

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Ana Carolina de Sousa Cruz

**AVALIAÇÃO DOS DISTÚRBIOS DE SONO EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE
PARKINSON SUBMETIDOS À POLISSONOGRAFIA**

Belo Horizonte

2023

Ana Carolina de Sousa Cruz

**AVALIAÇÃO DOS DISTÚRBIOS DE SONO EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE
PARKINSON SUBMETIDOS À POLISSONOGRAFIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Neurociências da Universidade
Federal de Minas Gerais como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Neurociências.
Área de concentração: Neurociências Clínicas

Orientadora: Profa. Dra. Paula Luciana Scalzo
(ICB-UFMG)

Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Pedro Vargas
(Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação)

Belo Horizonte

2023

043 Cruz, Ana Carolina de Sousa.

Avaliação dos distúrbios de sono em indivíduos com doença de Parkinson submetidos à polissonografia [manuscrito] / Ana Carolina de Sousa Cruz. – 2023.

87 f.: il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Luciana Scalzo. Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Pedro Vargas.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Doença de Parkinson. 3. Sono. 4. Polissonografia.
I. Scalzo, Paula Luciana. II. Vargas, Antônio Pedro. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA ALUNA

ANA CAROLINA DE SOUSA CRUZ

Realizou-se, no dia 02 de março de 2023, às 14:30 horas, Bloco J2 Sala 222 - ICB, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 255ª defesa de dissertação, intitulada *Avaliação dos Distúrbios de Sono em Indivíduos com Doença de Parkinson submetidos à Polissonografia*, apresentada por ANA CAROLINA

DE SOUSA CRUZ, número de registro 2020715540, graduada no curso de ENFERMAGEM, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Paula Luciana Scalzo - Orientadora (UFMG), Prof. Antônio Pedro Vargas (HOSPITAL SARAH), Prof. Hani Camille Yehia (UFMG), Prof. Cleiton Lopes Aguiar (UFMG), Prof. Victor Rodrigues Santos (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação: Aprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 02 de março de 2023.

Carlos Magno Machado Dias - Secretário

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Profa. Paula Luciana Scalzo (Doutora)

Dr. Antônio Pedro Vargas (Doutor)

Prof. Hani Camille Yehia (Doutor)

Prof. Cleiton Lopes Aguiar (Doutor)

Prof. Victor Rodrigues Santos (Doutor)



Documento assinado eletronicamente por **Hani Camille Yehia, Professor do Magistério Superior**, em 03/03/2023, às 07:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paula Luciana Scalzo, Professora do Magistério Superior**, em 06/03/2023, às 11:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aline Silva de Miranda, Servidor(a)**, em 11/03/2023, às 11:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Victor Rodrigues Santos, Professor do Magistério Superior**, em 20/03/2023, às 09:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cleiton Lopes Aguiar, Professor do Magistério Superior**, em 22/03/2023, às 09:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2111095** e o código CRC **49E3EF17**.

Referência: Processo nº 23072.210627/2023-23 SEI nº 2111095



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

Avaliação dos Distúrbios de Sono em Indivíduos com Doença de Parkinson submetidos à Polissonografia

ANA CAROLINA DE SOUSA CRUZ

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS.

Prof. Antônio Pedro Vargas
HOSPITAL SARAH

Prof. Hani Camille Yehia
UFMG

Prof. Cleiton Lopes Aguiar
UFMG

Prof. Victor Rodrigues Santos
UFMG

Profa. Paula Luciana Scalzo - Orientadora
UFMG

Belo Horizonte, 01 de março de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Hani Camille Yehia, Professor do Magistério Superior**, em 03/03/2023, às 07:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paula Luciana Scalzo, Professora do Magistério Superior**, em 06/03/2023, às 11:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aline Silva de Miranda, Servidor(a)**, em 11/03/2023, às 11:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cleiton Lopes Aguiar, Professor do Magistério Superior**, em 22/03/2023, às 09:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2111144** e o código CRC **43599115**.

Referência: Processo nº 23072.210627/2023-23 SEI nº 2111144

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento à **DEUS**, por me guiar, me iluminar e me sustentar na busca desse sonho,

Ao meu filho Benício, que em todos os momentos de nossa convivência me proporciona vivenciar o amor,

Aos meus pais, Marieta e Ivan, por me apoiarem de forma incondicional as minhas escolhas apesar da distância,

Aos meus irmãos, Fred e Tereza e ao meu filho/sobrinho Gabriel, por entenderem minhas ausências,

Ao Daniel, meu companheiro de vida, por me encorajar em todos os momentos dessa caminhada,

A minha orientadora e professora Dra. Paula Scalzo, na generosidade de suas ações soube conduzir me para um aprendizado pessoal e profissional engrandecedor no qual não há palavras que expressam minha GRATIDÃO.

Ao meu co-orientador Dr. Antonio Pedro, seu incentivo e seus ensinamentos tornaram a caminhada mais prazerosa,

Aos companheiros do grupo de estudo, em especial a Dra. Patricia e a Ana, gratidão por estarem sempre disponíveis a me ajudar,

A todos os colaboradores da Rede Sarah, em especial as minhas colegas de Biblioteca. Vocês me proporcionam a alegria de exercer minha profissão e incentivam a busca de novos caminhos,

E por último, e em especial, **aos pacientes**, gratidão por tamanho aprendizado humano e científico.

RESUMO

Introdução: Os distúrbios do sono são sintomas prevalentes na doença de Parkinson (DP) e são preditores de incapacidade e piora da qualidade de vida. Portanto, estudos que visam o entendimento das variações fisiológicas da arquitetura do sono na DP, bem como a identificação dos distúrbios mais prevalentes e suas características, podem nortear a tomada de decisão clínica e melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

Objetivos: Descrever as variações fisiológicas do sono e investigar os distúrbios de sono mais prevalentes em indivíduos com DP submetidos a polissonografia (PSG).

Materiais e métodos: Trata-se de um estudo transversal, descritivo e exploratório, desenvolvido a partir da análise de dados de prontuários eletrônicos de indivíduos atendidos na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação no período de 2015 a 2021. Foram selecionados prontuários de indivíduos com e sem diagnóstico de DP, com queixas clínicas de alteração do sono e submetidos à PSG. Foram excluídos prontuários de indivíduos com outras doenças neurológicas, psiquiátricas e submetidos à cirurgia de estimulação cerebral profunda. Para a análise estatística, foi utilizado o programa SPSS.

Resultados: Foram analisados os prontuários de 313 indivíduos com DP (187 homens, $64 \pm 9,7$ anos) e 56 indivíduos sem a doença (25 homens, $51 \pm 9,5$ anos). Houve diminuição na eficácia do sono, tempo total de sono, porcentagem nos estágios N3 e REM, índice de microdespertares e microdespertares relacionados à respiração, além do índice médio de saturação de O₂ nos indivíduos com DP. Por sua vez, o tempo de vigília após o sono, porcentagem no estágio N2 e índice de despertares foram maiores. No grupo DP, a apneia obstrutiva do sono (AOS) foi o distúrbio mais prevalente (77,9%), seguido pelo transtorno comportamental do sono REM (TCSR) (26,8%) e movimentos periódicos dos membros (MPM) (17,6%). Houve correlação entre o tempo de doença e a porcentagem no estágio N3, estágio REM com Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS III) e Escala modificada de Hoehn e Yahr. Ao considerar indivíduos com DP, com e sem AOS, aqueles apresentaram mais alterações nos parâmetros do sono: maiores índices de apneia e hipopneia (AIH), AIH em NREM, AIH em REM, índice de microdespertar relacionado à respiração, índice de microdespertar relacionado a movimento de membros, maior tempo de saturação de oxigênio menor 90% e menores valores de saturação mínima de oxigênio, mesmo apresentando menor gravidade da doença.

Conclusão: Os indivíduos com DP apresentam muitas alterações fisiológicas do sono, sendo maior a prevalência de distúrbios quando comparados ao grupo controle. A AOS foi o distúrbio mais comum no grupo DP. A porcentagem no estágio N3 foi associada ao tempo de doença, o estágio REM foi associado a UPDRS III e HY. A avaliação do sono, principalmente a partir da PSG que é considerada o padrão ouro, deve ser incentivada no acompanhamento clínico desses indivíduos. Dessa forma, a identificação de alterações fisiológicas na arquitetura do sono dessa população pode nortear a conduta terapêutica, minimizando as possíveis complicações que podem surgir com a evolução da doença.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, sono, polissonografia.

ABSTRACT

Introduction: Sleep disorders are prevalent symptoms in Parkinson's disease (PD) and are predictors of disability and worsening quality of life. Therefore, studies aimed at understanding the physiological variations of sleep architecture in PD, as well as identifying the most prevalent disorders and their characteristics, can guide clinical decision-making and improve the quality of life of these individuals.

Objectives: To describe the physiological variations of sleep and to investigate the most prevalent sleep disorders in individuals with PD undergoing polysomnography (PSG).

Materials and methods: This is a cross-sectional, descriptive and exploratory study, developed from the analysis of data from electronic medical records of individuals treated at The Sarah Network Rehabilitation Hospitals from 2015 to 2021. They were selected from patients with and without a diagnosis of PD with clinical complaints of sleep disorders and undergoing PSG. Medical records of individuals with other neurological and psychiatric diseases and those undergoing deep brain stimulation surgery were excluded. For statistical analysis, the SPSS program was used.

Results: The medical records of 313 individuals with PD (187 men, 64±9.7 years) and 56 individuals without the disease (25 men, 51 ± 9.5 years) were analyzed. There was a decrease in sleep efficiency, total sleep time, percentage in stages N3 and REM, index of microarousals and microarousals related to breathing, in addition to the average index of O2 saturation in individuals with PD. In turn, the wake time after sleep, percentage in stage N2 and awakening index were higher. In the PD group, obstructive sleep apnea (OSA) was the most prevalent disorder (77.9%), followed by REM sleep behavior disorder (RBD) (26.8%) and periodic limb movements (PLM) (17.6%). There was a correlation between disease duration and percentage in stage N3;REM stage and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III) and Modified Hoehn and Yahr Scale (HY). When considering individuals with PD, with and without OSA, those presented more changes in sleep parameters: higher apnea and hypopnea indexes (AHI), AHI in NREM, AHI in REM, micro-arousal index related to breathing, micro-arousal index related to limb movement, longer oxygen saturation time less than 90% and lower minimum oxygen saturation values, even with less disease severity.

Conclusion: Individuals with PD have many physiological changes in sleep, with a higher prevalence of disorders when compared to the control group. OSA was the most common disorder in the PD group. The percentage in stage N3 was associated with disease duration, the REM stage was associated with UPDRS and HY. Sleep assessment, mainly based on PSG, which is considered the gold standard, should be encouraged in the clinical follow-up of these individuals. Therefore, the identification of physiological alterations in the sleep architecture of this population can guide the therapeutic approach, minimizing the possible complications that may arise with the evolution of the disease.

Keywords: Parkinson's disease, sleep, polysomnography

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Hipnograma do sono ilustrando um ciclo de sono fisiológico.....	11..
Figura 2 - Áreas do sistema nervoso e circuitos reguladores envolvidos com o ciclo vigília-sono.....	12
Figura 3 .- Conexões neurais entre os olhos e a glândula pineal, em um único pinealócito.....	13
Figura 4 .- Áreas do sistema nervoso e circuitos reguladores envolvidos com o ciclo vigília-sono.....	16
Figura 5 - Exemplificação de um registro polissonográfico no estágio de vigília no período de 30 segundos.....	25
Figura 6 - Fluxograma de recrutamento de prontuários de indivíduos submetidos à polissonografia na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação (Unidades de Belo Horizonte, BH e Brasília, BSB).....	35
Figura 7 - Eficiência do sono em porcentagem no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p<0,001$).....	40
Figura 8 - Frequência de indivíduos com e sem alteração da eficiência do sono no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p<0,001$).....	40
Figura 9 - Tempo total de sono em minutos no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p<0,001$).....	40
Figura 10 - Tempo acordado após adormecer em minutos (WASO, Wake after sleep onset) no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p<0,001$).....	41
Figura 11 - Índice apneia e hipopneia no sono REM para os grupos com e sem doença de Parkinson (DP) ($p=0,006$).....	41
Figura 12 - Percentual do tempo de sono no estágio N2 no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p<0,001$).....	42
Figura 13 - Percentual do tempo de sono no estágio N3 no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p<0,001$).....	42
Figura 14 - Percentual do tempo de sono no estágio N3 no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p<0,001$).....	43
Figura 15 - Índice de Despertar para os grupos com e sem doença de Parkinson (DP) ($p=0,032$).....	43
Figura 16 - Índice de Microdespertares para os grupos com e sem doença de Parkinson (DP) ($p=0,002$).....	44

Figura 17 - Índice de Microdespertares Relacionados a Eventos Respiratórios para os grupos com e sem doença de Parkinson (DP) ($p=0,048$).....	44
Figura 18 - Saturação média para os grupos com e sem doença de Parkinson (DP) ($p=0,042$).....	45
Figura 19 - Frequência de indivíduos com e sem atonia do sono REM no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p<0,001$).....	48
Figura 20 - Frequência de indivíduos com e sem transtorno comportamental do sono REM no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p<0,001$).....	48
Figura 21 - Frequência de indivíduos com e sem apneia central no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p<0,001$).....	49
Figura 22 - Prevalência dos distúrbios de sono em indivíduos com DP.....	49
Figura 23 - Prevalência dos distúrbios respiratórios do sono nos indivíduos com DP.....	50
Figura 24 - Correlações entre parâmetros da polissonografia e dose diária de Levodopa.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização sociodemográfica da amostra	37
Tabela 2 - Caracterização clínica do grupo com doença de Parkinson	38
Tabela 3 - Parâmetros obtidos a partir da polissonografia para o grupo com e sem doença de Parkinson	39
Tabela 4 - Parâmetros obtidos a partir da polissonografia para os subgrupos com DP comparados aos controles	46
Tabela 5 - Prevalência de distúrbios de sono no grupo com e sem doença de Parkinson	48
Tabela 6 - Correlações entre as condições clínicas nos indivíduos DP e os parâmetros de sono	50
Tabela 7 - Parâmetros obtidos a partir da polissonografia para os subgrupos de indivíduos com doença de Parkinson	51
Tabela 8 - Medidas cognitivas segundo MoCa de indivíduos com DP e parâmetros sono	53

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Efeito dos antidepressivos no ciclo vigília-sono.....	26
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
ATV	Área tegmentar ventral
AVD	Atividade de vida diária
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CIDS-3	Classificação Internacional de Distúrbios do Sono-3
DP	Doença de Parkinson
EEG	Eletroencefalograma
ENMG	Eletroneuromiografia
EOG	Eletro-oculograma
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HY	Escala Modificada de Hoehn e Yahr
IAH	Índice de apneia e hipopneia
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ID	Índice de despertar
IM	Índice de microdespertar
IMC	Índice de massa corporal
IMPM	Índice de movimentos periódicos dos membros inferiores
IMRER	Índice de microdespertar relacionado a eventos respiratórios
IMRMM	Índice de microdespertar relacionado a movimento de membros
ipRGC	Células ganglionares interticiais fotossensíveis da retina
LC	<i>Locus ceruleus</i>
LTD	Núcleo laterodorsal
MOCA	Avaliação Cognitiva de Montreal
MPM	Movimento periódico dos membros
NPV	Núcleo paraventricular
NR	Núcleos da rafe
NREM	Sono não-REM
NTM	Núcleo tuberomamilar
PPD	Núcleo pedunculopontino
PSG	Polissonografia
REM	Sono <i>Rapid Eye Movement</i>
RSA	REM sem atonia
SAR	Sistema ativador reticular
SE	Eficiência do sono
SLD	Região Sublâtero-dorsal
SNC	Sistema Nervoso Central
SNM	Sintomas não motores
SPI	Síndrome das Pernas Inquietas
TCSR	Transtorno comportamental do sono REM
TTS	Tempo total de sono
UPDRS	Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson
WASO	Tempo de vigília após início do sono

SUMÁRIO

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	10
1.1 Introdução	10
1.1.1 Controle do Ciclo Vigília-Sono	11
1.1.2 Vigília.....	14
1.1.3 Sono NREM.....	14
1.1.4 Sono REM.....	15
1.2 Doença de Parkinson	17
1.3 Distúrbios de Sono na Doença de Parkinson	19
1.3.1 Transtorno Comportamental do Sono REM	19
1.3.2 Transtorno de Movimento Relacionados ao Sono	21
1.3.3 Distúrbios Respiratórios Relacionados ao Sono	23
1.4 Polissonografia.....	24
1.5 Fatores que influenciam o ciclo sono-vigília.....	25
2 JUSTIFICATIVA	29
3 OBJETIVO	30
3.1 Objetivo Geral.....	30
3.2 Objetivos Específicos	30
4 MATERIAIS E MÉTODOS	31
4.1 Delineamento do Estudo e Aspectos Éticos	31
4.2 Participantes e Critérios de Elegibilidade.....	31
4.3 Caracterização da amostra	31
4.3.1 Escala Modificada de Hoehn & Yahr	32
4.3.2 Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson.....	32
4.3.3 Escala de Schab England.....	32
4.3.4 Avaliação Cognitiva de Montreal	32
4.3.5 Polissonografia.....	33
4.4 Análise Estatística.....	34
5 RESULTADOS	35
6 DISCUSSÃO	54
7 CONCLUSÃO.....	62
REFERÊNCIAS	63

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

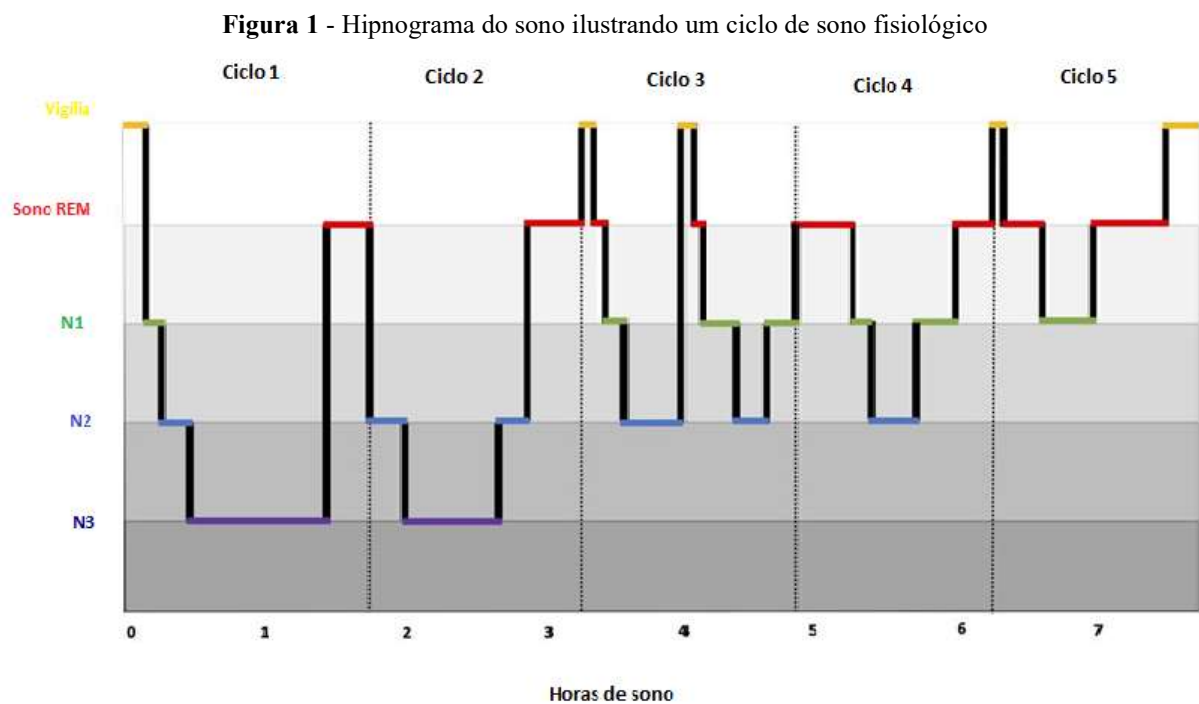
1.1 Introdução

O sono é um estado fisiológico, complexo, reversível no qual ocorre uma perda perceptiva e uma falta de resposta aos estímulos ambientais, podendo estar acompanhado, mas não necessariamente, de repouso do corpo, fechamento ocular e ausência de alteração comportamental (KRYGER et al., 2016). Fisiologicamente, o sono humano é dividido em dois estágios que se alternam: o sono sem movimentos oculares rápidos (NREM, do inglês *non-rapid eye movement*), descoberto em 1937, por Loomis, Harvey e Hobart e o sono com movimentos oculares rápidos (REM, do inglês *rapid eye movement*), descoberto em 1953, por Aserinsky e Kleitman. A duração de cada ciclo (NREM/REM) é de aproximadamente 90 minutos, sendo que o primeiro episódio do sono REM ocorre aproximadamente 80 a 100 minutos após o primeiro episódio do sono NREM. Ambos possuem características particulares que os distinguem entre si e entre o estado de vigília (CARSKADON; DEMENT, 2011).

O sono NREM é subdividido em três estágios – N1, N2 e N3 – e está associado à redução progressiva da atividade fisiológica, pressão sanguínea, frequência cardíaca e temperatura corporal (MOSER et al., 2009). O estágio N1 corresponde à transição entre a vigília e o sono, tem duração de aproximadamente 10 minutos e consiste entre 3 e 8% do tempo total de sono (TTS). Esse estágio pode ser interrompido facilmente por estímulos externos (CARSKADON; DEMENT, 2011; SCOTT, 2021). No estágio N1, ocorrem predominantemente ondas cerebrais entre 4-7Hz (onda teta) e atividade tônica muscular registradas pela eletroneuromiografia (ENMG) de média a elevada intensidade (MOSER et al., 2009). O estágio N2 é caracterizado por um sono mais profundo, com duração de aproximadamente 20 minutos e consiste em 44 a 55% do TTS. Breves oscilações transitórias na faixa de 12 a 14Hz, denominadas fusos do sono (às vezes chamadas de banda “sigma”); ondas de alta tensão, bifásicas com duração superior a 0,5 segundo denominadas complexos K, além de atividade tônica de baixa intensidade ocorrem no estágio N2 (CARSKADON; DEMENT, 2011). Por fim, o estágio N3, também denominado estágio de ondas lentas, sono delta ou sono profundo, tem duração de 30 a 45 minutos e consiste em 10 a 15% do TTS, estando presentes ondas cerebrais de baixa frequência entre 1-4 Hz (onda delta), de grande amplitude e atividade tônica de baixa intensidade (MOSER et al., 2009).

O sono REM é caracterizado pela movimentação horizontal rápida dos olhos e atonia muscular, com duração variada durante as horas de sono, correspondendo a 20-25% do TTS.

Durante o sono o primeiro período REM é curto, podendo durar cerca de 10 minutos e o período final podendo durar 30 a 60 minutos. Nesse estágio, a atividade cerebral é semelhante ao de vigília, por isso, também é denominado sono paradoxal. Há registro de ondas de baixa voltagem, frequência mista e dessincronizada (15-30 Hz <50Mv). Ocorre instabilidade na frequência cardíaca e respiratória além de sonhos vividos, bizarros e detalhados (MOSER et al., 2009; CARSKADON; DEMENT, 2011)

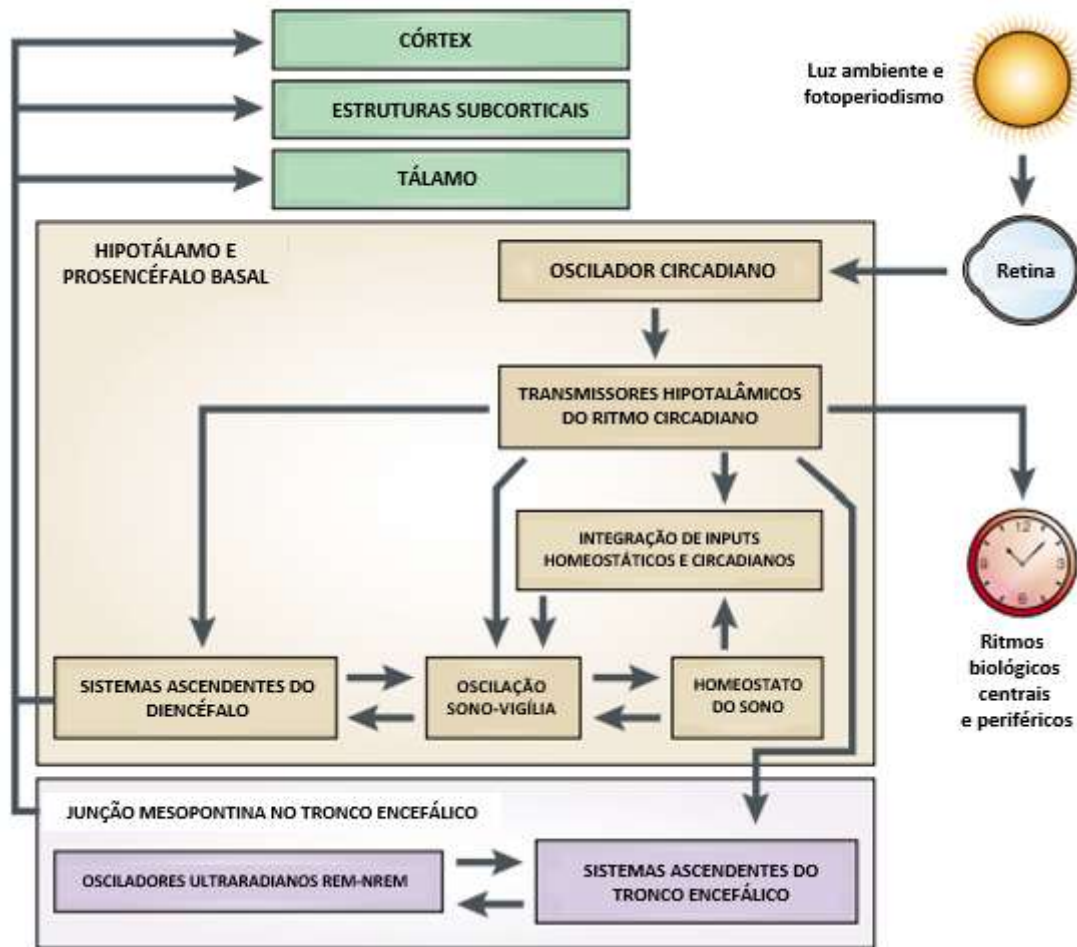


Fonte: adaptada de BAILEY et al., 2021.

1.1.1 Controle do Ciclo Vigília-Sono

O ritmo circadiano (“circa” significa cerca e “dies” significa dia) compreende o mecanismo no qual parâmetros fisiológicos, metabólicos ou mesmo comportamentais se repetem no período de 24 horas (STOKKAN et al., 2001; SANCHEZ et al., 2022). O ciclo vigília-sono é uma das principais funções que fazem parte do ritmo circadiano, cujos mecanismos de controle manifestam-se em todos os níveis de organização biológica, desde a expressão de genes e mecanismos intracelulares, passando por populações neuronais em diferentes áreas do sistema nervoso central (SNC) até o controle de movimento, funções autonômicas, cognitivas e comportamentais (PACE-SCHOTT; HOBSON, 2002; FALUP-PECURARIU et al., 2021).

Figura 2 - Áreas do sistema nervoso e circuitos reguladores envolvidos com o ciclo vigília-sono



Fonte: adaptada de Pace-Schott; Hobson, 2002.

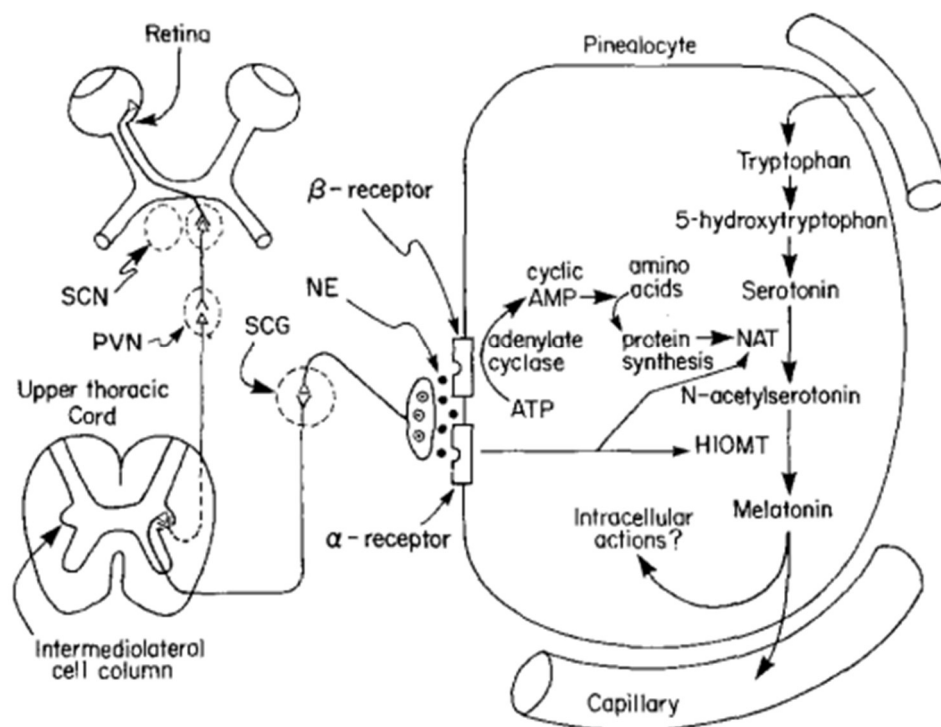
Existem relógios biológicos dentro e fora do SNC, sendo o núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo, o principal marcapasso. Além do NSQ, a glândula pineal do epitélamo também ajuda a sincronizar os ritmos biológicos, conforme a alternância claro-escuro (PACE-SCHOTT; HOBSON, 2002; GOOLEY et al., 2003).

Durante o dia, com a luminosidade, o NSQ recebe informações do trato retino-hipotalâmico a partir das células ganglionares da retina intrinsecamente fotossensíveis (ipRGC, do inglês *intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*) que expressam melanopsina – um fotopigmento (BERSON et al., 2002). Em seguida, o NSQ envia projeções principalmente gabaérgicas para áreas como área pré-óptica, o núcleo paraventricular (NPV) e zona subparaventricular. A zona subparaventricular recebe os sinais do NSQ, retransmitindo para o núcleo dorsomedial do hipotálamo, que por sua vez, envia projeções excitatórias para *locus ceruleus* (LC), área tegmentar ventral (ATV), núcleo rafe (NR) e núcleo tegmental laterodorsal

(LTD) além de neurônios orexígenos e projeções inibitórias para a área pré-óptica (KLEIN et al., 1991, SCAMMELL et al., 2017; ONO et al., 2021; MURE, 2021)

Outro núcleo hipotalâmico modulado pelo NSQ é o NPV. Os neurônios do NPV estimulam os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo simpático localizados na substância cinzenta intermediolateral da medula espinal torácica. Em seguida, ocorre a ativação dos neurônios pós-ganglionares localizados no gânglio cervical superior simpático, onde ocorre liberação de norepinefrina exclusivamente na fase escura da noite, desencadeando a conversão enzimática do triptofano em melatonina nos pinealócitos, unidade funcional da glândula pineal (CHAMPNEY et al., 1984; GASTEL et al., 1998; CIPOLLA-NETO; AMARAL, 2018; REITER et al., 2020; STEELE et al., 2021).

Figure 3.-Conexões neurais entre os olhos e a glândula pineal, em um único pinealócito.



Abreviações: As sinapses ocorrem no nível do supraquiasmático (SNC), os núcleos paraventriculares (PVN), as colunas celulares intermediolaterais e os gânglios cervicais superiores. A noradrenalina (NE) é liberada à noite pelas terminais nervosas simpáticas intrapineais e induzem a conversão de trifosfato de adenosina (ATP) em AMP cíclico, que por sua vez causa ativação da N-acetiltransferase, sendo a enzima de síntese de melatonina a hidroxindole O-metiltransferase (HIOMT). Fonte: adaptada de Reiter R. J, 1993

1.1.2 Vigília

A vigília é ocasionada por diversos sistemas neuroquímicos que são responsáveis pela excitação e dessincronização cortical. Neurônios noradrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos e dopaminérgicos, localizados no LC, NR, núcleo tegmental pedunculopontino (PPD) e ATV, respectivamente, formam o Sistema Ativador Reticular (SAR). Esse sistema tem ação ativadora, projetando fibras diretamente ou indiretamente para o córtex, por meio de projeções para os núcleos talâmicos intralaminares (SCAMMELL et al., 2017; GOMPF; ANACLET, 2020).

Além das fibras que constituem o SAR, outros núcleos também são responsáveis pela vigília. O núcleo tuberomamilar (NTM), que contém neurônios histaminérgicos, excita neurônios no córtex, tálamo e outras regiões promotoras de excitação. Neurônios orexinérgicos localizados no hipotálamo lateral excitam as áreas do SAR, além do tálamo e prosencéfalo basal. O núcleo parabraquial possui neurônios glutamatérgicos que realizam conexões com o prosencéfalo basal. Os PPD e LTD possuem neurônios glutamatérgicos e colinérgicos no qual estão envolvidos no processo de vigília. O prosencéfalo basal possui diferentes neurônios envolvidos na vigília: 1. neurônios colinérgicos realizam projeção para amígdala, hipocampo e ajudam a direcionar a atividade teta, 2. neurônios gabaérgicos agem inibindo os interneurônios corticais inibitórios e 3. neurônios glutamatérgicos agem promovendo excitação cortical e subcortical (SCAMMELL et al., 2017).

1.1.3 Sono NREM

No final da vigília, os neurônios do núcleo pré-óptico ventrolateral inibem os neurônios monoaminérgicos do SAR, o que causa a desativação do córtex. Além disso, o núcleo reticular do tálamo inibe os outros núcleos talâmicos sensoriais que processam estímulos externos (como visuais e auditivos), bloqueando que as informações sejam repassadas para o córtex cerebral. Isso determina o início do estado do sono de ondas lentas ou sono NREM (SCAMMELL et al., 2017; GOMPF; ANACLET, 2020).

Neurônios gabaérgicos do prosencéfalo basal também estão envolvidos nessa fase. Esses neurônios possuem ação inibitória nos neurônios corticais, além de expressarem somatostatina. A somatostatina é responsável por inibir os neurônios do prosencéfalo basal, especificamente os que produzem acetilcolina, parvalbumina/gaba e glutamato (SCAMMELL et al., 2017).

A zona parafacial localizada no tronco encefálico também age nesse estágio através de neurônios gabaérgicos. Essa zona inibe os neurônios glutamatérgicos do núcleo parabraquial, envolvido na vigília (SCAMMELL et al., 2019).

Neurônios corticais produtores de óxido nítrico neural têm sido apontados como reguladores da homeostase do sono. Neurônios produtores de óxido nítrico localizados na área pré-óptica encontram-se ativos no sono NREM e no sono REM. A quantidade de sono NREM e atividade de ondas lentas durante o sono NREM correlaciona-se de forma direta com a expressão de óxido nítrico cortical (MORAIRTY et al., 2013; HARDING et al., 2020).

Neurônios dopaminérgicos e neurônios gabaérgicos da ATV estão envolvidos na promoção do sono. Neurônios dopaminérgicos enviam projeções para o corpo estriado dorsal promovendo o sono NREM, já os neurônios gabaérgicos promovem o sono através de projeções locais que inibem os neurônios promotores da vigília dessa mesma área e projeções para o hipotálamo lateral (GOMPF; ANACLET, 2020).

Diferentemente dos demais neurotransmissores inibitórios nessa fase do sono, recentemente, neurônios glutamatérgicos identificados nas áreas do núcleo mesencefálico profundo e periculomotores têm sido ativos nesse estágio do sono (GOMPF; ANACLET, 2020).

A homeostase dessa fase é mediada por substâncias chamadas de sonógenos, como a prostaglandina D2, interleucina-1, fator de necrose tumoral-alfa e a adenosina. Desses, a adenosina é mais bem compreendida, aumentando durante o período de vigília e diminuindo durante o sono. Age inibindo neurônios ativos na vigília e excitando neurônios promotores de sono na região do núcleo pré-óptico ventrolateral (SCAMMELL et al., 2017).

1.1.4 Sono REM

Neurônios glutamatérgicos do núcleo subdorsolateral (SLD) têm sido apontados como o principal promotor do sono REM. A atonia muscular característica dessa fase ocorre mediante ações excitatórias desse núcleo para neurônios inibitórios glicinérgicos e gabaérgicos do núcleo reticular gigantocelular, que por sua vez, promovem a inibição dos neurônios motores espinais. Uma ação direta dos neurônios do SLD também é apontada, excitando interneurônios glicinérgicos e/ou gabaérgicos que, por sua vez, inibem os neurônios motores da medula espinal (SCAMMELL et al., 2019; GOMPF; ANACLET, 2020).

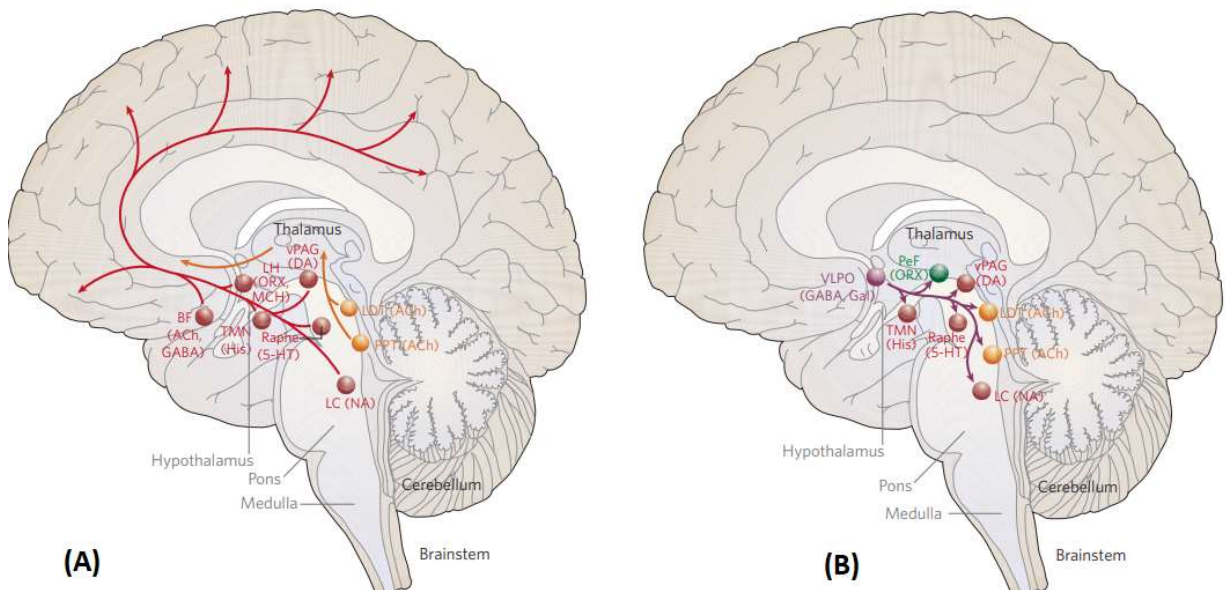
Além dos neurônios glutamatérgicos do SLD, neurônios gabaérgicos desse núcleo também têm ação nessa fase do sono. Esses projetam e inibem as regiões inativas durante o

REM como o PPD, LC e NR e cada um dos neurônios dessas áreas projeta e inibe o REM (SCAMMELL et al., 2017; GOMPFF; ANACLET, 2020).

Os neurônios orexinérgicos do hipotálamo lateral também são responsáveis pela regulação do sono REM. Em estudos experimentais a ativação desses neurônios está associada à redução do sono REM (MIEDA et al, 2011, SCAMMELL et al., 2019; GOMPFF; ANACLET, 2020).

Recentemente, o hipotálamo dorsomedial e lateral têm sido sugeridos como áreas reguladoras do sono REM. Neurônios do hipotálamo dorsomedial inibem os neurônios do tronco encefálico (NR, LC, área aquedutal ventrolateral), promovendo o sono REM. Já os neurônios do hipotálamo lateral produzem o neuropeptídeo hormônio concentrador de melanina, que expressam glutamato e gaba. A liberação de glutamato ativa diretamente o sono REM e a liberação de gaba inibe a supressão do sono REM (SCAMMELL et al., 2019; GOMPFF; ANACLET, 2020).

Figure 4.- Áreas do sistema nervoso e circuitos reguladores envolvidos com o ciclo vigília-sono



Abreviações: Sistema envolvido na geração do sono (A) e no despertar (B). Acetilcolina (ACh), Prosencéfalo Basal (BF), dopamina (DA); ácido gama aminobutírico (GABA); galanina (Gal); histamina (His); serotonina (5-HT); *locus coeruleus* (LC); núcleo tegumentar dorsolateral (LDT); hipotálamo lateral (LH); hormônio concentração melanina (MCH); noradrenalina (NA); orexina (ORX); perifornical (PeF); núcleo pedunculopontino (PPT); núcleo tuberomamilar (TMN); área pré optica ventrolateral, (VLPO); núcleo ventral periaquedutal (vPAG). Fonte: adaptada de Saper, Scammel, 2005

Curiosamente, uma relação bidirecional tem sido descrita entre as doenças neurodegenerativas, principalmente a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson (DP) e os

distúrbios de sono. Uma vez presentes, os distúrbios do sono são fatores de risco para o desenvolvimento dessas doenças e, em contrapartida, na presença dessas, observa-se uma maior frequência dos distúrbios de sono (BORGES et al., 2019; IRWIN; VITIELLO, 2019; BISHIR et al., 2020).

1.2 Doença de Parkinson

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, ficando atrás apenas da doença de Alzheimer. Sua prevalência é de 0,3% na população em geral, sendo 1% para indivíduos com mais de 60 anos e 3% para indivíduos com 80 anos ou mais (DRAOUI et al., 2020). De 1990 a 2015 o número de pessoas com DP duplicou, chegando a mais de 6 milhões, com previsão de 12 milhões até 2040. (DORSEY et al, 2018) No Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), calcula-se que a prevalência atual é em torno de 200 mil indivíduos com diagnóstico de DP, com possibilidade de duplicar até 2030. Um estudo populacional mais recente no Brasil encontrou uma prevalência de 29,2% em idosos igual ou superior a 75 anos. (VALE et al., 2018) Os gastos anuais por indivíduo são de R\$18.141,64 (US\$ 5.853,50), incluindo 53,4% de custos diretos (com medicamentos, assistência médica, cuidador, terapias, equipamentos para locomoção) e 46,6% de custos indiretos (com a perda da produtividade). Tais custos relacionam-se diretamente com a idade do indivíduo, a gravidade e a duração da doença (BOVOLENTA et al., 2017).

A doença é caracterizada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra localizada no mesencéfalo e pelo acúmulo de inclusões intracitoplasmáticas constituídas principalmente por alfa sinucleína (α -sin), denominadas corpos ou neuritos de Lewy. A doença é de caráter idiopática, sendo o envelhecimento apontado como o principal fator de risco, atrelado aos fatores ambientais e genéticos. Mecanismos como estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, excitotoxicidade e neuroinflamação são extensivamente descritos na literatura (POEWE et al., 2017; SCHREINER et al., 2022).

De acordo com os critérios da *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS), a DP caracteriza-se pela presença de sinais motores cardinais como a bradicinesia associado ao tremor de repouso, rigidez ou instabilidade postural. No entanto, antes mesmo do início desses sinais motores, sintomas não motores (SNM) como prejuízo no olfato, depressão, distúrbios de sono e constipação, caracterizam a fase prodrômica da doença. Essa fase pode iniciar até 20 anos antes do diagnóstico clínico da DP (BERG et al., 2015; POSTUMA et al., 2014).

Os distúrbios de sono, assim como outras manifestações são fundamentadas na teoria de Braak que descreve o estadiamento patológico da progressão do processo de neurodegeneração (BRAAK et al., 2004). Agregados de proteína α -sin mal dobradas iniciam-se em locais diferenciados simultaneamente, na região dorsal motora do nervo vago, na zona reticular intermediária adjacente e no bulbo olfatório, compreendendo o estágio 1 da doença. Com a progressão da formação intracerebral de corpos proteicos anormais de Lewy, outras áreas são envolvidas como os NR e porções da formação reticular, em particular o núcleo reticular gigantocelular, complexo *coeruleus-subcoeruleus*. Esse é o estágio 2 e ainda se apresenta pré-clínico. A parte compacta da substância negra e outros núcleos do mesencéfalo e do prosencéfalo (PPD, ATV, NR, núcleos do prosencéfalo basal) e mesocórtex temporal são envolvidos nos estágios 3 e 4. E a partir desses estágios a doença é sintomática. Nos estágios 5 e 6, o processo acomete o neocórtex, apresentando-se clinicamente em todas as dimensões (BRAAK et al., 2004).

Alguns neuromoduladores dessas áreas têm sido estudados de forma detalhada e associados aos distúrbios de sono na DP. Estudos evidenciaram correlação de aumento dos níveis de orexina A com sintomas de insônia, transtorno comportamental do sono REM (TCSR), ansiedade, disfunção cognitiva e disfunção renal. Redução de serotonina no estriado, NR e o hipotálamo foi associada com a gravidade dos distúrbios de sono. Curiosamente, os níveis de histamina não se diferem entre indivíduos controle e DP, mesmo na presença de corpos de Lewy no NTM (GARBARG et al., 1983; WILSON et al., 2018; HUANG et al., 2021).

Os distúrbios do sono podem aparecer na fase pré-motora ou inicial da doença, podendo ser considerada a segunda queixa não motora mais prevalente (BARONE et al., 2009). Apresentam-se mais comumente como insônia, sonolência diurna excessiva (SDE), síndrome das pernas inquietas (SPI) e TCSR (XU et al., 2021). Geralmente estão associados às maiores queixas algicas, pior desempenho cognitivo, fadiga e prejuízo na qualidade de vida (HERMANN et al., 2020; OU et al., 2021; GAO et al., 2022; TSURU et al., 2022).

Em um estudo transversal, com indivíduos em fase inicial da doença, livres do uso de medicamentos, a prevalência específica dos distúrbios do sono foi de 54,8% de TCSR e 38,7% de SPI confirmados por polissonografia (PSG) (ORSO et al., 2022). Em um estudo longitudinal, considerando apenas a insônia, a SDE e o TCSR, a prevalência na fase inicial desses distúrbios foi de 20,6%, 17% e 21,1% respectivamente, elevando para 44,5%, 32,1% e 31,2% após cinco anos de acompanhamento (XU et al., 2021).

Mais recentemente a análise do sono através da PSG tem sido usada como marcador da progressão motora e cognitiva na DP. A presença do TCSR, sono REM sem atonia (RSA, do inglês REM *sleep without atonia*) e instabilidade do sono de ondas lentas são considerados marcadores de piora motora. Já a presença do TCSR, a lentificação do eletroencefalograma (EEG) e alterações nos fusos do sono são considerados sinais de piora cognitiva (DIJKSTRA et al., 2022).

O aumento do estágio N1, da latência do sono e latência do sono REM, do tempo de vigília após o início do sono (WASO, do inglês *wake after sleep onset*), do índice de apneia hipopneia (IAH) e índice dos movimentos periódicos dos membros inferiores (IMPM), assim como a redução do TTS, da eficiência do sono e dos estágios N2, N3 e REM foram descritas em estudos anteriores (ZHANG et al., 2020; SRINGEAN et al., 2021; ORSO et al., 2022).

Especificamente, alterações no estágio N2 como redução da formação do fuso e amplitude reduzida da onda delta estão associadas a um quadro demencial e ao TCSR de forma prodrômica. Já a redução progressiva do estágio N3 está associada à duração da doença (ZHANG et al., 2020, ZAHED et al., 2021).

Indivíduos com DP que apresentam comprometimento cognitivo (alterações na atenção, função executiva, memória de trabalho e memória semântica) apresentam uma qualidade de sono prejudicada evidenciada pela diminuição da eficiência do sono e IAH (maior que cinco episódios por hora). Alterações na fluência verbal também podem estar correlacionadas negativamente com a duração do sono REM (HERMANN et al., 2020).

A presença de algumas comorbidades torna-se fatores confusionais na avaliação intrínseca do padrão de sono desses indivíduos, como por exemplo, indivíduos com depressão apresentam alteração do sono REM. A presença da apatia também está relacionada com aumento da latência de REM e aumento do MPM na fase REM (AMATO et al., 2020; LIU et al., 2019; CHAO et al., 2021).

1.3 Distúrbios de Sono na Doença de Parkinson

1.3.1 Transtorno Comportamental do Sono REM

A perda da atonia no estágio REM, ou seja, RSA, é uma condição diferencial na PSG para o diagnóstico dos distúrbios de sono. Na presença dessa condição, associado clinicamente à encenação de sonhos desagradáveis, violentos, com relato de confrontos e perseguição ou mesmo vocalizações como risadas, assobios, gritos, choros, e alterações motoras como gestos,

socos e chutes que podem ou não estar relacionados aos sonhos, atendem os critérios de classificação de TCSR. Lesões próprias como quedas do leito e lesões aos parceiros de cama podem ser comuns (BERRY et al., 2017).

É uma condição predominantemente do sexo masculino, podendo se manifestar sem nenhuma outra doença associada (forma idiopática ou primária) ou associada a outras doenças (secundária) como narcolepsia, esclerose múltipla, tumor cerebral, traumatismo cranioencefálico, transtornos psiquiátricos e suas farmacoterapias. Fatores genéticos e ambientais como tabagismo e exposição a pesticidas, uso de alguns medicamentos como antidepressivos, betabloqueadores, inibidores da anticolinesterase, selegilina, inibidores monoaminoxidase, benzodiazepínicos, barbitúricos, meprobamato, são tidos como fatores de risco para o TCSR, principalmente em adultos com menos de 50 anos (BERRY et al., 2017).

A presença do TCSR idiopático é um fator prodrômico para o desenvolvimento das sinucleinopatias, principalmente a DP, podendo essa parassonia estar presente décadas anteriormente ao diagnóstico (IRANZO et al., 2006; POSTUMA et al., 2014). Recentemente um estudo multicêntrico demonstrou que a taxa de conversão de TCSR para a síndrome neurodegenerativa foi de 6,3% ao ano, com 73,5% de conversão após 12 anos (POSTUMA et al., 2019).

Considerando apenas o TCSR, observa-se uma maior prevalência desse distúrbio na população com DP comparada a indivíduos sem a doença. Na população em geral a prevalência desse distúrbio foi de 1,06% (HABA-RUBIO et al., 2018), já na população com DP essa prevalência foi de 42,3% em um estudo internacional e 50,3% num estudo nacional. (SOBREIRA-NETO et al., 2019). A etiologia desse distúrbio pode ser explicada pela disfunção do núcleo SLD responsável pela atonia no sono REM (WANG et al., 2021).

Além disso, a presença do TCSR associa-se à piora de desfechos clínicos motores e não motores. Estudos estruturais e funcionais evidenciaram que a neurodegeneração é mais avançada em indivíduos com DP com TCSR do que aqueles sem o distúrbio. Alterações nas regiões no tronco encefálico, estruturas límbicas, córtex frontotemporal e núcleos da base tornam-se presentes em exames de neuroimagens (SOMMERAUER et al., 2014; LIU et al., 2022; MATZARAS et al., 2022; PATRIAT et al., 2022). A presença do TCSR juntamente com outras características específicas como déficit cognitivo precoce, disfunção autonômica e fatores de risco genéticos podem estar associados à uma progressão mais rápida da DP e menor expectativa de vida. Considerando os subtipos da DP, a presença do TCSR idiopático está associado ao subtipo difuso maligno, caracterizado por uma idade de início da doença mais avançada, manifestações não motoras dominantes, em especial no domínio cognitivo e na

progressão mais rápida para demência, além da necessidade de assistência na marcha e morte (FERESHTEHNEJAD et al., 2015; DE PABLO-FERNÁNDEZ et al., 2019).

1.3.2 Transtorno de Movimento Relacionados ao Sono

A duração dos movimentos, os padrões de início e término, a periodicidade e os músculos envolvidos são critérios considerados pela World Association of Sleep Medicine na classificação dos transtornos de movimentos relacionados ao sono. Especialmente associado à DP, os transtornos de movimentos mais comumente encontrados são a SPI (ou doença de Willis-Ekbom) e o distúrbio de movimento periódico dos membros (MPM) (ALLEN et al., 2014; KRYGER, 2016).

A SPI, descrita primeiramente por Willis e detalhada por Ekbom em 1945, é o segundo ou terceiro transtorno mais comum relacionado com o sono na população em geral. Sua prevalência permanece entre 3,9% e 14,3% sendo que essa sofre influência do sexo (mulheres são mais afetadas do que homens), idade (aumenta com a idade) e áreas geográficas (maior prevalência em populações europeias) (Ferini-Strambi, 2018). Quando na presença da DP sua prevalência aumenta, podendo associar-se também à presença de distúrbios emocionais, piora cognitiva, fadiga, apatia, insônia, sonolência e pior qualidade de vida (FERESHTEHNEJAD et al., 2015).

Alguns critérios diagnósticos revistos em 2012 foram propostos pela Internacional Restless Legs Syndrome Study Group para definição diagnóstica desse transtorno, como forte impulso de movimentar as pernas em repouso, principalmente no período noturno, sensações desagradáveis que começam ou pioram durante os períodos de repouso ou inatividade e melhoram com os movimentos. Esses sintomas podem estar associados a outras condições médicas ou comportamentais, como mialgia, estase venosa, edema nas pernas, artrite, câimbras nas pernas, desconforto posicional ou batidas habituais nos pés. Os sintomas podem variar em relação à frequência de menos de uma vez por ano até mesmo diariamente e sua gravidade de leve à incapacitante (ALLEN et al., 2014).

Indivíduos com SPI apresentam padrão de sono prejudicado, comumente referidos como insônia, fragmentação do sono e MPM. Sua etiologia pode ser idiopática ou associada à comorbidades como doenças cardiovasculares e renais, hipertensão, esclerose múltipla, neuropatias, além de fatores genéticos, baixos níveis de ferritina e uremia (ALLEN et al., 2014).

Alguns estudos apoiam que SPI e DP compartilham de uma mesma neuropatologia, outros descrevem a presença de SPI como um marcador pré clínico (TAN, 2006; SUZUKI et

al., 2019). A duração da doença assim como a terapia dopaminérgica são fatores importantes na associação de ambas as condições clínicas. Quanto maior o tempo de doença, maior a prevalência de SPI (MOCCIA et al., 2014) A hipótese para explicar tal fato é fundamentada na gradual depleção do sistema dopaminérgico ocorrida ao longo da doença (MOCCIA et al., 2014). A presença de SPI também está associada com o uso da terapia dopaminérgica, de forma que o uso de doses mais baixas dessa medicação ocasiona benefícios para SPI, podendo levar à uma subestimação de SPI. Em contrapartida, doses mais elevadas, especialmente de Levodopa, ocasionam uma frequência aumentada de distúrbios sensório-motores, ocasionando aumento de SPI (ALLEN et al., 2014; GARCIA-BORREGUERO et al., 2015).

Uma outra hipótese afirma que a degeneração da área hipotalâmica posterior A11 (local de origem da via diencéfalo espinal) ocasiona uma hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos pós sinápticos espinais e com o uso das medicações dopaminérgicas há um processo de hiperexcitação celular. Essa teoria explica a maior prevalência SPI ao longo da doença, e em indivíduos com uso medicação dopaminérgica (MARCHESI, 2016).

Curiosamente, alguns estudos têm apoiado o papel do sistema adrenérgico, como possível hipótese explicativa entre ambas as doenças, principalmente o papel do LC e suas projeções para SNC. Essa explicação justificaria a associação positiva da gravidade da SPI aos sintomas depressivos, problemas cognitivos, autonômicos e psicóticos na DP (ALLEN et al., 2014).

Uma manifestação comumente presente nos indivíduos com SPI são os MPM. Cerca de 80-90% dos indivíduos com SPI apresentam excesso desses movimentos. Caracterizados por movimentos repetitivos, estereotipados, semelhante ao movimento de retirada dos flexores das pernas, pode ocorrer durante o sono ou em vigília. Podem ocorrer unilateralmente com 0,5 a 10 segundos de duração ou bilateralmente com 0,5 a 15 segundos, sendo periódicos, de pelo menos quatro ocorrência consecutivas com um intervalo entre eles de 10 a 90 segundos, sem qualquer movimento (menor que 10 segundos) interrompendo a série de movimentos (ALLEN et al., 2014). Apesar da associação de ambas as doenças, a elevação na quantidade de MPM também está associada a outras doenças como apneia do sono, TCSR e uso de medicamentos como antidepressivos e Levodopa (HOQUE, 2010).

Indivíduos com SPI necessitam do diagnóstico clínico, contudo valores polissonográficos como eventos de movimentos de membros inferiores acima de 13 a 15 por hora auxiliam nesse diagnóstico (ALLEN et al., 2014, KRYGER et al., 2016).

1.3.3 Distúrbios Respiratórios Relacionados ao Sono

Segundo a Academia Americana de Medicina do Sono e a Classificação Internacional de Doença (CID-9 e CID-10), os distúrbios respiratórios relacionados ao sono podem ser agrupados em distúrbios da apneia obstrutiva do sono (AOS), apneia central do sono, distúrbios de hipoventilação relacionados ao sono e hipoxemia relacionada ao transtorno do sono (CID, 1993; AASM, 2014).

De forma geral, esses distúrbios respiratórios estão associados à obesidade, sexo (duas vezes mais comum em homens do que em mulheres antes de 50 anos, tornando equivalente após), etnia, hipertensão arterial sistêmica (HAS) descontrolada, fatores genéticos, presença de hipotireoidismo, obstrução nasal, síndromes que ocasionam alteração da anatomia craniofacial, doenças do SNC, além de fatores comportamentais como uso de álcool, medicação sedativa e tabagismo (Sutherland et al., 2019; Prabhakar et al., 2020).

Os episódios apneicos presentes nesse distúrbio podem ser classificados como central (quando a interrupção da respiração resulta numa ausência de esforço respiratório), obstrutiva (resulta da oclusão das vias aéreas independente do esforço inspiratório) e mista (na qual ocorre uma ausência do esforço respiratório inicial após com uma tentativa não efetiva de respirar contra a via aérea colapsada). A apneia é definida como episódios em que deverão durar no mínimo de 10 segundos e ocorrer uma queda de 90% ou mais da amplitude máxima-mínima do canal de fluxo aéreo nasal/oral, em comparação ao valor basal. A hipopneia diferencia-se de forma que a queda pode ser de 30% ou mais da amplitude máxima-mínima do canal de fluxo aéreo nasal /oral, com a mesma duração e que provoque uma queda de 3% ou mais de saturação do oxigênio ou microdespertares (KRYGER et al., 2016).

Usualmente em exames de avaliação do sono, apneia e hipopneia são avaliadas mais comumente pelo IAH que se refere ao número de episódios de apneia, somado ao número de episódios de hipopneia x 60 dividido pelo TTS. Através dessa métrica é possível classificar a presença e a gravidade das apneias hipopneias, sendo que acima de cinco ou mais IAH por hora, já se considera alteração fisiológica. Sua classificação é descrita como leve (entre 5 e 14 IAH/hora), moderada (15 a 29 IAH/hora) e acentuada (igual e acima de 30) (GOTTLIEB et al., 2020).

A AOS é caracterizada por episódios repetidos de apneia ou hipopneia consequente da obstrução das vias aéreas durante o sono. Geralmente os indivíduos com essa classificação apresentam SED, ronco, respiração ofegante, engasgos, cefaleia matinal, disfunção erétil, insônia e movimentos corporais durante o sono além de breves despertares. Na análise

específica do sono, geralmente essa condição pode ocasionar fragmentação do sono, menor quantidade do sono de ondas lentas e REM, além de despertares ao término da apneia (VEASEY et al., 2019; MCNICHOLAS; PEVERNAGIE, 2022).

A AOS tem sido associada à presença de comorbidades como cardiometabólicas, neuropsiquiátricas, renais, pulmonares, síndrome metabólica, alteração cognitiva e acidente vascular cerebral. De forma geral, essa associação ocorre devido ao processo de inflamação sistêmica, excitação simpática e outras respostas como a diminuição da produção de óxido nítrico (BONSIGNORE et al., 2019, CUNNINGHAM et al., 2021). Na AOS ocorrem modificações na fisiologia respiratória de forma que no processo inspiratório ocorre um aumento da pressão negativa intratorácica e diminuição da contração muscular, decorrentes da obstrução das vias aéreas superiores (MCNICHOLAS; PEVERNAGIE, 2022).

A relação de AOS e DP descrita em uma revisão com meta análise recente evidenciou que indivíduos com AOS apresentavam um risco de 1,59 vezes superior de desenvolver DP comparados aos controles (SUN et al., 2020). A prevalência de AOS na população em geral é em torno de 24% em homens e 9% em mulheres, já nos indivíduos com DP essa prevalência é de 27,6% e 62,5%, sendo mais presente em indivíduos de maior idade e menor queixas de insônia crônica (YOUNG et al., 1993, SHEN et al., 2020; SOBREIRA-NETO et al., 2019). Na presença da DP, além dos fatores já citados na população em geral, considera-se também o comprometimento da musculatura das vias aéreas superiores em decorrência da rigidez muscular noturna, bradicinesia e mobilidade diminuída durante o sono (Suzuki, 2021). Em um estudo longitudinal, indivíduos com DP com AOS apresentaram piora da sintomatologia motora, não motora e cognitiva (KAMINSKA et al., 2022; ELFIL et al., 2021).

1.4 Polissonografia

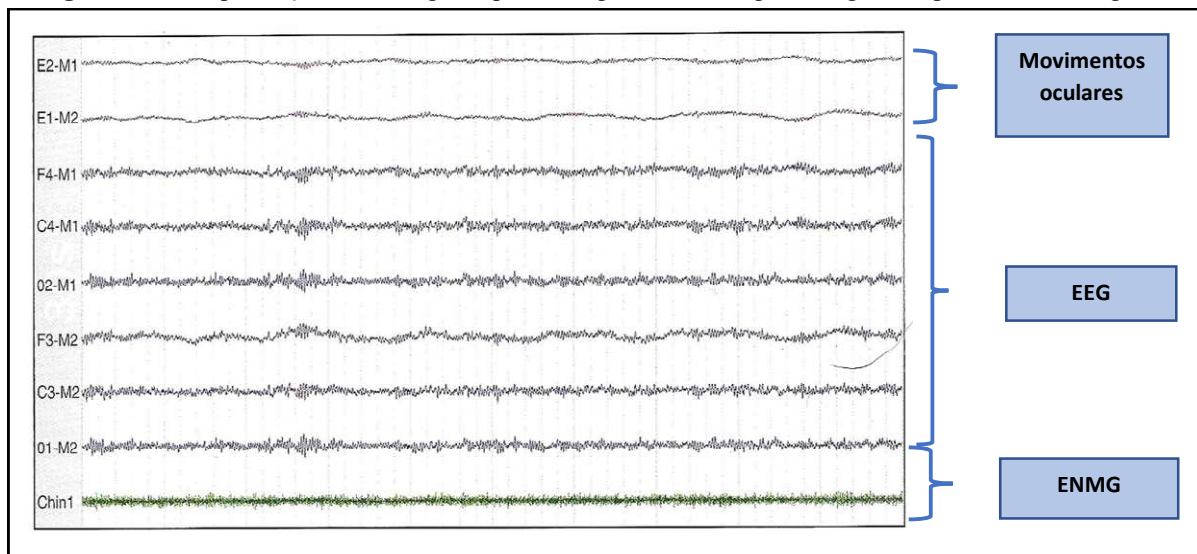
O primeiro registro da atividade elétrica cerebral, conhecido como EEG, foi realizado em 1929, pelo psiquiatra alemão Hans Berger. Esse estudo demonstrava a diferença das ondas no estado de vigília e de sono. Trabalhos posteriores combinaram essa técnica com o registro dos movimentos oculares (eletro-oculograma, EOG) e o registro da atividade elétrica muscular (eletromiograma, EMG), findando num exame mais moderno, a PSG (RUNDO, 2019). Além desses registros, na PSG também são analisados o fluxo oronasal, o movimento tóraco-abdominal, a oximetria de pulso e o eletrocardiograma (ECG). Conforme o nível de resolução da PSG, essa pode ser classificada em nível I (polissonografia padrão), nível II (polissonografia portátil), nível III (exame domiciliar com poucos acessórios específico para o diagnóstico de

apneia) (AOS), nível IV (registro contínuo de 1 ou 2 parâmetros, como por exemplo, oximetria e frequência cardíaca) e nível IV (monitorização avançada onde são utilizados aparelhos que registram a oximetria e mais um canal respiratório como fluxo aéreo) (TOGEIRO; SMITH, 2005; RUNDO, 2019; KINOSHITA et al., 2021).

Os padrões de registro de ondas cerebrais, atividades oculares, musculares e mudanças na fisiologia autonômica do corpo como temperatura corporal, frequência cardíaca e respiratória possibilitam a definição do estadiamento do sono. Manuais descritos primeiramente por Rechtschaffen & Kales, 1968 e posteriormente, a partir de 2007, pela Academia Americana de Medicina do Sono descrevem dados padronizados necessários para todos os laboratórios de sono (MOSER et al., 2009; BERRY et al., 2017).

Cada fase do sono é estudada em períodos de 20 ou 30 segundos (denominados “época”), sendo considerado macro (épocas de 30s) e micro (miniépocas de 5s) (TOGEIRO; SMITH, 2005).

Figura 5 - Exemplificação de um registro polissonográfico no estágio de vigília no período de 30 segundos



Fonte: adaptado KRYGER et al. 2016.

1.5 Fatores que influenciam o ciclo sono-vigília

A idade e o sexo são fatores importantes que alteram a arquitetura e o padrão dos estágios do ciclo vigília-sono. Em uma revisão atualizada, verificou-se que para cada década de idade, o TTS diminui 10,1 minutos, a eficiência do sono diminui 2,1%, os despertares após o início do sono aumentam 9,7 minutos, a latência do início do sono aumenta em 1,1 minutos, o índice de despertar aumenta em 2,1 eventos por hora, o percentual de sono N1 aumenta 0,5%,

o índice de apneia-hipopneia aumenta em 1,2 eventos por hora, a saturação média de oxigênio diminuiu em 0,6%, a saturação mínima de oxigênio diminuiu em 1,8% e o índice de movimento periódico do membro aumenta 1,2 evento por hora. A porcentagem do sono N2, N3 e sono REM não modificaram com a idade (BOULOS et al., 2019). Em relação ao sexo, o sexo masculino está associado com a redução da latência do sono REM e o maior índice de apneia-hipopneia (BOULOS et al., 2019).

Outro fator que pode influenciar o sono é o uso de algumas classes de medicamentos. O quadro abaixo faz uma relação entre as mudanças nos padrões do sono e os medicamentos comuns usados na DP que podem induzir estes efeitos.

Quadro 1 - Efeito dos antidepressivos no ciclo vigília-sono

Classe de Medicamentos	Continuidade do sono	N3	LREM	REM	Mecanismo de ação
Sedativo TCA (ex: amitriptilina)	aumenta	aumenta	aumenta	diminui	Antihistaminérgico, inibidor de serotonina e noradrenalina
Ativador TCA (ex: imipramina)	diminui	diminui	aumenta	diminui	Inibidor de serotonina e noradrenalina
IMAO (ex: tranilcipromina)	diminui/ ação mínima	nenhum ou efeito mínimo	aumenta	diminui	Inibição da monoamina enzima oxidase
ISRS (ex: fluoxetina, escitalopram, paroxetina, sertralina)	diminui/ ação mínima	aumenta/ ação mínima	aumenta	diminui	Inibição seletiva de recaptção de serotonina
SNRI e NRI (ex: venlafaxina, duloxetina, reboxetina)	diminui	aumenta/ ação mínima	aumenta	diminui	Inibição da serotonina e recaptção de noradrenalina
Sedativos (ex: mirtazapina, trazodona)	aumenta	aumenta	nenhum ou efeito mínimo	nenhum ou efeito mínimo	Antihistaminérgico, antagonista serotoninérgico

Abreviações: TCA, antidepressivo tricíclicos; IMAO, inibidores da monoaminoxidase; ISRS, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, SNRI, inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina; NRI, inibidores de recaptção de noradrenalina, efeito desconhecido. Fonte: *adaptada* WICHNIAK et al., 2017.

Terapias dopaminérgicas podem modificar o curso do sono. A dopamina exerce ação no sistema ativador reticular ascendente (SARA), no qual há estruturas relacionadas à promoção de vigília e atuam na estimulação de receptores dopaminérgicos do tipo D1 pós sinápticos (CHAHINE et al., 2014). Os efeitos causados pelos agonistas dopaminérgicos se devem à seletividade por receptores pós-sinápticos do tipo D3 em neurônios serotoninérgicos dos NR e noradrenérgicos do LC. Essas áreas são envolvidas no processo de vigília e sofrem diminuição de sua excitação (SILKIS, 2009; SOBREIRA-NETO et al., 2019). De forma não consensual na literatura, indivíduos que fazem uso de maiores doses de Levodopa estão associados à redução do TTS, aumento do WASO e REM (YONG et al., 2011; ZHANG et al.,

2020); além de maior prevalência de TCSR (MELONI et al., 2020). Subjetivamente esses indivíduos também podem referir pior qualidade do sono (SCHAEFFER et al., 2021).

Os efeitos dos antidepressivos podem ser explicados pela mudança na ativação de receptores serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos, envolvidos na regulação do sono (WICHNIAK et al., 2017; STALLMAN et al., 2018). O uso de quase todos antidepressivos altera algum estágio do sono, podendo também causar diferentes distúrbios de sono, como SPI, TCSR, além de ganho de peso, fator esse que poderia prejudicar o quadro de apneia obstrutiva do sono. (FANG et al., 2019).

O uso de anti-hipertensivos (betabloqueadores de receptores alfa-1 adrenérgicos, agonistas alfa-2 adrenérgicos e betabloqueadores B-adrenérgicos) possui ação direta nos receptores beta-adrenérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos, além de ocasionar diminuição da secreção da melatonina. Outra hipótese é uma ação indireta através da capacidade de modular a produção de óxido nítrico e peróxido de hidrogênio no hipotálamo (substâncias passíveis de difusão no tecido cerebral podendo ocasionar impacto nas atividades neurais) (BETTS et al., 1985; LAURENS et al., 2019; TIKHOMIROVA et al., 2021).

Os anti-histamínicos possuem diferentes tipos de sedação entre as gerações existentes da medicação, isso é devido a diferentes afinidades as proteínas de transportes presentes no SNC. Mais recentemente, o papel do receptor H3 tem sido estudado quanto a sua participação na vigília, na atenção, no aprendizado e cognição (SHIRLEY et al., 2020).

Os barbitúricos, os benzodiazepínicos e hipnóticos não benzodiazepínicos atuam como agonistas de GABA A, auxiliam na entrada e manutenção do sono, suprimem o sono REM e aumentam o percentual de N2 e diminuem N3, podendo esse efeito sofrer variação conforme uso específico de cada classe (BRUNI et al., 2021).

Em um estudo analisando o padrão do sono e uso associado das classes de medicações (antidepressivos, antipsicóticos e anticonvulsivantes), concluiu-se que indivíduos que fizeram uso concomitante desses medicamentos apresentaram aumento na latência do sono REM e menor TTS. Os que fizeram uso apenas de antidepressivo associado ao antipsicótico apresentaram IAH menor e indivíduos que fizeram uso de antidepressivo apenas apresentaram maior índice de MPM (GHOSSOUB et al., 2021).

O uso de álcool de forma aguda leva à diversas modificações na arquitetura do sono e desenvolvimento de insônia. Durante a fase de compulsão/intoxicação alcóolica ocorre uma diminuição da latência do sono, aumento da WASO, diminuição modesta no REM, com algumas recuperações no final da noite e aumento de sono ondas lentas, porém com alteração

de ondas nesse estágio. Todas essas modificações são justificadas pela liberação pré-sináptica de gaba no SNC (SHARMA et al., 2022).

Diversas funções estão atribuídas ao sono, como a integridade do sistema imune, a eliminação de resíduos do SNC pelas células gliais, a formação e consolidação da memória, o funcionamento do sistema endotelial e, recentemente, a função restauradora do genoma, como reparo nas fitas duplas do ácido desoxirribonucleico (DNA) acumuladas no genoma durante a vigília (MOURRAIN; WANG, 2019; GARBARINO et al., 2021; BESEDOVSKY et al., 2019; LIU et al., 2021; CHRISTENSEN et al., 2021; PETZKA et al., 2021; CHERUBINI et al., 2021; CORDI; RASCH, 2021).

Dessa forma, a privação do sono associa-se ao risco aumentado de doenças cardiovasculares, dermatológicas, endócrinas, imunológicas, gastrointestinais, neurológicas e reprodutivas (GARBARINO et al., 2021; LIEW; AUNG, 2021). Um estudo de coorte recente com 322.721 indivíduos encontrou uma associação positiva entre a duração do sono e o risco de mortalidade independentemente do sexo (SVENSSON et al., 2021). Esses achados sustentam a hipótese de que a privação de sono leva a um estado inflamatório crônico o que pode aumentar o risco de doenças infecciosas e inflamatórias (GARBARINO et al., 2021).

2 JUSTIFICATIVA

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, com prevalência de 0,3% na população em geral, aumentando para 1% em indivíduos com mais de 60 anos e 3% em indivíduos com 80 anos ou mais (DRAOUI et al., 2020). No Brasil, existem aproximadamente 200 mil indivíduos com diagnóstico de DP, com possibilidade de duplicar até 2030; o que implicará em aumento substancial dos gastos anuais com custos diretos e indiretos.

Além das alterações motoras características da doença, diferentes sintomas não motores fazem parte do quadro clínico, dentre eles, os distúrbios de sono. Os distúrbios de sono são comuns na DP, podendo apresentar-se como um sintoma pré-motor, como parte da progressão da doença ou como efeito colateral da medicação utilizada na terapia sintomática (ZHANG et al., 2020). É um sintoma preditor de incapacidade e piora da qualidade de vida em indivíduos com DP (SUZUKI, et al., 2017).

Portanto, estudos que visam o entendimento das variações fisiológicas da arquitetura do sono na DP, bem como a identificação dos distúrbios mais prevalentes e suas características, podem nortear a tomada de decisão clínica e melhorar a qualidade de vida desses indivíduos (LIGUORI et al., 2021).

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Descrever as variações fisiológicas e investigar os distúrbios de sono mais prevalentes em indivíduos com DP submetidos à PSG.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever as variações fisiológicas durante o sono registradas através da PSG em indivíduos com DP em comparação a indivíduos sem DP;
- Determinar a prevalência de distúrbios de sono em indivíduos com DP em comparação a indivíduos sem DP;
- Comparar as variações fisiológicas durante o sono registradas através da PSG entre indivíduos com DP com e sem AOS, com e sem TCSR, com e sem MPM;
- Avaliar a influência das medicações no padrão de sono em indivíduos com DP;
- Avaliar a associação entre os distúrbios de sono e desfechos clínicos em indivíduos com DP.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo e Aspectos Éticos

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e exploratório, desenvolvido a partir da análise de dados de prontuários eletrônicos de indivíduos atendidos na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Rede SARAH nº 48317521.8.0000.0022.

4.2 Participantes e Critérios de Elegibilidade

Para a realização deste estudo foram analisados os prontuários eletrônicos de indivíduos admitidos na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação – Unidades de Belo Horizonte e Brasília, no período entre 2015 a 2021. Aqueles prontuários de indivíduos com queixa clínica de alteração do padrão de sono e submetidos à PSG foram selecionados. Posteriormente, os prontuários foram divididos em indivíduos com e sem DP.

Para o grupo de indivíduos com DP, considerou-se o diagnóstico clínico de caráter idiopático de acordo com os critérios United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (HUGHES et al., 1992). Como critérios de exclusão foram consideradas a presença de outras doenças neurológicas e psiquiátricas, assim como a realização de cirurgia de estimulação cerebral profunda antes da PSG. Para o grupo de indivíduos sem DP, também foram excluídos aqueles com outras doenças neurológicas e psiquiátricas.

4.3 Caracterização da amostra

Foram coletados dados para caracterização sociodemográfica e clínica dos indivíduos de ambos os grupos. Para o índice de massa corporal (IMC) foi considerado como critério de classificação: baixo peso (IMC < 18,5); eutrofia (IMC entre 18,5-24,99); sobrepeso (IMC entre 25-29,99) e obesidade (IMC = > 30,00) (ANJOS, 1992; NUTTALL, 2015).

Para o grupo com DP, foi feito o cálculo da dose diária de Levodopa (LED, do inglês *L-dopa equivalent doses*). A LED foi calculada de acordo com a seguinte fórmula: dose de (Levodopa de liberação imediata x 1) + (Levodopa de liberação controlada x 0.75) + (pramipexol x 100) + (entacapona x 0.33) + (selegilina oral x 10) + (amantadina x 1) (Tomlinson et al., 2010).

4.3.1 Escala Modificada de Hoehn & Yahr

A Escala Modificada de Hoehn e Yahr (HY) foi desenvolvida em 1967. A versão original compreende cinco estágios de classificação para avaliar a gravidade da DP (estágio 1 a 5), enquanto na versão modificada são considerados estágios intermediários (1,5 e 2,5). (JANKOVIC et al., 1990). A escala abrange medidas globais de sinais e sintomas (bradicinesia, tremor, rigidez e instabilidade postural) que permitem classificar o indivíduo quanto ao nível de incapacidade (HOEHN; YAHR, 1967). Os estágios 1 a 3 indicam comprometimento leve a moderado, enquanto os estágios 4 e 5 indicam comprometimento grave da doença.

4.3.2 Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson

A Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS, do inglês *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) foi criada em 1987 e é amplamente utilizada com objetivo de monitorar a progressão da doença e a eficácia do tratamento medicamentoso. É composta por 42 itens divididos em quatro partes: I - atividade mental, comportamento e humor; II - atividades de vida diária (AVD); III - exploração motora e IV - complicações da terapia medicamentosa. A pontuação em cada item varia de 0 a 4, sendo que o valor máximo indica maior comprometimento pela doença (FAHN; ELTON, 1987; HUGHES et al., 1992).

4.3.3 Escala de Schab England

A Escala de Schawab e England é uma usada para determinar o do nível de independência para a realização de atividades de vida diária por indivíduos com DP. Sua pontuação varia de 0% a 100%, indicando desde um nível mínimo a máximo de independência funcional, respectivamente. O percentual zero indica que inclusive as funções vegetativas, como deglutição, micção e defecação estão comprometidas. O maior percentual indica que o indivíduo é capaz de realizar todas as atividades sem lentidão, dificuldade ou limitação (HOEHN; YAHR, 1967).

4.3.4 Avaliação Cognitiva de Montreal

A Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA, do inglês *Montreal Cognitive Assessment*) é um de rastreio de comprometimento cognitivo leve (NASREDDINE et al., 2005).

É composta por oito domínios que avaliam atenção e concentração, funções executiva, memória, linguagem, conceituação, cálculo e orientação. Suas tarefas e pontuações são estabelecidas para cada uma das funções, sendo o valor máximo de 30 pontos e valores maiores ou igual a 26 pontos indicam desempenho cognitivo normal (NASREDDINE et al., 2005; DURO, 2010; CECATO et al., 2014). Para a DP, esse instrumento apresentou sensibilidade de 82% e especificidade de 75% em relação aos testes neuropsicológicos para detecção de comprometimento cognitivo leve (CCL) e demência usando um ponto de corte de 26 pontos (SARMENTO et al., 2009; VÁSQUEZ, 2019). Em um estudo recente, esse instrumento foi indicado mesmo nos indivíduos com DP que não apresentavam queixas cognitivas (VÁSQUEZ, 2019).

4.3.5 Polissonografia

A PSG foi realizada por meio de um polissonógrafo digital ambulatorial, modelo EMBLA N7000. Foram coletados de EEG de acordo com o International 10-20 System (FP1, F7, T3, T5, F3, C3, P3, O1, FP2, F8, T4, T6, F4, C4, P4, O2 e Cz), EOG bilateral (E1-M2, E2-M1), ECG (eletrodo V2 modificado) e superfície, EMG dos músculos mentais e submentuais. Eletrodos de superfície foram colocados em ambos os músculos tibiais anteriores, masseteres e extensores dos dedos. Para o vídeo digital foi usada uma câmera Intelbrás digital sincronizada com os dados da PSG. A respiração foi monitorada através da seguinte forma: o fluxo de ar foi medido por um transdutor de pressão nasal e por um sensor térmico de fluxo de ar do tipo nasal e bucal. Os esforços torácicos e abdominais foram mensurados por pletismografia indutiva respiratória. A saturação de oxigênio arterial foi medida por meio de oxímetro de pulso da marca Nonin. Os sons de ronco foram medidos usando um microfone de ronco e a posição do corpo foi determinada usando um sensor de posição.

O exame foi supervisionado por um técnico especializado. Todos os parâmetros técnicos foram realizados baseado no Manual da Associação Americana de Medicina do Sono e para a presença de TCSR também foi usado os critérios de pontuação SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona), no qual a presença de qualquer atividade muscular no canal de ENMG do mento (atividade tónica, fásica ou ambas com uma amplitude pelo menos duas vezes superior em relação à amplitude mínima registrada) em pelo menos 50% em uma mini época de 3 segundos.

As medidas objetivas do sono incluíram eficiência do sono (SE, do inglês *Sleep Efficiency* = tempo total sono/ tempo na cama), tempo de vigília após início do sono, frequência

dos estágios do sono N1, N2, N3 e REM, latência do sono, latência do REM, TST, índice de despertar (ID), índice de microdespertares (IM), índice de microdespertares relacionados a eventos respiratórios (IMRER), índice de microdespertares relacionados a movimentos de membros (IMRMM), IAH, presença de MPM, tempo de saturação oxigênio <90%, índice de saturação média e mínima.

4.4 Análise Estatística

As variáveis foram apresentadas em média e desvio padrão (DP) ou mediana e amplitude. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para determinar a normalidade de cada variável. Para a comparação de variáveis categóricas foram utilizados o Teste do Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher.

Para a comparação das variáveis entre dois grupos foi utilizado o Teste T para amostras independentes ou Teste de Mann-Whitney. Para a comparação entre três grupos ou mais foi utilizado o Teste de Kruskal-Wallis.

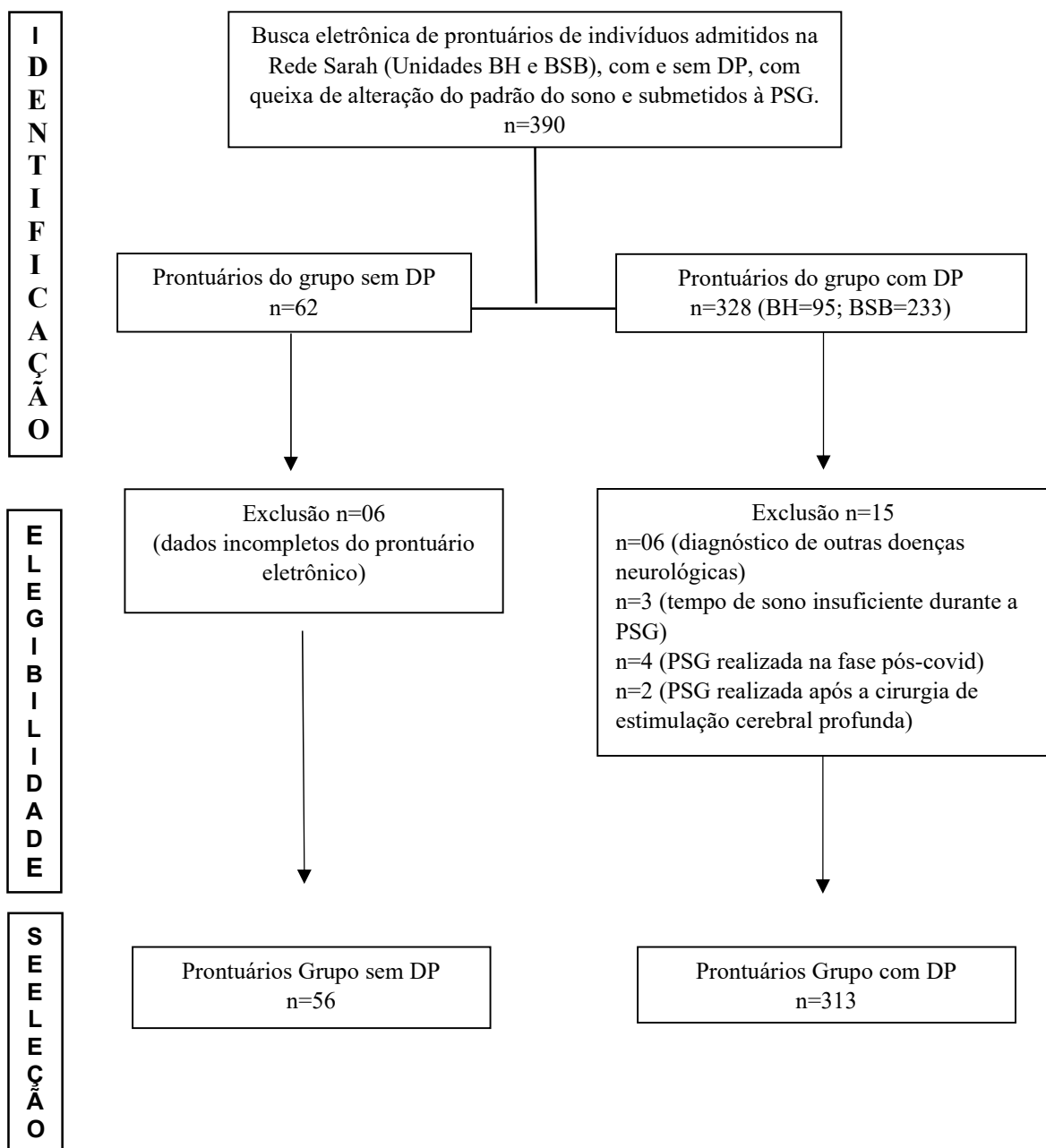
Para estabelecer a correlação entre as variáveis foi utilizado o Teste de Coeficiente de Correlação de Spearman.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

No período entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021, 328 indivíduos com DP foram admitidos e submetidos ao exame de PSG. Destes, foram selecionados 313 prontuários. Para o grupo controle, 62 indivíduos foram submetidos ao exame, sendo selecionados 56 prontuários. Os motivos de exclusão estão descritos no fluxograma abaixo.

Figura 6 - Fluxograma de recrutamento de prontuários de indivíduos submetidos à polissonografia na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação (Unidades de Belo Horizonte, BH e Brasília, BSB)



Para o grupo sem DP, a idade média foi de $51 \pm 9,5$ anos no momento da PSG, sendo 31 (55,4%) mulheres e 25 (44,6%) homens. Aproximadamente 68% (n=38) eram casados e a maioria exercia alguma atividade (n=45, 80,4%). De acordo com o grau de escolaridade um (1,8%) não tinha instrução, cinco (8,9%) tinham ensino fundamental incompleto, seis (10,7%) ensino fundamental completo, dois (3,6%) ensino médio incompleto, 12 (21,4%) ensino médio completo, quatro (7,1%) ensino superior incompleto e 26 (46,4%) tinham ensino superior. Em relação aos hábitos de vida, 13 (23,2%) e 5 (8,9%) eram etilistas e tabagistas, respectivamente. A a HAS foi a comorbidade associada mais prevalente (n=15, 26,8%), seguida pela hipercolesterolemia (n=10, 17,9%), diabetes (n=7, 12,5%), hipotireoidismo (n=5, 8,9%) e cardiopatias (n=2, 3,6%). O IMC foi 28,5 ($\pm 5,7$), sendo que 21 (37,5%) eram obesos, 15 (26,8%) apresentavam sobrepeso e 15 (26,8%) eutrofia. Todas as informações estão apresentadas na **Tabela 1**.

A idade média dos indivíduos do grupo com DP foi de $64 \pm 9,7$ anos no momento da PSG, sendo a maioria homem (n=187, 59,7%) e inativos (n=158, 50,5%). Em relação à procedência, 202 (64,5%) eram da capital e 111 (35,5%) do interior. De acordo com o grau de escolaridade 14 (4,5%) não tinham instrução, 74 (23,6%) tinham ensino fundamental incompleto, 31 (9,9%) ensino fundamental completo, 20 (6,4%) ensino médio incompleto, 67 (21,4%) ensino médio completo, 11 (3,5%) ensino superior incompleto e 94 (30 %) tinham ensino superior completo. Em relação aos hábitos de vida, 76 (24,3%) eram etilistas e 14 (4,5%) tabagistas. Da mesma forma, a HAS foi a comorbidade mais frequente acometendo 144 indivíduos (46%), seguida pela hipercolesterolemia (n=85, 27,2%), diabetes (n=41, 13,1%), cardiopatias (n=40, 12,8%) e hipotireoidismo (n=36, 11,5%). O IMC foi 27 ($\pm 4,4$), sendo que dois indivíduos (0,6%) apresentavam baixo peso, 80 (25,6%) eram eutróficos, 101 (32,3%) tinham sobrepeso e 55 (17,6%) tinham obesidade (**Tabela 1**).

Ao comparar os grupos, os indivíduos com DP tinham idade mais avançada no momento da PSG ($p < 0,001$), maior prevalência de homens ($p = 0,035$) e sem ocupação ($p < 0,001$). O IMC foi menor no grupo DP ($p = 0,037$). Houve maior prevalência de indivíduos com HAS ($p = 0,007$) e cardiopatias ($p = 0,046$) no grupo DP.

Tabela 1 - Caracterização sociodemográfica da amostra

Variáveis	Grupo sem DP (n= 56)	Grupo com DP (n= 313)	Valor de p
Idade no momento da PSG, média ± DP	51 ± 9,6	64 ± 9,7	<0,001
Sexo (mulheres, homens)	31 / 25	126 / 187	0,035*
Procedência, n (%)			
Capital	41 (73,2)	202 (64,5)	0,207*
Interior	15 (26,8)	111 (35,5)	
Escolaridade, n (%)			
Sem instrução	1 (1,8)	14 (4,5)	0,068 [#]
Ensino fundamental incompleto	5 (8,9)	74 (23,6)	
Ensino fundamental completo	6 (10,7)	31 (9,9)	
Ensino médio incompleto	2 (3,6)	20 (6,4)	
Ensino médio completo	12 (21,4)	67 (21,4)	
Ensino superior incompleto	4 (7,1)	11 (3,5)	
Ensino superior completo	26 (46,4)	94 (30)	
Dados ausentes	–	2 (0,7)	
Ocupação, n (%)			
Aposentado / Inativo	6 (10,7)	158 (50,5)	
Ativo	45 (80,4)	128 (40,9)	<0,001 [#]
Dados ausentes	5 (8,9)	27 (8,6)	
Estado Civil, n (%)			
Casado	38 (67,8)	239 (76,4)	
Divorciado	6 (10,7)	32 (10,2)	
Solteiro	10 (17,9)	29 (9,3)	0,235 [#]
Viúvo	1 (1,8)	13 (4,1)	
Dados ausentes	1 (1,8)	–	
IMC, média ± DP	28 ± 5,7	26 ± 4,4	0,037
Hábitos de vida, n (%)			
Etilismo, sim	13 (23,2)	76 (24,3)	0,913*
Tabagismo, sim	5 (8,9)	14 (4,5)	0,164
Presença de comorbidades, n (%)			
Diabetes	7 (12,5)	41 (13,1)	0,902*
Cardiopatas	2 (3,6)	40 (12,8)	0,046*
HAS	15 (26,8)	144 (46)	0,007*
Hipotireoidismo	5 (8,9)	36 (11,5)	0,573*
Hipercolesterolemia	10 (17,9)	85 (27,2)	0,143*

Abreviações: PSG, Polissonografia; IMC, Índice de Massa Corporal; DP, Desvio Padrão.

*Teste de Qui-Quadrado, [#]Teste Exato de Fisher.

No grupo DP, a idade média de início da doença foi de 57 (\pm 10,1) anos, com tempo de doença de 6 anos (3 a 8 anos). A maioria dos indivíduos encontrava-se no estágio 2,0 de HY, ainda independentes (n=100 com SE \geq 80%), com comprometimento leve a moderado. Em relação ao uso das medicações, 280 (92%) faziam uso de Levodopa de ação imediata, 70 (23%) de Levodopa de ação lenta, 115 (38) faziam uso do agonista dopaminérgico Pramipexol, 57 (19%) de Amantadina, 37 (12%) de Entacapona, 26 (8%) de Rasagilina, 5 (2%) Selegilina, 4 (1%) Rotigotina. A dose diária de Levodopa (DDL) foi de 600 mg/dia. Em relação às

medicações indutoras do sono 88 (28,1%) pacientes faziam uso de alguma classe medicamentosa (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Caracterização clínica do grupo com doença de Parkinson

Variáveis	Grupo com DP (n = 313)
Idade de início da doença (anos), média ± DP (mín-máx)	57,4 ± 10,1 (21 – 82)
Tempo de doença (anos), med (Q1-Q3)	6 (3 – 8)
Lado início dos sintomas (direito) n (%)	143 (45,7)
Estágio de Hoehn e Yahr, n (%) (n=201)*	
Estágio 1,0	31 (9,9)
Estágio 1,5	10 (3,2)
Estágio 2,0	125 (40)
Estágio 2,5	11 (3,5)
Estágio 3,0	17 (5,4)
Estágio 4,0	5 (1,6)
Estágio 5,0	1 (0,3)
UPDRS III, med (Q1-Q3) (n=65)*	22 (18 – 31)
Escala de Schwab e England >80%, n (%) (n=109)*	100 (92)
Medicamentos para DP, n (%)	
Amantadina	57 (19)
Entacapona	37 (12)
Levodopa liberação imediata	280 (92)
Levodopa liberação controlada	70 (23)
Pramipexol	115 (38)
Selegilina	5 (2)
Rasagilina	26 (8)
Rotigotina	4(1)
Dose diária de Levodopa, med (Q1-Q3)	600 (348 – 900)
Medicamentos indutores de sono, n (%)	88 (28,1)

Abreviações: DP, Desvio Padrão; UPDRS, Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson.

Na análise objetiva do padrão do sono, foram extraídos dados do exame de PSG comparando os grupos. Observou-se que os indivíduos com DP apresentaram piores parâmetros quantitativos e qualitativos. As variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos estão demonstradas na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Parâmetros obtidos a partir da polissonografia para o grupo com e sem doença de Parkinson

Variáveis	Grupo sem DP (n = 56)	Grupo com DP (n = 313)	Valor de p
Eficiência do sono, med (Q1 – Q3)	83,8 (76,8 – 90,5)	71,8 (58,5 – 82,2)	<0,001
Alteração da EF (<85%), n (%)	30 (53,6)	254 (81,2)	<0,001*
TTS (min), med (Q1 – Q3)	400 (362 – 436)	336 (281 – 393)	<0,001
N1 (%), med (Q1 – Q3)	11,3 (7,3 – 16,3)	12,5 (8,3 – 18,2)	0,233
N2 (%), med (Q1 – Q3)	64,4 (59,4 – 71,8)	70,7 (63,5 – 78)	<0,001
N3 (%), med (Q1 – Q3)	3,6 (0,1 – 11,7)	0 (0 – 2,2)	<0,001
REM (%), med (Q1 – Q3)	16,4 (13 – 20,1)	12,1 (6,6 – 17)	<0,001
LS (min), med (Q1 – Q3)	9,3 (4,3 – 20,5)	10,2 (4,8 – 22,1)	0,359
LS-REM (min), med (Q1 – Q3)	114 (76,1 – 166)	145 (87,3 – 210)	0,052
WASO (min), med (Q1 – Q3)	61,6 (37,4 – 92)	114 (70 – 165)	<0,001
Índice AIH, med (Q1 – Q3)	15,8 (8,9 – 31,6)	12,7 (6,7 – 27,7)	0,126
IAH NREM, med (Q1 – Q3)	14,5 (7,5 – 34,5)	12,5 (6 – 27,1)	0,271
IAH REM, med (Q1 – Q3)	16,1 (10,6 – 31,7)	11,2 (2,4 – 30,9)	0,006
ÍD / hora, med (Q1 – Q3)	27,5 (21 – 32,3)	30 (22 – 42)	0,032
ÍM / hora, med (Q1 – Q3)	285 (233 – 397)	245 (173 – 327)	0,002
IMRER / hora, med (Q1 – Q3)	11,3 (7,3 – 21,9)	9,6 (4,7 – 18,5)	0,048
IMRMM / hora, med (Q1 – Q3)	0,6 (0 – 3,4)	0,4 (0 – 1,2)	0,245
SAT <90% (min), med (Q1 – Q3)	4,1 (0 – 12,8)	0,5 (0 – 7,4)	0,172
SAT média, med (Q1 – Q3)	94 (92,5 – 95,3)	93,6 (92,2 – 94,5)	0,042
SAT mínima, med (Q1 – Q3)	86 (82 – 90)	87 (84 – 90)	0,150

Abreviações: DP, desvio padrão; med, mediana; min, minutos; mín, mínimo; máx, máximo; EF, Eficiência do Sono; TTS, Tempo Total de Sono; N, Estágio de Sono N; REM, Sono com Movimentos Rápidos dos Olhos; LS, Latência do Sono; LS-REM, Latência do Sono REM; WASO; “Wake after sleep onset”; IAH, Índice de Apneia e Hipopneia; ID, Índice de Despertar; IM, Índice de Microdespertares; IMRER; Índice de Microdespertares Relacionados a Eventos Respiratórios; IMRMM, Índice de Microdespertares Relacionados a Movimentos dos Membros; SAT, Saturação.

*Teste de Qui-Quadrado, Restante Teste de Mann-Whitney

As variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos estão demonstradas nas figuras abaixo.

Figura 7 - Eficiência do sono em porcentagem no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p < 0,001$)

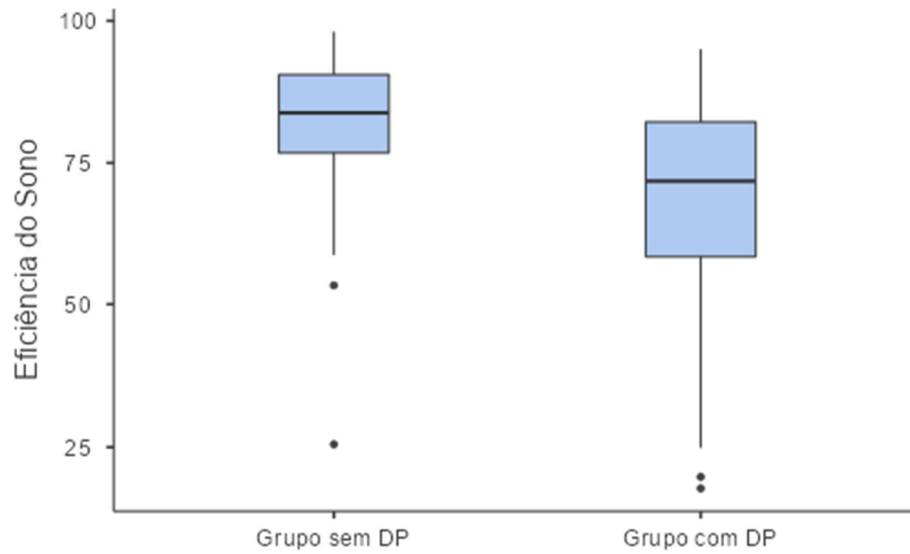


Figura 8 - Frequência de indivíduos com e sem alteração da eficiência do sono no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p < 0,001$)

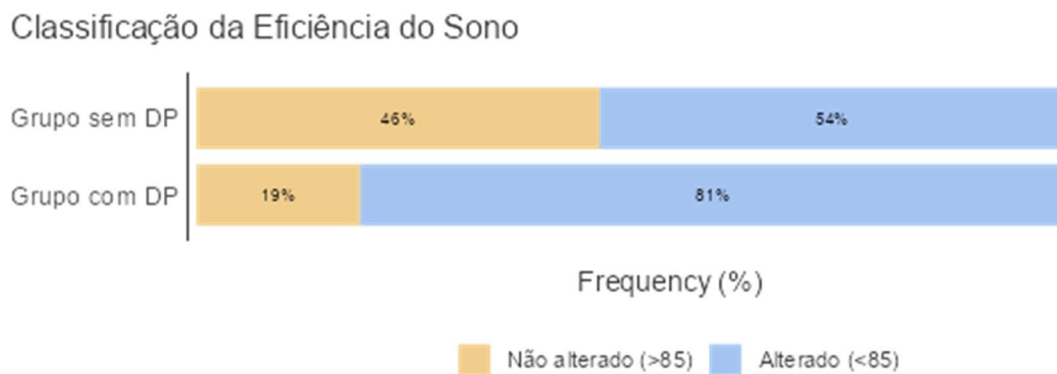


Figura 9 - Tempo total de sono em minutos no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p < 0,001$)

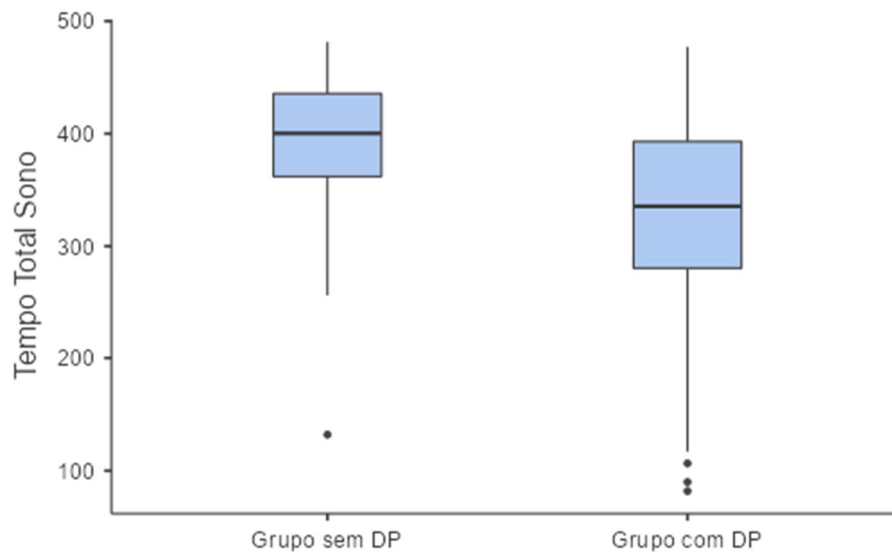


Figura 10 - Tempo acordado após adormecer em minutos (WASO, Wake after sleep onset) no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p < 0,001$)

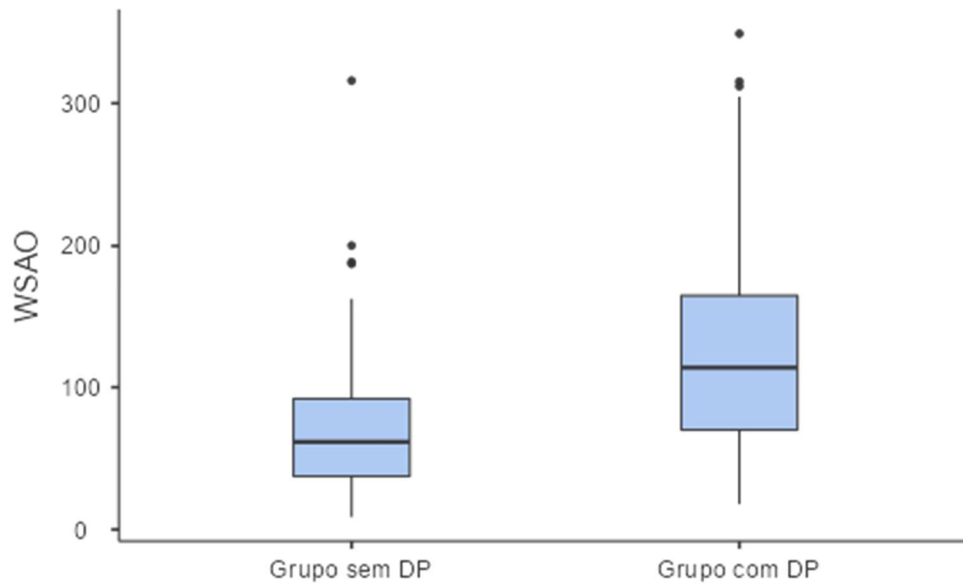


Figura 11 - Índice apneia e hipopneia no sono REM para os grupos com e sem doença de Parkinson (DP) ($p = 0,006$)

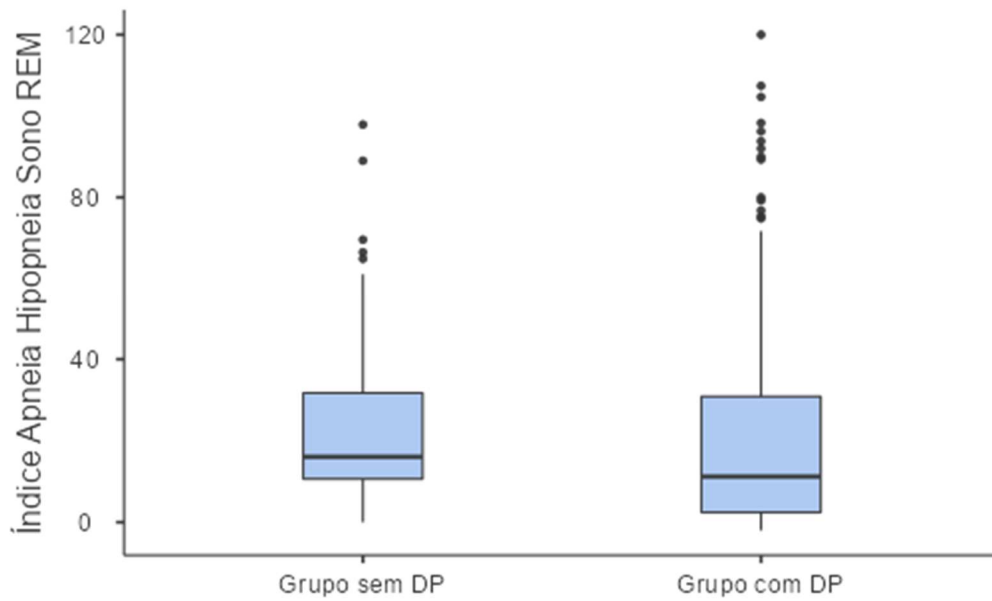


Figura 12 - Percentual do tempo de sono no estágio N2 no grupo com e sem doença de Parkinson (DP)
($p < 0,001$)

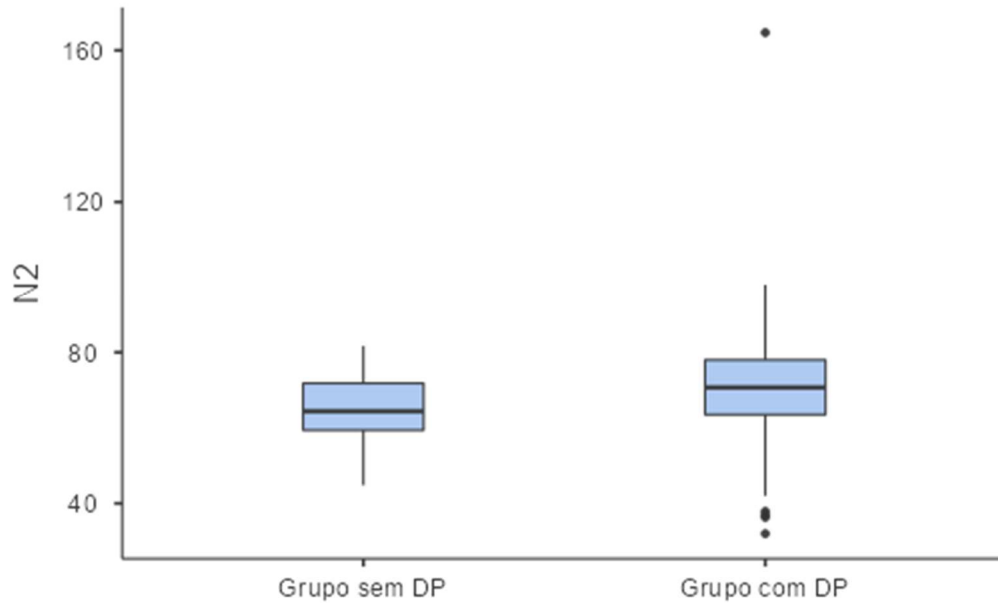


Figura 13 - Percentual do tempo de sono no estágio N3 no grupo com e sem doença de Parkinson (DP)
($p < 0,001$)

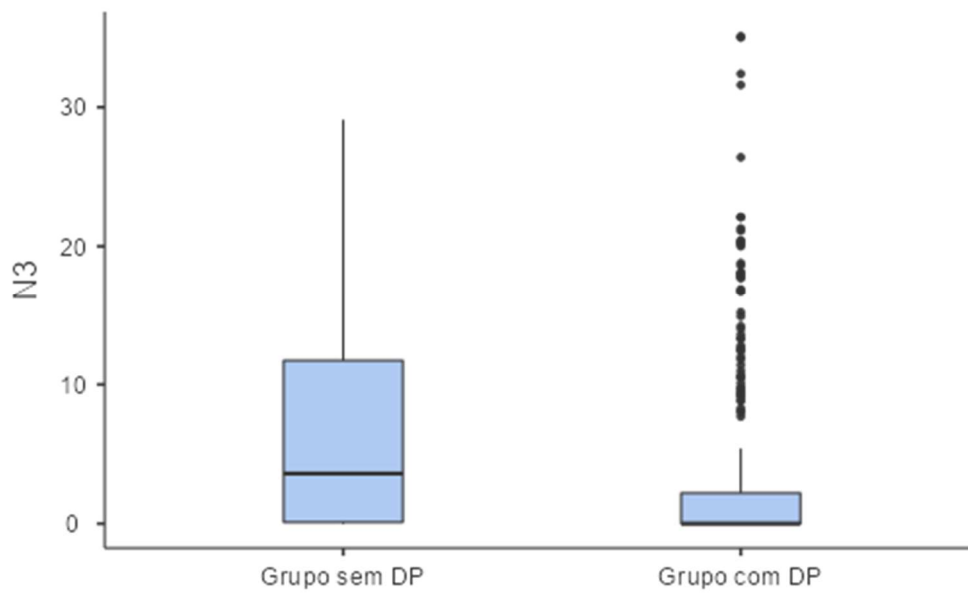


Figura 34 - Percentual do tempo de sono no estágio N3 no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p < 0,001$)

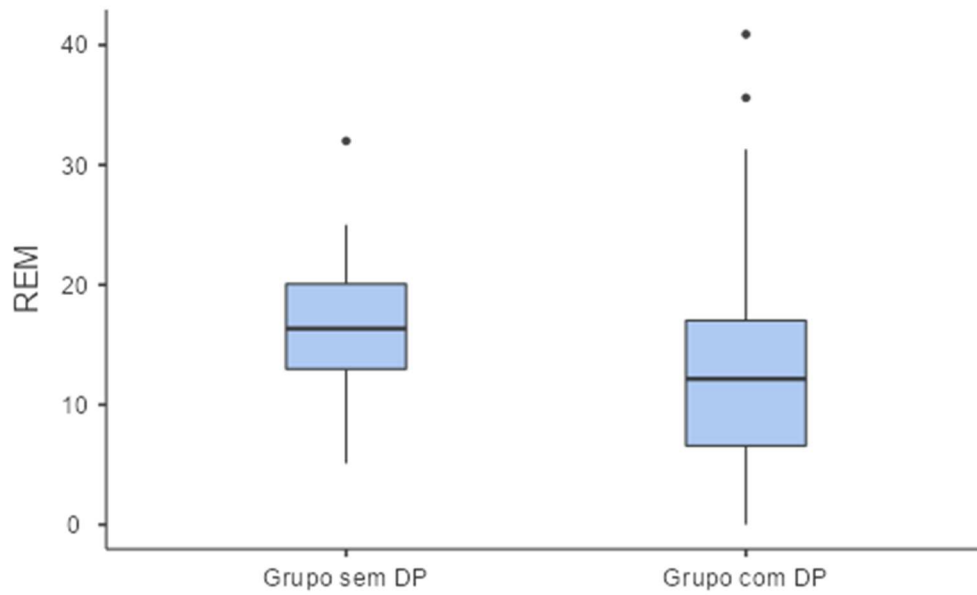


Figura 15 - Índice de Despertar para os grupos com e sem doença de Parkinson (DP) ($p = 0,032$)

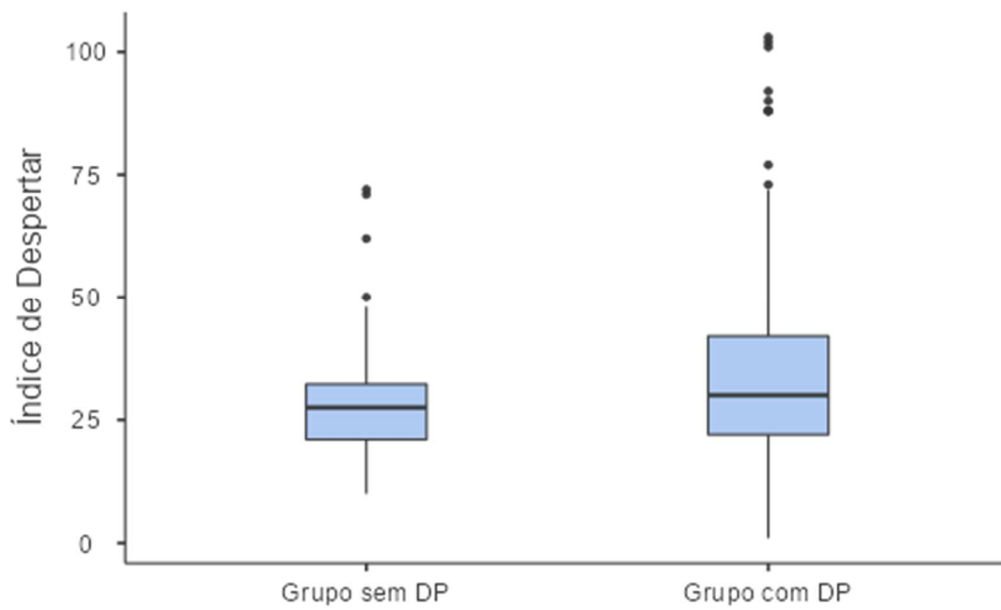


Figura 16 - Índice de Microdespertares para os grupos com e sem doença de Parkinson (DP) ($p=0,002$)

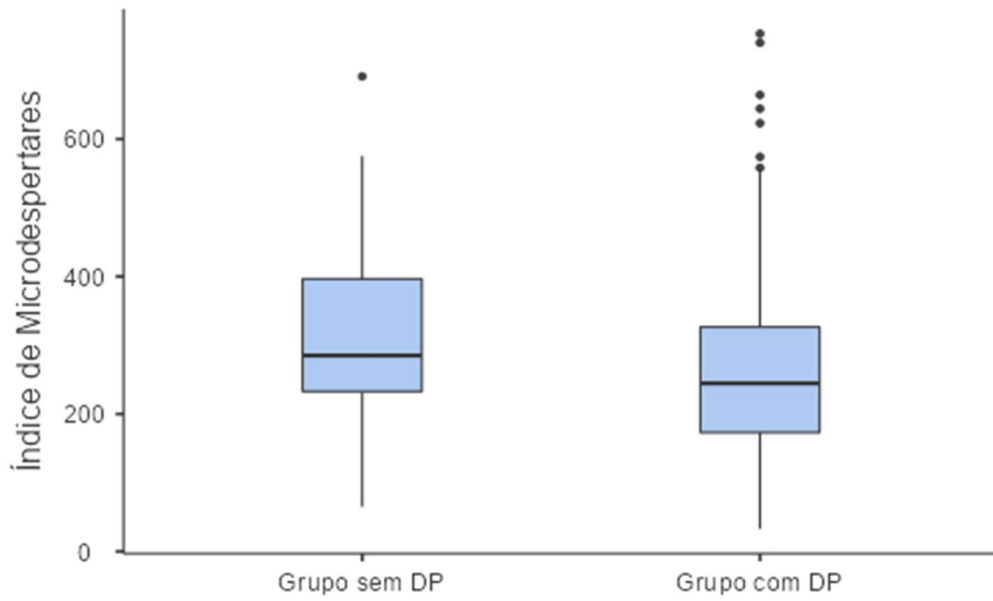


Figura 17 - Índice de Microdespertares Relacionados a Eventos Respiratórios para os grupos com e sem doença de Parkinson (DP) ($p=0,048$)

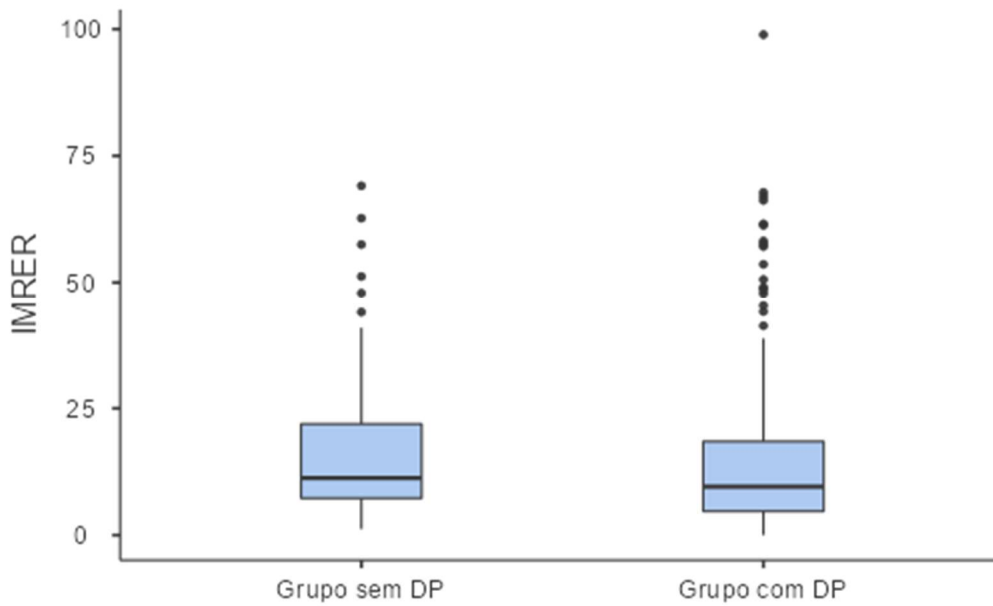
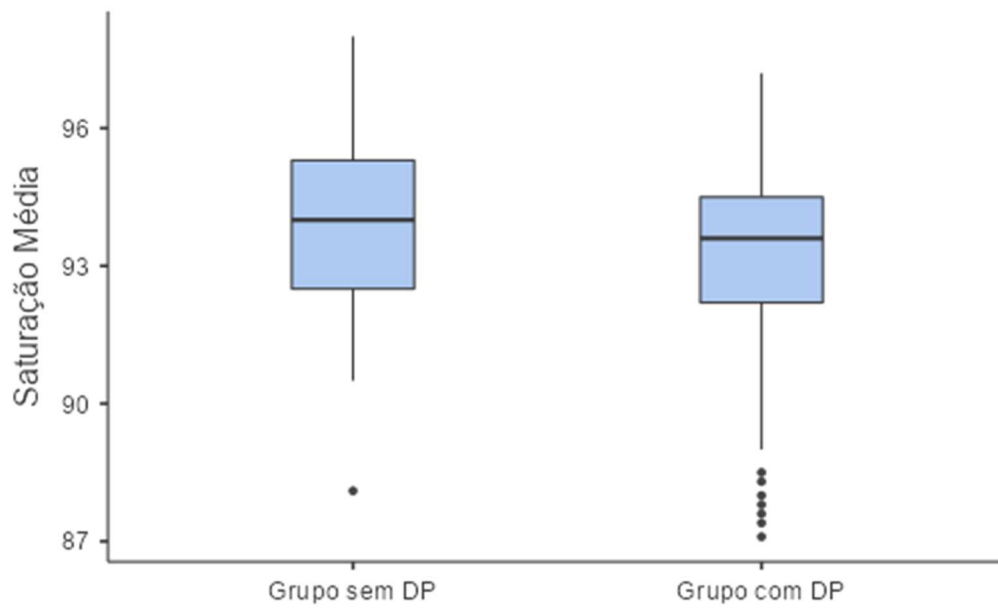


Figura 18 - Saturação média para os grupos com e sem doença de Parkinson (DP) ($p=0,042$)



Posteriormente, foi realizada a comparação entre os grupos (Controle x DP) e subgrupos de indivíduos com DP com diferentes distúrbios de sono (AOS, TCSRE e MPM) (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Parâmetros obtidos a partir da polissonografia para os subgrupos com DP comparados aos controles

	Controle (n=56)		DP+AOS (n=149)		DP+TCSR (n=13)		DP+MPM (n=5)		DP+AOS+MPM (n=32)		DP+AOS+ TCSR (n=52)		DP+TCSR+ MPM (n=5)	
	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P
Idade no momento da PSG, média ± DP	51 ± 10 (30-72)	62 ± 10,7 (33-89)	<0,001	62,5 ± 5,1 (52-70)	0,001	69,2 ± 6 (63-76)	0,016	70,3 ± 7,6 (56-81)	<0,001	66,7 ± 8,0 (44-89)	<0,001	67,4 ± 5,9 (59-75)	0,001	
EF med (Q1 – Q3)	84 (76,8-90,5)	73,4 (60,1-83,1)	<0,001	82,2 (64,1-88,2)	0,812	70,1 (54,2-76,7)	0,462	70,2 (57,3-78,1)	<0,001	70 (58-82,6)	<0,001	64,3 (62,5-70,9)	0,043	
WASO (min) med (Q1 – Q3)	61,6 (37,4-9)	107 (68-168)	<0,001	78,5 (48,6-150)	0,905	116 (80,7-175)	0,725	116 (88,3-188)	<0,001	122 (74,3-166)	<0,001	118 (109-145)	0,053	
TTS (min) med (Q1 – Q3)	400 (362-436)	338 (288-399)	<0,001	384 (304-411)	0,680	304 (227-403)	0,757	333 (279-359)	<0,001	327 (266-378)	<0,001	296 (284-320)	0,027	
N1 (%) med (Q1 – Q3)	11,3 (7,3-16,3)	13 (9-18,7)	0,775	8,5 (6,2- 25,1)	0,999	10,4 (6,3-14,8)	1,00	10,7 (7,4-22,8)	1,00	13,1 (8,3-17,1)	0,988	12,6 (5,6- 25,4)	1,00	
N2 (%) med (Q1 – Q3)	64,4 (59,4-71,8)	71,3 (65-79,3)	<0,001	57,2 (49,3-73,5)	0,976	72,4 (70,7-77,2)	0,725	69,2 (57,9-74,6)	0,960	69,5 (63,6-77,7)	0,297	68 (53-69,7)	1,00	
N3 (%) med (Q1 – Q3)	3,6 (0,1-11,7)	0,0 (0-1,3)	<0,001	1,3 (0-12,4)	1,00	0 (0-0)	0,495	0 (0-5,4)	0,512	0 (0-4,8)	0,025	0,2 (0-3,3)	0,965	
REM (%) med (Q1 – Q3)	16,4 (13-20,1)	10,9 (5,9-17,2)	<0,001	13,8 (8,9-18,1)	0,973	12,8 (12,4-14,9)	0,699	14,0 (5,4-16,9)	0,292	13,6 (8,2-16,8)	0,137	17,0 (7,8-21,9)	1,00	
LS (min), med (Q1 – Q3)	9,2 (4,3-20,5)	8,8 (4,0-16,8)	1,00	7,4 (2,7-20,1)	0,997	21 (16,8-41,7)	0,366	16,5 (7,6-38,9)	0,345	10 (5-25,5)	0,994	12,3 (7,1-30,6)	0,985	
L REM (min), med (Q1 – Q3)	114 (76,1-166)	126 (77,5-211)	0,085	150 (115-163)	0,952	161 (145-265)	1,000	148 (95-209)	0,661	167 (122- 219)	0,634	145 (128-157)	0,992	

Abreviações: DP, desvio padrão; med, mediana; min, minutos; mín, mínimo; máx, máximo; EF, Eficiência do Sono; TTS, Tempo Total de Sono; N, Estágio de Sono N; REM, Sono com Movimentos Rápidos dos Olhos; WASO; “Wake after sleep onset”; IMPM, Índice de Movimento Periódico das Pernas; ID, Índice de Despertar; IM, Índice de Microdespertares; IMRER; Índice de Microdespertares Relacionados a Eventos Respiratórios; SAT, Saturação.

		Controle (n=56)	DP+AOS (n=149)		DP+TCSR (n=13)		DP+MPM (n=5)		DP+AOS+MPM (n=33)		AOS+ TCSR (n=52)		TCSR+ MPM (n=7)	
				Valor P		Valor P		Valor P		Valor P		Valor P		Valor P
Índice	AIH, med (Q1 – Q3)	15,8 (8,9-31,6)	16,5 (10,5-33,9)	0,993	3,7 (2,2-4,6)	<0,001	5,4 (3,6- 6,9)	0,111	25,5 (15,6- 42,8)	0,486	15,3 (9,97- 27,5)	1,000	7,1 (15,6- 9,9)	0,240
Índice	AIH, NREM med (Q1 – Q3)	14,5 (7,4-34,5)	16,9 (10,7-32,5)	0,926	3,6 (2-4,7)	0,001	4,0 (1,3-6,4)	0,104	26 (12,5- 43,5)	0,576	15,5 (9,5-27,6)	1,000	5,1 (4,0-10,1)	0,451
Índice	AIH, REM med (Q1 – Q3)	16,1 (10,6-31,7)	12,3 (4,2-36,9)	0,748	5,9 (2,9-8)	0,002	1,0 (0-1,1)	0,015	25,8 (13,4- 51,4)	0,913	14,3 (8,6-30,8)	0,998	4,6 (0-11,5)	0,222
ÍD/hora	med (Q1 – Q3)	27,5 (21-32,3)	32 (24-44)	0,085	21,0 (18-27)	0,952	24 (20-28)	1,00	32,5 (20,8- 43,5)	0,661	30,5 (24,5-37)	0,634	30 (26-38)	0,992
ÍM/hora	med (Q1 – Q3)	285 (233-397)	272 (192-340)	0,706	219 (156-360)	0,754	221 (212-236)	0,682	235 (158-310)	0,184	266 (173-342)	0,592	265 (143-352)	0,985
IMRER/hora	med (Q1 – Q3)	11,3 (7,3-21,9)	12,8 (2,9-21,1)	1,00	3,1 (2,4-3,6)	<0,001	4,7 (2,9-4,8)	0,159	16,8 (10,3- 27,9)	0,900	11,8 (7-18,6)	1,00	5,7 (2,5-18,6)	0,331
IMRMM/hora	med (Q1 – Q3)	0,5 (0-3,4)	0,4 (0-1,0)	0,796	0,3 (0-0,6)	0,881	3,0 (2,1-8,2)	0,505	3,8 (0,8-7,3)	0,109	0,2 (0-0,6)	0,497	1,8 (0,6-4,6)	0,999
Tempo de SAT <90%	med (Q1 – Q3)	4,1 (0-12,8)	1,40 (0,1-14,4)	1,000	0,0 (0-0,9)	0,493	0 (0- 0)	0,284	11,2 (0,6-32,2)	0,702	0,8 (0,1-7,0)	1,000	0 (0-0,2)	0,419
SAT média	med (Q1 – Q3)	94 (92,5-95,3)	93,4 (92-94,4)	0,348	94,5 (94,2- 95,1)	0,999	95,2 (93,5- 96,2)	0,997	93 (91-93,7)	0,033	93,3 (92,0- 94,3)	0,361	93,8 (93,3- 94,3)	1,00
SAT mínima	med (Q1 – Q3)	86 (82-90)	87 (83-89)	1,000	92 (88-93)	0,023	92 (89-93)	0,177	85 (76-88)	0,763	87 (85-89)	1,000	90 (89-91,5)	0,227

Abreviações: DP, desvio padrão; med, mediana; min, minutos; mín, mínimo; máx, máximo; EF, Eficiência do Sono; TTS, Tempo Total de Sono; N, Estágio de Sono N; REM, Sono com Movimentos Rápidos dos Olhos; WASO; “Wake after sleep onset”; IMPM, Índice de Movimento Periódico das Pernas; ID, Índice de Despertar; IM, Índice de Microdespertares; IMRER, Índice de Microdespertares Relacionados a Eventos Respiratórios; SAT, Saturação

Em relação à prevalência dos distúrbios de sono, apenas um indivíduo do grupo controle apresentou RSA, mas não foi identificado TCSR e apneia central. Em contrapartida, este número foi bem elevado no grupo com DP. Ao contrário, não houve diferença em relação à frequência de AOS entre os grupos (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Prevalência de distúrbios de sono no grupo com e sem doença de Parkinson

Distúrbios de sono	Grupo sem DP (n = 56)	Grupo com DP (n = 313)	Valor de p
RSA, n (%)	1 (1,8)	154 (49,2)	<0,001*
TCSR, n (%)	0	83 (26,5)	<0,001*
Presença de apneia central, n (%)	0	84 (26,8)	<0,001*
AOS			
Sem AOS (IAH <5), n (%)	7 (12,5)	69 (22,0)	
Leve (IAH 5-15), n (%)	21 (37,5)	104 (33,2)	
Moderada (IAH 15-30), n (%)	12 (21,4)	73 (23,3)	0,319#
Grave (IAH > 30), n (%)	16 (28,6)	67 (22,4)	
IMPM (> 15 eventos/hora), n (%)	9 (16,1)	55 (17,6)	0,777*

Abreviações: RSA, Sono REM sem Atonia; TCSR, Transtorno Comportamental do Sono REM; AOS, Apneia Obstrutiva do Sono; IMPM, Índice de Movimento Periódico das Pernas.

*Teste de Qui-Quadrado, #Teste Exato de Fisher

Figura 19 - Frequência de indivíduos com e sem atonia do sono REM no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) (p<0,001)

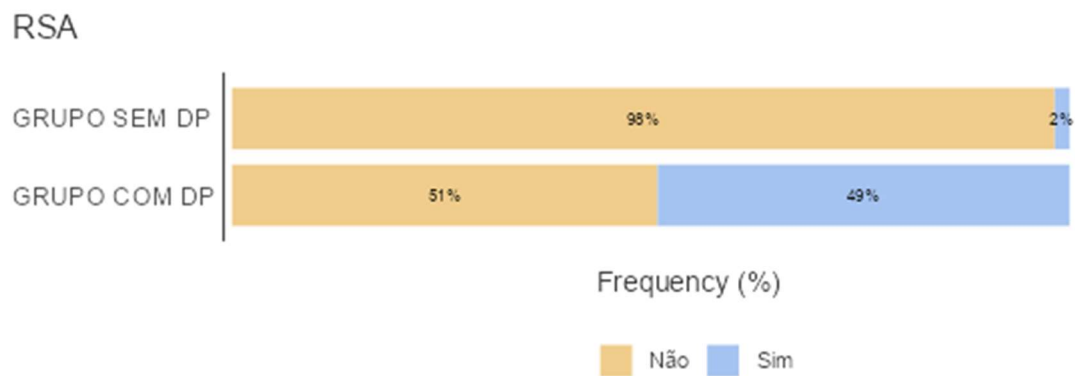


Figura 20 - Frequência de indivíduos com e sem transtorno comportamental do sono REM no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) (p<0,001)

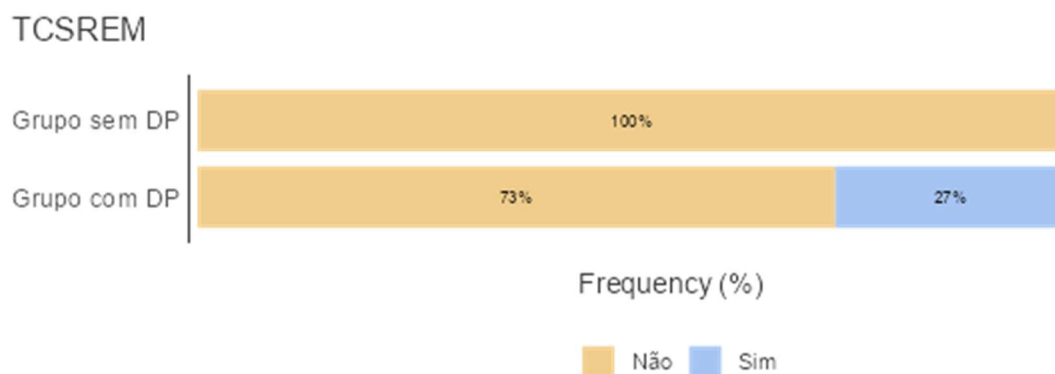
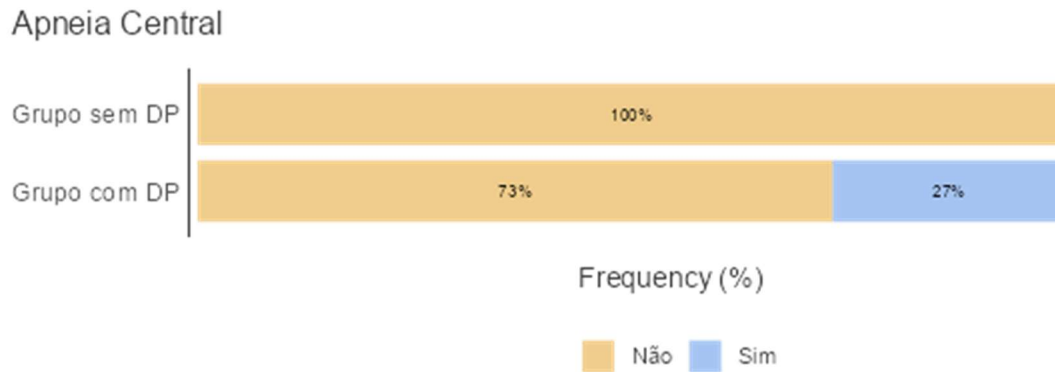


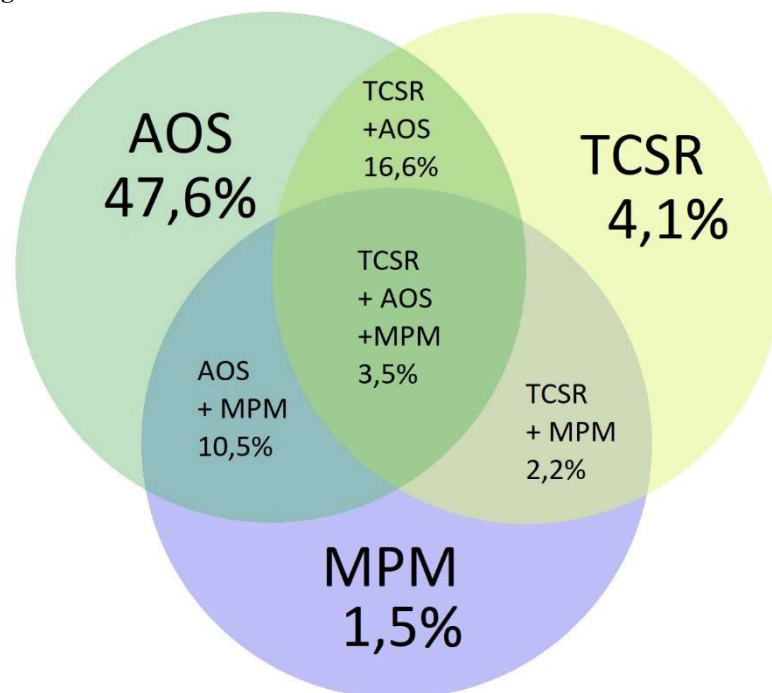
Figura 21 - Frequência de indivíduos com e sem apneia central no grupo com e sem doença de Parkinson (DP) ($p < 0,001$)



Para o grupo DP, apenas 44 (13,7%) pacientes não apresentam algum distúrbio de sono. A AOS foi o distúrbio mais prevalente. Cento e sessenta e cinco pacientes (52,7%) apresentavam um distúrbio de sono, 91 (29%) apresentavam dois distúrbios e 11 (3,5%) apresentavam três distúrbios, conforme demonstrado na figura abaixo.

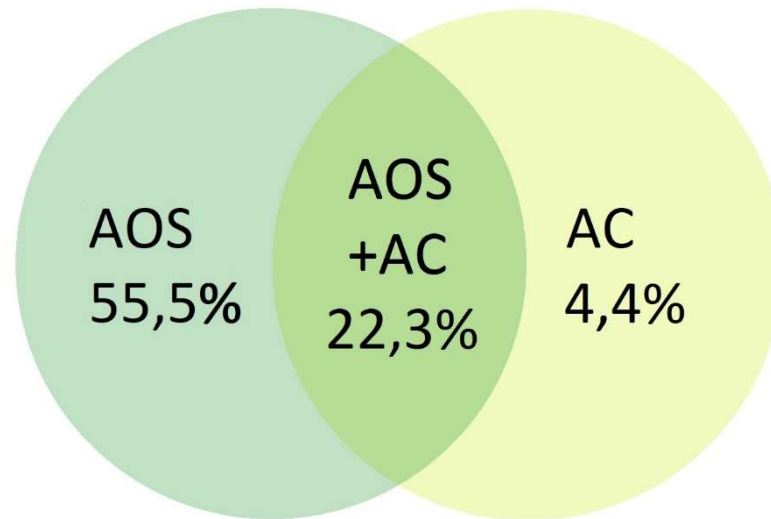
Na análise do grupo DP ($n=313$), ao considerar apenas um distúrbio, 149 tinham apenas AOS, 13 tinham TCSR e 5 tinham MPM. Ao considerar a presença de dois distúrbios, 52 tinham AOS e TCSR; 32 tinham AOS e MPM e 7 tinham TCSR e MPM. Considerando três distúrbios, 11 tinham AOS, TCSR e MPM (**Figura 20**).

Figura 22 - Prevalência dos distúrbios de sono em indivíduos com DP



Em relação aos distúrbios respiratórios, a AOS foi o distúrbio mais prevalente acometendo 174 pacientes, a apneia central foi presente em 14 pacientes e em 70 pacientes foi identificada a AOS e a apneia central (**Figura 21**). Cinquenta e cinco pacientes não tinham transtorno respiratório.

Figura 23 - Prevalência dos distúrbios respiratórios do sono nos indivíduos com DP



Foi identificada associação entre o tempo de doença e a porcentagem em N3 (**Tabela 6**).

Tabela 6 - Correlações entre as condições clínicas nos indivíduos DP e os parâmetros de sono

	N1	N2	N3	REM
Idade	($r_s = 0,099$) p = -0,080	($r_s = -0,062$) p = 0,273	($r_s = -0,005$) p = 0,937	($r_s = -0,081$) p = 0,154
Tempo de doença	($r_s = 0,049$) p = 0,390	($r_s = 0,043$) p = 0,448	($r_s = -0,128$) p = 0,024	($r_s = -0,111$) p = 0,050
UPDRS	($r_s = 0,156$) p = 0,214	($r_s = 0,091$) p = 0,473	($r_s = 0,156$) p = 0,214	($r_s = -0,264$) p = 0,034
HY	($r_s = -0,040$) p = 0,576	($r_s = 0,087$) p = 0,219	($r_s = 0,005$) p = 0,945	($r_s = -0,150$) p = 0,035

Abreviações: HY, Estágio de Hoehn e Yahr; UPDRS, UPDRS, Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson.

A análise de subgrupos foi realizada somente com o grupo DP, com o objetivo de investigar a existência de padrões polissonográficos específicos para cada um dos subgrupos. Foram comparados os grupos: grupo DP com e sem AOS, com e sem TCSR e grupo DP com e sem MPM (**Tabela 7**).

Tabela 7 - Parâmetros obtidos a partir da polissonografia para os subgrupos de indivíduos com doença de Parkinson

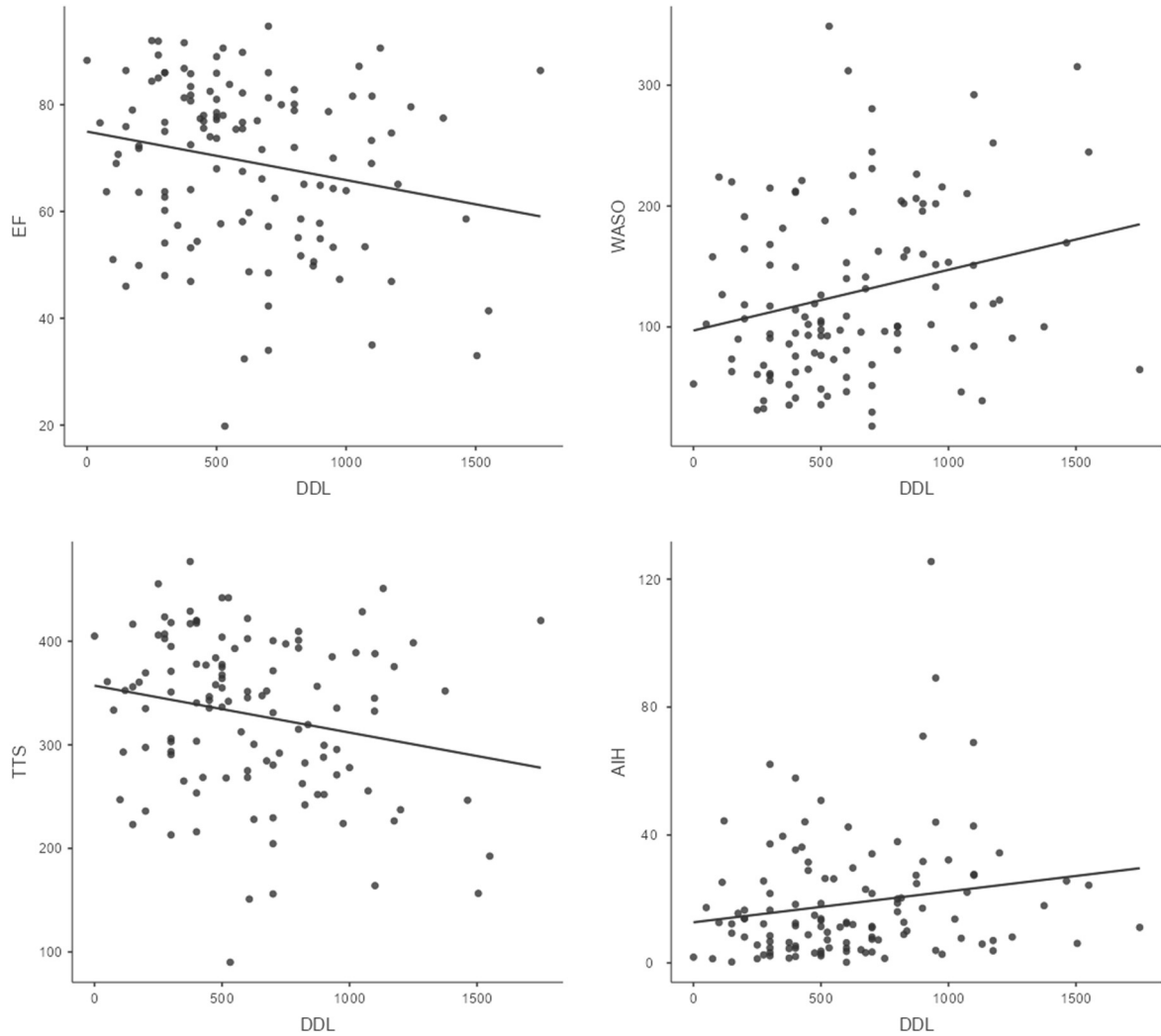
Subgrupos	Diferenças entre grupos observadas
Com AOS (n=244) Sem AOS (n=69)	<p><u>O grupo com AOS apresentou:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Idade mais avançada no momento do diagnóstico da DP: 57,8,5±10,4 anos x 56,0±8,7 anos, p=0,007; - Idade mais avançada no momento da PSG: 64,5±10 anos x 62,0±7,8 anos, p=0,036 - Menor gravidade dos sinais e sintomas avaliada por meio do UPDRSIII: 22,2±10,9 x 32±14,0, p=0,020; - Maior IAH, IAH no sono não REM e no sono REM: 18,2(10,4-34,2) x 3,10(2,0-4,5), p<0,001 17,1(10,3-32,4) x 2,6(1,6-4,0) p<0,001 14,4(5,8-36,7) x 1,80(0,0-6,9) p<0,001 - Maior ID 31,0(23,0-43,0) p=0,005 - Maior IM relacionados a eventos respiratórios e a movimentos dos membros: 257 (178-337) x 205 (155-288), p=0,002 0,4 (0,0-1,4) x 0,3(0,0-1,0), p<0,001 - Maior tempo de saturação <90%: 1,4 (0,1-14,4) x 0 (0-0,1), p<0,001; - Menor SAT média e mínima: 93,3 (91,9-94,3) x 94,4 (93-95,1), p<0,001; 87,0 (83-89) x 91,0 (88-92), p<0,001
Com TCSR (n=83) Sem TCSR (n=230)	<p><u>O grupo com TCSR apresentou:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Idade mais avançada no momento da PSG: 66±7,5 anos x 63±10,3 anos, p=0,003 - Maior tempo de doença no momento da PSG: 7 (4-10) anos x 5 (3-8) anos, p=0,001 - Menor percentual no estágio N2: 68,9 (58,4-77,2) x 71,3 (64,9-78,5), p=0,021; - Maior tempo do sono REM: 13,9 (8,4-18) x 11 (6-16,8), p=0,018; - Maior dose diária de Levodopa: 675 (400-1038) mg/dia x 550 (300-875) mg/dia, p=0,023
Com MPM (n=55) Sem MPM (n=257)	<p><u>O grupo com MPM apresentou:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Idade mais avançada no momento do diagnóstico: 62,9±7,6 anos x 56,2±10,2 anos, p<0,001; - Idade mais avançada no momento da PSG: 69,9±6,9 anos x 62,7±9,8 anos, p<0,001; - Maior latência do sono: 16,8 (8,3-41,7) x 9,3 (4,6-18,3), p<0,001 - Maior índice de microdespertares relacionado aos movimentos membros - 3,0(1,2-7,15)x 0,2(0,0-0,8), p<0,001 - Menores doses de pramipexol (p<0,001) 0,14±0,5 x 0,70±1,08

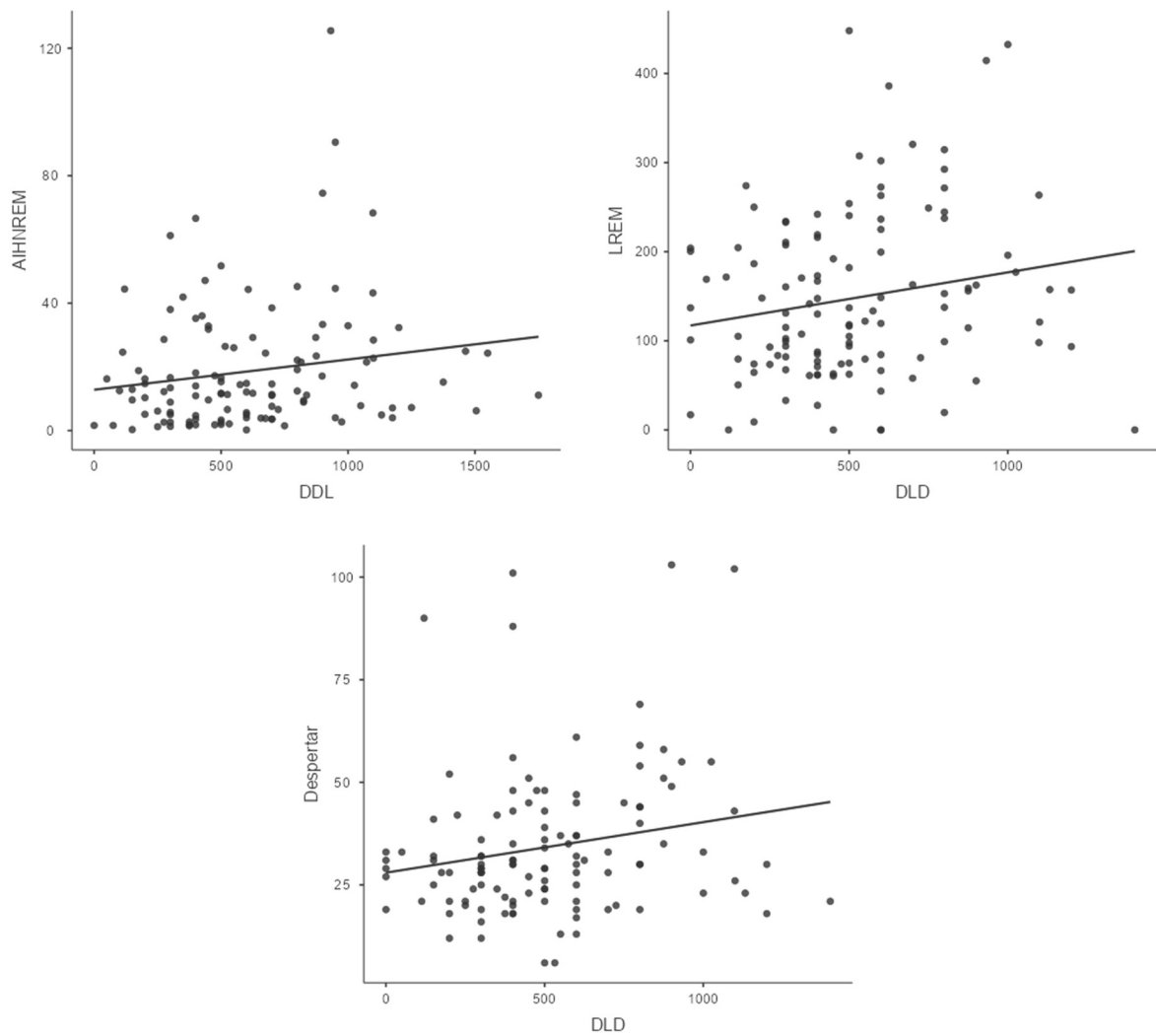
Abreviaturas: AOS, Apneia Obstrutiva do Sono; IAH, Índice de Apneia e Hipopneia; IM, Índice de Microdespertares; REM, Sono com Movimentos Rápidos dos Olhos; TCSR, Transtorno Comportamental do Sono REM; SAT, Saturação.

Foi avaliada a correlação entre a DLD e os parâmetros de sono considerando apenas os pacientes com DP que não faziam uso de medicação indutora do sono, antipsicóticos,

inibidores da MAO B e betabloqueadores (n =118). Houve correlação fraca, mas significativa entre a dosagem e os parâmetros EF ($r_s = 0,199$; $p = 0,031$), WASO ($r_s = 0,259$; $p=0,005$), TTS ($r_s = -0,218$; $p=0,018$), AIH ($r_s = 0,194$; $p = 0,035$), AIHNREM ($r_s = 0,201$; $p = 0,029$), REM ($r_s = -0,246$; $p=0,07$), L-REM ($r_s = 0,229$; $p = 0,013$), despertar ($r_s = 0,290$; $p = 0,001$).

Figura 24 - Correlações entre parâmetros da polissonografia e dose diária de Levodopa





O uso de medicamentos indutores do sono sem associação com demais medicamentos como antipsicóticos, inibidores MAO e betabloqueadores não apresentou diferença estatística com demais parâmetros da PSG.

Na análise de medidas cognitivas avaliadas por MoCA (n=44), 29 indivíduos com DP apresentaram alteração cognitiva (<26). Comparados aos indivíduos sem alteração cognitiva apresentaram diferença significativa para N1 (p=0,007), LS (p=0,034) e despertar (P=0,030) (**Tabela 8**).

Tabela 8 - Medidas cognitivas segundo MoCa de indivíduos com DP e parâmetros sono

	MoCA (<26) (n=15)	MoCA (>26) (n=29)	Valor p
N1 (%), med (Q1 – Q3)	7,7 (6,20-12,2)	13 (8,75-18,0)	p=0,007
LS (min), med (Q1 – Q3)	10 (5,70-21,9)	4,70 (3,15-8,95)	p=0,034
ÍD / hora, med (Q1 – Q3)	24 (19-31)	33 (24,5-53,5)	p=0,030

6 DISCUSSÃO

O presente estudo confirmou que indivíduos com DP apresentam alterações em diferentes parâmetros do padrão de sono, assim como maior prevalência de RSA, TCSR e apneia central quando comparados a indivíduos sem DP.

O grupo com DP foi formado por indivíduos com idade mais avançada, em sua maioria homens, inativos, com menor IMC e maior prevalência de HAS e cardiopatias. Estes achados reforçam a literatura que aponta a idade como um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (MARRAS et al., 2018), além do maior acometimento de indivíduos do sexo masculino (RUSSILLO et al., 2022) e indivíduos de baixo peso (RAHMANI et al., 2022). A evolução dos desfechos clínicos da DP leva à limitação funcional, o que contribui para o afastamento das atividades remuneradas e uma população inativa (BOUÇA-MACHADO, 2018, COLLETT et al., 2022). Em relação às comorbidades, outros estudos também mostram a maior frequência de HAS em indivíduos com DP (LIMA et al., 2022; FERNANDES; DE SOUZA ANDRADE FILHO, 2018). Esses resultados podem ser justificados pelo avanço da idade nessa população, o que determina alterações no sistema renina angiotensina, assim como o enrijecimento das grandes artérias (GAŚOWSKI et al., 2018; VIGITEL, 2020). Da mesma forma, cardiomiopatias, doença arterial coronariana, arritmias, defeitos de condução, morte súbita cardíaca e morte súbita inesperada são comuns na DP (SCORZA et al., 2018). Alterações como a degeneração noradrenérgica no SNC e periférico, disfunção do sistema autônomo, diminuição de noradrenalina nos nervos periféricos pós-ganglionares e a sensibilidade diminuída dos barorreceptores são tidos como fatores que ocasionam alteração cardíaca nessa população (SCORZA et al., 2018).

A amostra de indivíduos com DP do presente estudo apresentou comprometimento leve a moderado da doença de acordo com os resultados obtidos no UPDRS. A maioria (40%) encontrava-se no estágio 2 da doença, o que caracteriza o comprometimento bilateral, mas sem prejuízo no equilíbrio. Dentre os pacientes que tinham a avaliação do nível de independência funcional (n=109), aproximadamente 92% eram independentes (valores na SE \geq de 80%). Conforme esperado, 92% dos indivíduos faziam uso de Levodopa de liberação imediata. Essa medicação ainda é considerada de primeira escolha para o tratamento de DP apesar de suas complicações em longo prazo (GILBERT et al., 2022). A DDL foi de 600mg/dia, sendo que 28,1% dos indivíduos com DP faziam uso de medicação indutora de sono.

A partir dos resultados obtidos por meio da PSG, os indivíduos com DP apresentaram diminuição nos parâmetros de EF, TTS, porcentagem nos estágios N3 e REM, IM, IMRER e

índice de saturação de O₂ média. Além disso, os valores de WASO, porcentagem no estágio N2 e ID foram maiores quando comparados aos indivíduos do grupo sem DP. A EF, TTS e WASO são parâmetros associados, indicando que quanto menor a EF e o TTS, maior será o WASO, como aconteceu no nosso grupo com DP, principalmente na presença da AOS. Essas alterações apontam a redução do sono e a má qualidade nessa população, já apresentados em outros estudos (ZHANG et al., 2020, ORSO et al.,2022).

Com relação aos estágios do sono NREM, a proporção em N2 foi maior no grupo DP, especificamente nos indivíduos com AOS, corroborando os achados de González-Naranjo et al., 2019. Em contrapartida, o tempo em N3 foi menor no grupo DP, sendo observada a diminuição no grupo com AOS e AOS+TCSR, corroborando estudos anteriores (SOBREIRA-NETO, 2019; ZHANG et al., 2020). Estudos indicam que as alterações do sono de ondas lentas são atribuídas aos efeitos diretos da AOS (WETTER et al., 2001; MANSOUR et al., 2013; ZHANG et al., 2020). A presença de AOS é acompanhada por despertares de intensidade e frequência relacionados com a sua gravidade (DIEDERICH et al., 2005; MCNICHOLAS; PEVERNAGIE, 2022). Essas interrupções dificultam a transição do sono para estágios mais profundos, como N3 e REM, fazendo com que o indivíduo permaneça mais tempo em estágios superficiais como N2 (GONZÁLEZ-NARANJO et al., 2019). Além disso, a literatura também aponta o aumento de N2 em indivíduos com DP associado ao diagnóstico de depressão, quando há alterações relacionadas às áreas frontais envolvidas com o processamento emocional (BORREGUERO et al., 2014; LIU et al., 2019). Nossos resultados mostraram correlação negativa com o tempo de doença, indicando que quanto maior a duração da doença, menor o tempo em N3, também citado em outros estudos (DIEDERICH et al., 2005; SOHAIL et al., 2017; ZHANG et al., 2020). Com a evolução da DP, há o comprometimento de áreas do SNC, como o tronco encefálico e tálamo, que estão envolvidas na regulação desse estágio (SCHREINER et al., 2019; BETTA et al., 2021).

Da mesma forma que o estágio N3, houve diminuição do tempo do sono REM quando comparando o grupo DP com o grupo sem DP. Ao comparar com os subgrupos, essa diferença se manteve apenas no grupo DP com AOS, o que reforça a fragmentação do sono devido ao aumento das transições de estágio e despertares (GONZÁLEZ-NARANJO et al., 2019). Regiões responsáveis pelo sono REM como núcleo SDL e regiões hipotalâmicas são acometidas com a evolução da doença, levando a alterações nesse estágio do sono (BRAAK, 2004; MARTINEZ-RAMIREZ, 2015; ZHANG, 2020).

O IAH em REM foi menor nos indivíduos com DP ao comparar com o grupo controle, sendo que essa diferença permaneceu nos subgrupos com TCSR e MPM. Outros parâmetros

como AIH e AIH não REM também diminuíram na análise de subgrupo quando na presença do TCSR. Esses resultados sugerem do padrão diferenciado de apneia na presença do TCSR. Geralmente os eventos apneicos ocorrem nos estágios N1, N2 e REM, sendo os que acontecem no estágio REM de intensidade mais grave devido à atonia completa do corpo. Na perda da atonia, como ocorre no TCSR, os eventos diminuem ou mesmo reduzem de gravidade (HUANG et al., 2011; BUGALHO et al., 2017; JO et al., 2018; SHEN et al., 2020; LAJOIE et al., 2020).

O ID foi maior e o IM foi menor nos indivíduos com DP, contudo ambos os parâmetros não apresentaram diferença estatística quando analisado nos subgrupos específicos de distúrbios de sono. Esses resultados sugerem que outros fatores podem estar envolvidos na fragmentação do sono, como o quadro de noctúria, câimbras e tensão muscular que têm sido associados à alteração na continuidade do sono (NORLINAH et al., 2009; GONZÁLEZ-NARANJO et al., 2019; CAI et al., 2019; ORSO et al., 2022).

O IMRER foi diminuído nos indivíduos com DP, especialmente na presença do TCSR. Esse resultado torna-se questionável uma vez que o IM não apresentou diferença na análise desse mesmo grupo. Esses resultados podem ser justificados pela limitação do método. A quantificação dos eventos respiratórios é realizada manualmente, portanto a possível variabilidade inter-observador pode ser uma explicação desse resultado.

Em relação aos níveis de saturação, a saturação média de oxigênio foi diminuída no grupo DP, principalmente na presença de AOS associado a MPM. Estudo anterior, na população em geral, apontou que na presença de ambos os distúrbios de sono, o índice AIH é maior comparado apenas ao AOS, também mostrado em nossos dados (ZHOU et al., 2021). Corroborando com essa afirmação, um outro estudo evidenciou que a presença de MPM concomitante a AOS foi associado a idade mais elevada, maior presença de comorbidades, maior dessaturação índice de dessaturação de oxigênio e baixo limiar de excitação respiratória (WANG et al., 2021). Futuras comparações seriam necessárias para confirmar essa afirmação no grupo DP (ZHOU et al., 2021). A saturação mínima não apresentou diferença entre os grupos, porém quando comparado nos subgrupos foi maior no grupo com TCSR. Esse aumento se deve à ausência do TCSR no grupo controle, assim como a presença de AOS nesse grupo. Outro ponto a ser ressaltado é que este resultado pode ser devido às alterações das vias aéreas presentes nessa população. Indivíduos com DP apresentam padrão pulmonar restritivo, aumento da rigidez da parede torácica, diminuição do volume pulmonar devido as alterações estruturais, como a cifoescoliose, diminuição da pressão inspiratório e expiratória (DOCU AXELERAD et al., 2021).

Indivíduos com DP apresentaram maior prevalência do RSA, TCSR e apneia central comparado ao controle. Conforme já consolidado na literatura, o TCSR assim como o RSA tem sido apontado como um potencial marcador de risco para fenoc conversão em doenças neurodegenerativas, sendo esse risco de até 90% para DP, após 14 ou mais anos em estudo longitudinal (POSTUMA et al., 2014, GALBIATI et al., 2019, FERNANDES et al., 2022).

O resultado de maior prevalência de RSA no grupo DP é esperado por ser uma das condições para o diagnóstico de TCSR. O acúmulo de α -sinucleína em áreas responsáveis pela atonia do sono REM como o LC é a explicação fisiopatológica desse transtorno na DP. O LC tem a função de estimular motoneurônios inibitórios através da ação de neurotransmissores glutamatérgicos. (BOEVE et al., 2007). Quanto à presença de sonhos violentos, a disfunção do sistema límbico e amígdala são apontadas (MCNAMARA et al., 2010).

A prevalência da apneia central foi maior do que estudos anteriores quando analisada de forma agrupada com AOS (26,8%), já quando analisada isoladamente (4,4%) essa prevalência se assemelha a demais estudos (YONG et al., 2011; VALKO et al., 2014). Acredita-se que a diferença metodológica dos estudos, assim como o número limitado das amostras possa ter influenciado nessas diferenças. A literatura que associa as duas condições clínicas (DP e apneia central) é limitada e inconclusiva. Além das alterações neurofisiológicas citadas acima, o desequilíbrio do sistema nervoso autônomo pode estar associado a esse distúrbio, além de fatores como a idade, o sexo masculino, a presença de insuficiência cardíaca, o uso crônico de opioides e agonistas dopaminérgicos e a presença de TCSR (DE COCK et al., 2015; VALKO et al., 2014; SHEN et al., 2020; Ishikawa, 2021; OKSENBERG et al., 2022).

A prevalência geral de distúrbios do sono nos indivíduos com DP, evidenciados por meio da PSG, foi de aproximadamente 86%, o que se assemelha a outros estudos da literatura (NORLINAH et al., 2009; ALATRISTE-BOOTH et al., 2015, ZUZUÁRREGUI et al., 2020). A literatura aponta até 96,5% (SOBREIRA-NETO et al., 2017). A AOS foi o distúrbio mais prevalente de forma agrupada em nossa amostra (77,9%), seguido pelo TCSR (26,5%) e menos presente o MPM (17,6%). A prevalência da AOS associada a demais distúrbios de sono como TCSR e MPM foi maior que o proposto pela literatura que se apresenta em torno de 27% a 62,5% (DE COCK et al., 2015; MARTINEZ-RAMIREZ et al., 2015; SOBREIRA-NETO et al., 2017). Já quando considerada de forma isolada, essa prevalência permanece em torno de 47,6%, como já citado na literatura. A maior prevalência da AOS pode ser explicada devido às disfunções das vias aéreas superiores, o acometimento das vias de controle central além da imobilidade decorrente da doença. Diferentemente da população em geral com AOS, os indivíduos com DP apresentam disfunções glóticas e supraglóticas, além da diminuição do

tônus muscular das vias aéreas superiores ocasionada pelo próprio processo patológico da doença (VINCKEN et al., 1989). A neurodegeneração de áreas do tronco encefálico como o núcleo motor do vago, núcleo do trato solitário, o núcleo ambíguo, o núcleo retroambíguo dorsal, bem como o complexo pré-Bötzinger, responsáveis pela coordenação respiratórias e pela identificação da hipoxemia periférica ou hipercapnia pode ser a explicação da alteração do controle central (DOCU AXELERAD et al., 2021; KACZYŃSKA et al., 2022). Recentemente, outras estruturas como LC e NR, têm sido apontadas como também responsáveis na regulação respiratória principalmente no processo de quimiorrecepção central. A ativação de neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos são associadas à elevação das variáveis respiratórias como frequência respiratória e volume corrente (VIEMARI et al., 2008; HAWKINS et al., 2015; COON et al., 2018; DOCU AXELERAD et al., 2021; KACZYŃSKA et al., 2022).

Considerando os diferentes métodos de diagnóstico do TCSR, sua prevalência varia de 19,4% a 54,8% (SIXEL-DÖRING et al., 2011; ZHANG et al., 2017; HUANG et al., 2018, ORSO et al., 2022). Uma revisão sistemática recente refere uma prevalência de 46% e aponta que indivíduos com esse distúrbio usa maiores doses de Levodopa (CAO et al., 2022; MAGGI et al., 2023), como apontado em nossos resultados.

Estudos apontam maior prevalência de MPM em indivíduos com DP e associam uma piora desses movimentos à gravidade da doença (MARTINEZ-RAMIREZ et al., 2015; COVASSIN et al., 2012; ZANG et al., 2020). Em nosso estudo não foi encontrada diferença, o que pode ser explicado pela proporção de indivíduos em uso de agonistas dopaminérgicos (38%). O uso dessa classe medicamentosa ocasiona a diminuição dos MPM (HOXHA et al., 2022). Além desse fator outros autores também apontam como influenciadores os fatores genéticos, idade, sexo masculino, deficiência de ferro, insuficiência renal, sedentarismo, tabagismo, obesidade, diabetes, uso de antidepressivos, como benzodiazepínicos, além do baixo teor de magnésio (SZENTKIRÁLYI et al., 2019; JOSEPH et al., 2022, KOLLA et al., 2018; HOXHA et al., 2022). A explicação mais aceita para a associação do distúrbio de movimento e a DP é degeneração nigroestriatal (HAPPE et al., 2003). O núcleo dopaminérgico central A11, localizadas no hipotálamo lateral, envia projeções inibitórias para medula espinhal (receptores D3), com o déficit dopaminérgico ocorre a perda dessa inibição supraespinhal, facilitando assim os reflexos medulares flexores (FRENCH et al., 2016).

Na análise de apenas indivíduos com DP, quando associado a AOS esses eram mais idosos, apresentaram maior IAH, AIH em NREM, AIHREM, IMRER, IMRMM além de menor gravidade dos sinais e sintomas avaliada por meio do UPDRSIII, aumento do tempo de saturação de oxigênio menor 90% e menores valores de saturação mínima de oxigênio

comparado aos DP sem apneia. Assim como na população em geral, a idade é um fator de risco para AOS nos indivíduos com DP, conforme evidenciado em estudos anteriores (SOBREIRA-NETO, 2019; SHEN et al., 2020). O IAH foi aumentado, resultado esse já esperado uma vez que é necessária elevação nesse parâmetro para confirmação do diagnóstico. O AIHNREM e IAHREM estiveram aumentados, uma vez que o padrão apneico ocorreu com frequência durante os estágios N1 e N2 e REM (LI; VEASEY, 2012). O maior índice de despertares, assim como maior IMRER, provavelmente resulta da fragmentação excessiva do sono decorrente dos eventos respiratórios obstrutivos, conforme resultados já encontrados (VALKO et al., 2014; SOBREIRA-NETO, 2019; BAHR et al., 2021). Geralmente esses despertares ocorrem em estágios mais leves do sono como o sono NREM e apresentam intensidade e duração variadas (BAHR et al., 2021). A gravidade dos sinais e sintomas avaliada pelo UDRSIII foi menor nos indivíduos com AOS, mas estudos anteriores não apresentam diferenças entre os grupos (BÉLAND et al., 2015; SHEN et al., 2020) ou encontraram resultados contrários (SOBREIRA-NETO et al., 2019; MENG et al., 2020; ELFIL et al., 2021).

Os indivíduos com DP e TCSR apresentaram idade mais elevada, aumento do sono REM, doses diárias de Levodopa mais elevadas, assim como menor proporção do estágio N2. A incidência do TCSR aumenta com a idade e com o tempo de doença conforme já descrito anteriormente. (BAUMANN-VOGEL et al., 2020; ZIMANSKY et al., 2021, MAGGI et al., 2023). As alterações do estágio REM corroboraram com os resultados de uma meta análise recente (ZHANG et al., 2020). A diminuição do estágio N2 pode ser explicada pela presença de sintomas motores e não motores mais graves na presença do TCSR (ZHANG et al., 2020; XIE et al., 2020). Esses sintomas podem ter contribuído para maior fragmentação do sono e diminuição desse estágio. Contudo assim como estudo anterior a média UPDRS não foi diferente entre os grupos (SOBREIRA-NETO; 2018), essa diferença de resultado se deve provavelmente a metodologia usada nos estudos, como o registro do UPDRS na fase ON ou OFF.

Da mesma forma, indivíduos com TCSR usavam doses diárias de Levodopa mais elevadas corroborando outros estudos (SOBREIRA-NETO et al., 2019; MAGGI et al., 2023). Conforme aponta a literatura, indivíduos DP com TCSR encontram-se em estágios mais avançado da doença e apresentam respostas reduzidas a medicamentos dopaminérgicos, consequentemente necessitam de doses mais elevadas das medicações, porém doses elevadas Levodopa diária podem estar associadas à maior prevalência do TCSR (SIXEL-DÖRING et al., 2011; NOMURA et al., 2013, SOBREIRA-NETO et al., 2019; CAO et al., 2022).

Indivíduos com DP associado a MPM (>15eventos/hora) eram mais idosos, assim como tinham idade mais avançada no início dos sintomas da doença e aumento da latência do sono. A prevalência de MPM aumenta com a idade, assim como a prevalência da DP (SZENTKIRÁLYI et al., 2019; BALESTRINO et al., 2020). A latência do sono aumentada nesses indivíduos provavelmente é devido ao quadro associado de insônia, distúrbio muito associado às alterações dos movimentos de membros (DRAKATOS et al., 2021; ORSO et al., 2022). O IMRMM foi elevado, contudo, o ID não foi elevada, o que aponta na direção de os MPM serem epifenômenos.

Em relação ao uso de medicamentos, a dose diária de Levodopa correlacionou de forma positiva com WASO, AIH, AIHR, L-REM e despertares, e negativamente com EF e TTS. Um estudo de revisão nessa população também encontrou correlações similares, doses mais elevadas de LED foram associadas ao aumento LS, WASO, e REM e diminuição do TTS (ZHANG et al., 2020). Em relação ao AIH, os efeitos da Levodopa sobre a via respiratória ainda são inconsistentes. Alguns estudos não confirmam ou apresentam efeitos limitados do uso da Levodopa nos parâmetros respiratórios (TANDON et al., 2020; DE OLIVEIRA et al., 2022). O efeito das medicações ocorre conforme a ação de seus receptores, medicações que atuam nos receptores D1/D2, quando usado em pequenas doses ocasiona sonolência e aumento do sono REM, já em doses elevadas estimulam o receptor D1, promovendo supressão de NREM e REM (RYE et al., 2002).

Indivíduos com alteração cognitiva apresentaram diminuição do tempo de N1, LS e despertares. Esse quadro hipotetiza a dificuldade de iniciar o sono, quadro compatível com insônia inicial. Estudos apontam que na DP, esse quadro está associado ao aumento de ansiedade e depressão, impulsividade, sonolência diurna excessiva, fadiga, disfunção autonômica e doses mais altas de medicamentos dopaminérgicos (ZHU et al., 2016). A etiologia na DP pode ser explicada pela própria degeneração dopaminérgica nos núcleos da base somado à persistência dos sinais motores durante o sono não REM (MIZRAHI-KLIGER et al., 2022).. Em uma meta análise que avaliou esse quadro na DP evidenciou que indivíduos com insônia apresentaram pior desempenho cognitivo geral, além de piora nas medidas objetivas como memória, atenção, resolução de problemas cognitivo e outros (WARDLE-PINKSTON et al., 2019).

As informações do presente estudo foram levantadas a partir de registros em prontuários, o que consiste em uma importante limitação, já que as avaliações podem ser feitas por profissionais diferentes, além de registros incompletos. No entanto, foram utilizados dados coletados a partir da PSG, que consiste em um exame padrão ouro para avaliar o sono, o que

fortalece o estudo. Outro fator de limitação é que são informações provenientes de pacientes acompanhados em um hospital de reabilitação, predominantemente em estágios mais iniciais da doença, o prejudica a validação externa. Outro fator de limitação é a diferença entre os grupos controle e DP em relação ao sexo e à idade. Estudos longitudinais, principalmente a partir do diagnóstico clínico da doença, pode trazer informações importantes sobre os distúrbios de sono nessa população.

7 CONCLUSÃO

Os indivíduos com DP apresentam muitas alterações fisiológicas do sono quando comparados ao grupo controle. No grupo DP, a AOS foi o distúrbio mais prevalente, seguido pelo TCSR MPM. Houve correlação entre o tempo de doença e a porcentagem no estágio N3, UPDRS e HY com porcentagem de REM.

A avaliação do sono, principalmente a partir da PSG que é considerada o padrão ouro, deve ser incentivada no acompanhamento clínico desses indivíduos. Dessa forma, a identificação de alterações fisiológicas na arquitetura do sono dessa população pode nortear a conduta terapêutica, minimizando as possíveis complicações que podem surgir com a evolução da doença.

REFERÊNCIAS

- ALATRISTE-BOOTH, Vanessa et al. Prevalence and correlates of sleep disorders in Parkinson's disease: a polysomnographic study. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 73, p. 241-245, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140228>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- ALLEN, R. P. et al. International restless legs syndrome study Group. 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**, v. 15, n. 8, p. 860-873, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- AMATO, Ninfa; CAVERZASIO, Serena; GALATI, Salvatore. Clinical implication of high-density EEG sleep recordings in Parkinson's disease. **Journal of neuroscience methods**, v. 340, p. 108746, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108746>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- ANJOS, Luiz A. Índice de massa corporal (massa corporal. estatura-2) como indicador do estado nutricional de adultos: revisão da literatura. **Revista de Saúde pública**, v. 26, p. 431-436, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89101992000600009>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- BAHR, Katharina et al. Intensity of respiratory cortical arousals is a distinct pathophysiologic feature and is associated with disease severity in obstructive sleep apnea patients. **Brain Sciences**, v. 11, n. 3, p. 282, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/brainsci11030282>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- BAILEY, Grace A. et al. Sleep disturbance in movement disorders: insights, treatments and challenges. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 92, n. 7, p. 723-736, 2021.
- BALESTRINO, Roberta; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson disease. **European journal of neurology**, v. 27, n. 1, p. 27-42, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.14108>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- 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. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.22643>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- BAUMANN-VOGEL, Heide et al. REM sleep behavior in Parkinson disease: Frequent, particularly with higher age. **Plos one**, v. 15, n. 12, p. e0243454, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243454>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- BÉLAND, Sarah-Gabrielle et al. Observational study of the relation between Parkinson's disease and sleep apnea. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 5, n. 4, p. 805-811, 2015.
- BERG, Daniela et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 12, p. 1600-1611, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.26431>. Acesso em: 14 dez. 2022.

- BERRY, Richard B. et al. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 13, n. 5, p. 665-666, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5664/jcsm.6576>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- BERSON, David M.; DUNN, Felice A.; TAKAO, Motoharu. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. **Science**, v. 295, n. 5557, p. 1070-1073, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1067262>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- BESEDOVSKY, Luciana; LANGE, Tanja; HAACK, Monika. The sleep-immune crosstalk in health and disease. **Physiological reviews**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- BETTA, Monica et al. Cortical and subcortical hemodynamic changes during sleep slow waves in human light sleep. **NeuroImage**, v. 236, p. 118117, 2021.
- BETTS, T. A.; ALFORD, C. β -Blockers and sleep: a controlled trial. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 28, p. 65-68, 1985. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00543712>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- BISHIR, Muhammed et al. Sleep deprivation and neurological disorders. **BioMed research international**, v. 2020, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5764017>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- BOEVE, Bradley F. et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. **Brain**, v. 130, n. 11, p. 2770-2788, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awm056>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- BONSIGNORE, Maria R. et al. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. **Multidisciplinary respiratory medicine**, v. 14, n. 1, p. 1-12, 2019.
- BