados do *Center of Parkinsonism and Movement Disorders*, descreveu o RBD como um possível preditor de declínio cognitivo, particularmente nos domínios da atenção e da memória, conforme verificado em teste neuropsicológicos - como Mini Mental State Examination (MMSE) e Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - realizados em estudos outros, em que pacientes PD-RBD apresentaram desempenho menor quando comparados com os DP sem RBD (DP-nRBD)^(31,33,38). Ainda no que tange à cognição, um estudo de caso-controle e um de coorte encontraram associações altamente prováveis entre a presença de RBD na DP e um desempenho insatisfatório em testes que avaliam déficits na atenção e nas funções executivas, atrasos na memória verbal e nas habilidades visoespaciais, sendo esses dois últimos declínios sintomas mais graves do distúrbio.^(31,35)

Em consonância com o previamente exposto, uma coorte realizada com 776 pacientes retirados do *Parkinson's Environment and Genes Study* exibiu dados de que o

provável RBD (pRBD) - quando não há estudo polissonográfico - acelera o declínio cognitivo e aumenta o risco de demência em pacientes PD-pRBD.^(37,38) Ademais, é interessante destacar que a maioria dos estudos apresentados neste artigo demonstram que o achado de Comprometimento Cognitivo Leve (MCI) é significativamente mais frequente em pacientes DP-RBD do que nos DP-nRBD^(31,35), o que sugere que o RBD contribui para a atrofia disseminada de regiões subcorticais e corticais nas alfa-sinucleinopatias.^(32,37) Ainda sobre o MCI, um caso-controle chinês do ano de 2016 trouxe uma frequência duas vezes maior desse comprometimento nos indivíduos PD-RBD⁽³¹⁾, enquanto uma coorte canadense de 2017, feita com uma amostra de 162 indivíduos, mostrou que essa frequência é quase três vezes maior em pacientes DP-RBD em comparação com pacientes DP-nRBD.⁽³⁵⁾

No que diz respeito à morfofisiologia, ambos os subgrupos de DP (DP-RBD e DP-nRBD) apresentam afinamento cortical, volume reduzido e contração de forma nas estruturas corticais e subcorticais.⁽³⁷⁾ Entretanto, tanto caso-controles quanto de coorte evidenciam que a presença da RBD em paciente com PD está associada à atrofia mais disseminada em regiões corticais bilaterais e subcorticais, enquanto nos pacientes PD-nRBD esse afinamento cortical se apresenta mais restrito bilateralmente. Essa perda proeminente de volume no tegumento pontomesencefálico tem provável contribuição para as alterações regulatórias dos estados de sono-vigília e da atividade motora subjacente ao RBD.^(32,37)

A respeito das manifestações motoras da Doença de Parkinson, um estudo de caso-controle publicado em 2016 afirma que os pacientes com PD-RBD e PD-nRBD apresentam sintomas motores equivalentes, ainda que, nesse mesmo artigo, seja descrito que os indivíduos com PD-RBD exprimem uma forma dominante rígida acinética da DP.⁽³¹⁾ Em concordância com o último ponto levantado, um estudo de coorte de 2017 discorreu sobre a hipótese do PD associado a Síndrome Rígida Acinética (ARS) ser mais frequente no grupo PD-RBD do que no PD-nRBD⁽³⁶⁾. Comparativamente, uma coorte de 2019 mostrou que pacientes PD-RBD apresentavam menos tremores e, embora o RBD não seja um indicador de piores sintomas motores no início da doença, os pacientes PD-RBD evidenciaram pontuações gerais de UPDRS-III mais baixas do que pacientes PD-nRBD, além de uma tendência à progressão mais rápida dos sintomas motores (1,9 pontos/ano em UPDRS-III).⁽³⁸⁾

Alguns estudos empregados nesta revisão sistemática abordaram outros pontos igualmente importantes no que concerne a investigação do RBD como um marcador de

pior prognóstico na DP, dentro dos sintomas não motores mais graves. Nesse âmbito, pacientes com PD-RBD apresentaram mais depressão, disfunção olfatória e pior sonolência diurna, inclusive tendo pior desempenho em testes para esse quesito, como a Escala de Sonolência de Epworth (ESS)^(31,33). Além disso, o grupo de PD-RBD apresentou um tempo de tratamento com Levodopa e outros agonistas dopaminérgicos (DAs) mais longo do que aquele dos pacientes sem RBD.⁽³⁶⁾

Uma coorte objetivou analisar a associação entre PD-RBD e Distúrbio do Controle dos Impulsos (CDI), tendo como base a hipótese desses pacientes terem alterações mais graves da via mesocorticolímbica. Ao final do estudo, foi observada uma associação significativa ($p = 0.001$), sugerindo o RBD como um fator de risco para o desenvolvimento de CDI em pacientes com DP. Algumas justificativas apresentadas e já documentadas para essa associação foram: a relação entre o maior consumo de DAs e os CDIs, a associação entre as áreas límbicas envolvidas no controle do impulso e aquelas envolvidas no sono REM - incluindo o núcleo pedunculopontino - ademais do conteúdo emocional desagradável e angustiante dos sonhos, o que sugere o envolvimento do sistema límbico.⁽³⁶⁾ Todavia, o respaldo na literatura para a associação apresentada torna-se questionável, visto que, apenas esse estudo de coorte avaliou esse achado de mal-prognóstico.

Esta revisão sistemática traz como limitações o fato da maioria dos estudos selecionados apresentarem amostra reduzida, além de alguns não contarem com a PSG como método diagnóstico padrão da RBD. Ambos os fatores diminuem a capacidade do estudo de apresentar resultados que representem de forma adequada o contexto geral. Não obstante, diante do cenário atual, onde o rastreamento e o diagnóstico da Doença de Parkinson são feitos com achados clínicos que refletem um comprometimento já muito avançado das funções dopaminérgicas, torna-se relevante o desenvolvimento de estudos adicionais sobre essa temática. Nesse sentido, a relevância da associação dessa alfa-sinucleinopatia com o RBD se dá pelos possíveis benefícios prognósticos que uma triagem mais minuciosa e um acompanhamento mais atento poderiam trazer os pacientes com DP e seus familiares.

CONCLUSÃO

O presente estudo aponta que o RBD é um importante marcador de mal prognóstico no que tange às funções cognitivas de pacientes com DP, principalmente na atenção, memória, habilidades visuoespaciais e funções executivas, além de ter

potencial considerável para ser fator de risco para os distúrbios do humor, como a depressão, por exemplo. Ainda sobre a cognição, a alteração mais frequente encontrada em paciente DP-RBD é o MCI, e esse achado pode aumentar de duas a três vezes as chances de acelerado declínio cognitivo e demência. Por outro lado, ainda não há um consenso a respeito dos pacientes DP-RBD desenvolverem CDI ou apresentarem formas motoras mais graves dessa alfa-sinucleinopatia. Não obstante, este estudo conclui que já há um consenso na literatura a respeito da frequência do aparecimento do RBD precedendo a DP e a relação temporal entre esses dois achados. Assim, se revela essencial a elaboração de estudos mais robustos, com o objetivo de avaliar melhor a relação entre a presença do RBD e o prognóstico clínico da DP, a fim de permitir uma melhora na qualidade de vida tanto dos pacientes quanto de seus cuidadores.

REFERÊNCIAS

1. Souza CF, Almeida HC, Souza JM, Costa PH, Silveira YS, Bezerra JC. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura. *Revista Neurociências* [Internet]. 2011; 19:718-723. Available from: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8330>
2. Pereira D, Garrett C. Risk factors for Parkinson disease: an epidemiologic study. *Acta Medica Portuguesa* [Internet]. 2010; 23(1):15-24. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/599>
3. Santos VL. Perfil Epidemiológico da Doença de Parkinson no Brasil [Trabalho de conclusão de curso on the Internet]. Brasília: Centro Universitário de Brasília; 2015. 21 p. Available from: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/6857> Bacharelado em Biomedicina.
4. Rosso ALZ, Nicaretta DH, Mattos JD. Correlações anatomoclínicas na doença de parkinson. *Revista Brasileira de Neurologia* [Internet]. 2008;44(4):41-47. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2008/v44n4/a41-47.pdf>
5. Teive HA. Etiopatogenia da doença de Parkinson. *Revista Neurociências* [Internet]. 2005;13(4):201-2014. DOI <https://doi.org/10.34024/rnc.2005.v13.8794>. Available from: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8794>
6. Jin H, Zhang JR, Shen Y, Liu CF. Clinical Significance of REM Sleep Behavior Disorders and Other Non-motor Symptoms of Parkinsonism. *Neurosci Bull.* 2017 Oct;33(5):576-584. doi: 10.1007/s12264-017-0164-8. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28770440; PMCID: PMC5636735.
7. Mahowald MW, Schenck CH. The REM sleep behavior disorder odyssey. *Sleep Med Rev.* 2009 Dec;13(6):381-4. doi: 10.1016/j.smrv.2009.02.002. Epub 2009 Apr 25. PMID: 19394252.

8. Schwab RJ. Parassonias [Internet]. 2018. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbiosneuro%C3%B3gicos/transtornos-de-sono-e-vig%C3%ADlia/parassonias>
9. Tekriwal A, Kern DS, Tsai J, Ince NF, Wu J, Thompson JA et al. Transtorno de comportamento do sono REM: insights prodrômicos e mecânicos para a doença de Parkinson. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2017;88(5):445-451. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/88/5/445.short>
10. Marek K, Innis R, Dyck CV, Fussell B, Early M, Eberly S. β -CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* [Internet]. 2001;57(11):2089-2094. Available from: <https://n.neurology.org/content/57/11/2089.full>
11. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain A Journal of Neurology* [Internet]. 1991;114(5):2283-2301. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-abstract/114/5/2283/399854>
12. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemáticas e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognósticos [bibliography on the Internet]. 1.0. 1st ed. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2014. 134p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/diretrizes_metodologias_estudos_observacionais.pdf
13. Arfken CL, Lach HW, Birge SJ, Miller JP. The prevalence and correlates of fear of falling in elderly persons living in the community. *American journal of public health*. 1994;84(4):565-570.
14. Bento T. Revisões sistemáticas em desporto e saúde: Orientações para o planeamento, elaboração, redação e avaliação. *Motri*. [Internet]. 2014 [citado 2020 Dez 15]; 10(2): 107-123. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-107X2014000200012&lng=pt. [http://dx.doi.org/10.6063/motricidade.10\(2\).3699](http://dx.doi.org/10.6063/motricidade.10(2).3699).
15. St Louis EK, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. *Mayo Clin Proc*. 2017 Nov;92(11):1723-1736. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.007. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29101940; PMCID: PMC6095693.
16. Reichmann H. Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neurosci Bull*. 2017 Oct;33(5):526-534. doi: 10.1007/s12264-017-0159-5. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28776303; PMCID: PMC5636732.
17. Mantovani S, Smith SS, Gordon R, O'Sullivan JD. An overview of sleep and circadian dysfunction in Parkinson's disease. *J Sleep Res*. 2018 Jun;27(3):e12673. doi: 10.1111/jsr.12673. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29493044.

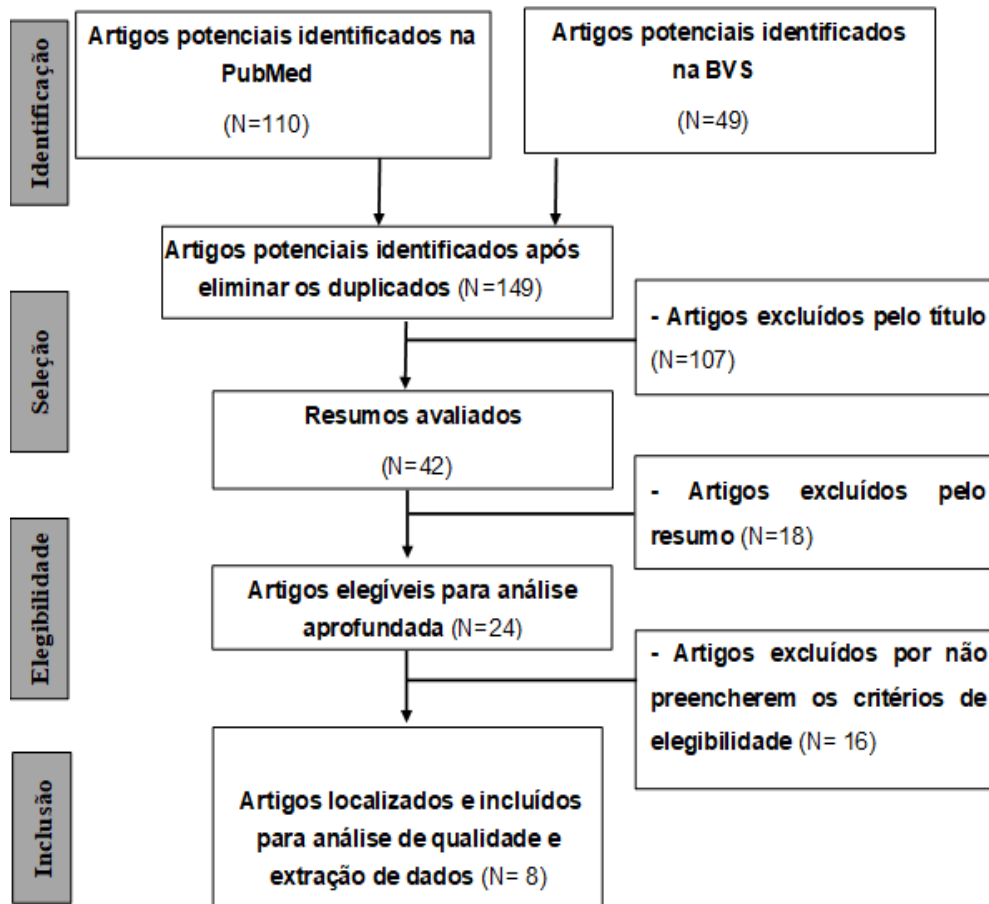
18. Zhu RL, Xie CJ, Hu PP, Wang K. Clinical variations in Parkinson's disease patients with or without REM sleep behaviour disorder: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 Jan 16;7:40779. doi: 10.1038/srep40779. PMID: 28091622; PMCID: PMC5238497.
19. Zhang J, Xu CY, Liu J. Meta-analysis on the prevalence of REM sleep behavior disorder symptoms in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2017 Feb 4;17(1):23. doi: 10.1186/s12883-017-0795-4. PMID: 28160778; PMCID: PMC5292147.
20. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain.* 2019 Mar 1;142(3):744-759. doi: 10.1093/brain/awz030. PMID: 30789229; PMCID: PMC6391615.
21. Barone DA, Henschcliff C. Rapid eye movement sleep behavior disorder and the link to alpha-synucleinopathies. *Clin Neurophysiol.* 2018 Aug;129(8):1551-1564. doi: 10.1016/j.clinph.2018.05.003. Epub 2018 May 29. PMID: 29883833; PMCID: PMC6495539.
22. Barber T.R., Lawton M, Rolinski M, Evetts S, Baig F, Ruffmann C, et al. Prodromal Parkinsonism and Neurodegenerative Risk Stratification in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep.* 2017 Aug 1;40(8):zxx071. doi: 10.1093/sleep/zxx071. PMID: 28472425; PMCID: PMC5806544.
23. De Pablo-Fernández E, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2019 Apr 1;76(4):470-479. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4377. PMID: 30640364; PMCID: PMC6459129.
24. Barber T. R., Muhammed K., Drew D., Lawton M., Crabbe M., Rolinski M., et al. Apathy in rapid eye movement sleep behaviour disorder is common and under-recognized. *European journal of neurology*, Volume 25, Issue 3 March 2018, Pages 469-e32, <https://doi.org/10.1111/ene.13515>
25. Baig F, Kelly MJ, Lawton MA, Ruffmann C, Rolinski M, Klein JC, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease and RBD: A longitudinal study of severity. *Neurology.* 2019 Aug 13;93(7):e675-e687. doi: 10.1212/WNL.0000000000007942. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31311842; PMCID: PMC6715510.
26. Bjørnarå KA, Pihlstrøm L, Dietrichs E, Toft M. Risk variants of the α -synuclein locus and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a genetic association study. *BMC Neurol.* 2018 Feb 21;18(1):20. doi: 10.1186/s12883-018-1023-6. PMID: 29466944; PMCID: PMC5822630.
27. Doppler K, Jentschke HM, Schulmeyer L, Vadasz D, Janzen A, Luster M, et al. Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2017 Apr;133(4):535-545. doi: 10.1007/s00401-017-1684-z. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28180961; PMCID: PMC5348554.

28. Michael Sommerauer, Tatyana D Fedorova, Allan K Hansen, Karoline Knudsen, Marit Otto, Jesper Jeppesen, et al. Evaluation of the noradrenergic system in Parkinson's disease: an 11C-MeNER PET and neuromelanin MRI study, *Brain*, Volume 141, Issue 2, February 2018, Pages 496–504, <https://doi.org/10.1093/brain/awx348>
29. Sixel-Döring F, Zimmermann J, Wegener A, Mollenhauer B, Trenkwalder C. The Evolution of REM Sleep Behavior Disorder in Early Parkinson Disease. *Sleep*. 2016 Sep 1;39(9):1737-42. doi: 10.5665/sleep.6102. PMID: 27306265; PMCID: PMC4989262.
30. Meles SK, Renken RJ, Janzen A, Vadasz D, Pagani M, Arnaldi D et al. The Metabolic Pattern of Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder Reflects Early-Stage Parkinson Disease. *J Nucl Med*. 2018 Sep;59(9):1437-1444. doi: 10.2967/jnumed.117.202242. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29476004.
31. Zhang JR, Chen J, Yang ZJ, Zhang HJ, Fu YT, Shen Y, et al. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Symptoms Correlate with Domains of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Feb 20;129(4):379-85. doi: 10.4103/0366-6999.176077. PMID: 26879009; PMCID: PMC4800836.
32. Boucetta S, Salimi A, Dadar M, Jones BE, Collins DL, Dang-Vu TT. Structural Brain Alterations Associated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease. *Sci Rep*. 2016 Jun 1;6:26782. doi: 10.1038/srep26782. PMID: 27245317; PMCID: PMC4887790.
33. Huang JY, Zhang JR, Shen Y, Zhang HJ, Cao YL, Mao CJ et al. Effect of Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder on Obstructive Sleep Apnea Severity and Cognition of Parkinson's Disease Patients. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Apr 20;131(8):899-906. doi: 10.4103/0366-6999.229888. PMID: 29664048; PMCID: PMC5912054.
34. Chahine LM, Xie SX, Simuni T, Tran B, Postuma R, Amara A et al. Longitudinal changes in cognition in early Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jun;27:102-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.006. Epub 2016 Mar 12. PMID: 27010070; PMCID: PMC5031362.
35. Jozwiak N, Postuma RB, Montplaisir J, Latreille V, Panisset M, Chouinard S et al. Distúrbio de comportamento do sono REM e prejuízo cognitivo na doença de Parkinson. *Dormir*. 1 de agosto de 2017; 40 (8): zsx101. doi: 10.1093 / sleep / zsx101. PMID: 28645156; PMCID: PMC5806543.
36. Bellosta Diago E, Lopez Del Val LJ, Santos Lasaosa S, López Garcia E, Vilorio Alebesque A. Association between REM sleep behaviour disorder and impulse control disorder in patients with Parkinson's disease. *Neurologia*. 2017 Oct;32(8):494-499. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2016.02.008. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27087472.

37. Rahayel S, Gaubert M, Postuma RB, Montplaisir J, Carrier J, Monchi O, Rémillard-Pelchat D, Bourgouin PA, Panisset M, Chouinard S, Joubert S, Gagnon JF. Brain atrophy in Parkinson's disease with polysomnography-confirmed REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2019 Jun 11;42(6):zsz062. doi: 10.1093/sleep/zsz062. PMID: 30854555; PMCID: PMC6559168.
38. Duarte Folle A, Paul KC, Bronstein JM, Keener AM, Ritz B. Clinical progression in Parkinson's disease with features of REM sleep behavior disorder: A population-based longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 May;62:105-111. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.01.018. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30833231; PMCID: PMC6589360.
39. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296-300. doi: 10.1212/01.Wnl.0000340980.19702.6e.
40. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: An observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:443-53. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70056-5.
41. Reichmann H. Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neurosci Bull*. Outubro de 2017; 33 (5): 526-534. doi: 10.1007 / s12264-017-0159-5. Epub 3 de agosto de 2017. PMID: 28776303; PMCID: PMC5636732.
42. Brandão PRP, Grippe TC. Impacto dos sintomas não motores e qualidade de vida na doença de Parkinson. *Academia Brasileira de Neurologia [Internet]*. 2018; DOI 10.13140/RG.2.2.31986.86726. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/325443208>

APÊNDICE A – Fluxograma de seleção baseado nas diretrizes do PRISMA

Figura 1 - Fluxograma da seleção de evidências baseado nas diretrizes do PRISMA



APÊNDICE B – Tabulação dos estudos selecionados para revisão sistemática

Quadro 1 - Características dos estudos selecionados para Revisão Sistemática

Autor e Ano	Tipo de estudo	População	Idade	Avaliação de DP e Tempo de diagnóstico	Casos de DP	Nº de DP+RBD	Nº de Controles	Avaliação do RBD	Diagnóstico de RBD	Desfecho	DBS
Jin-Ru Zhang et al.; 2016 ³¹	Caso-control e	Center of Parkinsonism and Movement Disorders	40-80 anos	Critérios da United Kingdom PD Society 2 – 6 anos	74	32	15 iRBD e 36 CS	MSQ RBDSQ	Definitivo	O diagnóstico de MCI foi mais frequente em pacientes com PD-RBD (63%) do que com PD-nRBD (33%)	16
Soufiane Boucetta et al.; 2016 ³²	Caso-control e	Parkinson's Progression Markers Initiative	50-70 anos	UPDRS 2 meses – 1 ano	69	69	240 DP-nRBD e 138 CS	RBDSQ	Provável	Pacientes DP-pRBD está relacionada com manifestações motoras e alterações cognitivas mais pronunciadas do que em pacientes DP-nRBD.	14
Huang JY et al.; 2018 ³³	Caso-control e	Department of Neurology at the Second Affiliated	54,7-73,3 anos	Critérios da United Kingdom PD Society	174	92	82 PD+OSA	PSG + ICSD-3	Definitivo	RBD aliviou a gravidade da OSA, mas, RBD e OSA juntos	19

		Hospital of Soochow University		1 ano – 5 anos							exacerbam o comprometimento cognitivo da DP.	
L.M. Chahin et al.; 2016 ³⁴	Coorte	Parkinson's Progression Markers Initiative	50-70 anos	UPDRS 2 meses – 1 ano	423	108	315 PD-nRBD 196 CS	RBDSQ	Provável	O possível RBD é comum no início da DP e prediz declínio cognitivo futuro, particularmente nos domínios da atenção e da memória	16	
Jozwiak et al. 2017 ³⁵	Coorte	Department of Neurology of the Montreal General Hospital and the Unité des troubles du mouvement André-Barbeau of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal.	53-73	UPDRS 1,6 anos – 10,6 anos	93	53	69 CS 40 PD nRBD	PSG	Definitivo	O diagnóstico de MCI foi mais frequente em pacientes com PD-RBD (66%) do que com PD-nRBD (23%), p < 0,001	17	

Bellosta Diago E et al. 2017 ³⁶	Coorte	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	61,1 – 76,6	Clínico 2,75 anos – 9,22 anos	73	26	47 PD nRBD	RBD-1Q	Provável	Associação significativa entre pRBD e ICDRB (p = 0,001). Cerca de 84,6% dos pacientes com pRBD.	17
Rahayel et al. 2019 ³⁷	Coorte	Department of Neurology of the Montreal General Hospital and the Unité des troubles du mouvement André-Barbeau of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal.	54,2-74,3	UPDRS 1 ano – 6,8 anos	30	15	41 CS 15 PD nRBD	PSG	Definitivo	Pessoas com PD+RBD mostraram maior afinamento cortical em relação as com PD e os CS. Pacientes com PD+RBD apresentaram pior desempenho cognitivo e maior frequência de MCI. RBD está entre os mais fortes preditores de demência em PD.	19
Duarte Folle, A et al.; 2019 ³⁸	Coorte	Parkinson's Environment and Genes Study	60,3-80,5	UPDRS + MMSE 5 meses - 6,6 anos	776	161	616 PD nRBD	Perguntas sobre sono	Provável	As características de pRBD são um marco clínico para declínio cognitivo mais	18

										<p>rápido e possivelmente também progressão motora em pacientes com DP. Pacientes com pRBD progrediram mais rapidamente para UPDRS-III ≥ 35 e 2x mais rápido para uma pontuação MMSE ≤ 24</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

Legenda: DP – Doença de Parkinson; RBD – Distúrbio Comportamental do Sono REM; iRBD – RBD idiopático; nRBD – sem RBD; DP + RBD – DP com RBD; CS - Controles Saudáveis; MQS – Mayo Sleep Questionnaire; RBDSQ – RBD Screening Questionnaire; pRBD - Provável RBD; UPDRS – Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; RBD-1Q – REM sleep behaviour disorder-single-question screen; PSG – Polissonografia; ICSD-3 – International Classification of Sleep Disorders – Third Edition; OSA – Apneia Obstrutiva do Sono; ICDRB – Comportamentos relacionados ao distúrbio do controle dos impulsos; MMSE – Mini Mental State Examination; MCI – Comprometimento cognitivo leve; DBS – Escala Downs & Black adaptada

APÊNDICE C – Pontuação da Escala Downs & Black adaptada

Quadro 2 - Pontuação da Escada Downs & Black adaptada

Item	Nome do artigo								
	A1 (Jin-Ru Zhang et al.; 2016)	A2 (L.M. Chahin et al.; 2016)	A3 (Soufiane Boucetta et al.; 2016)	A4 (Jozwiak et al.; 2017)	A5 (Rahayel et al.; 2019)	A6 (Bellosta Diago E et al.; 2017)	A7 (Huang JY et. al.; 2018)	A8 (Duarte Folle A et. al.; 2019)	A9 (Huang Z et al. 2020)
1	1	1	1	1	1	1	1	0	
2	1	1	1	1	1	1	1	1	
3	1	1	1	1	1	1	1	1	
4	1	1	1	1	1	1	1	0	
5	1	0	0	0	1	0	2	1	
6	1	1	1	1	1	1	1	1	
7	1	1	1	1	1	1	1	1	
8	-	-	-	-	-	-	-	-	
9	0	1	0	1	1	1	1	1	
10	1	1	1	1	1	1	1	1	
11	0 ind	0 ind	0 ind	1	1	0 ind	1	1	
12	0 ind	0 ind	0 ind	0 ind	1	0 ind	0	1	
13	-	-	-	-	-	-	-	-	
14	-	-	-	-	-	-	-	-	
15	-	-	-	-	-	-	-	-	
16	1	1	1	0	1	1	0	1	
17	1	1	1	1	1	1	1	1	
18	1	1	1	1	1	1	1	0	
19	-	-	-	-	-	-	-	-	
20	1	1	1	1	1	1	1	1	
21	1	1	1	1	1	1	1	0	
22	1	1	1	1	1	1	1	0	
23	-	-	-	-	-	-	-	-	
24	-	-	-	-	-	-	-	-	
25	1	0 ind	0 ind	1	1	1	1	1	
26	0 ind	1	0 ind	1	0 ind	1	1	1	
27	1	1	1	1	1	1	1	1	
T	16	16	14	17	19	17	19	15	

Legenda: ind – indeterminado; “-” - não se aplica

Fonte: Autoria própria baseada na Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemáticas e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognósticos.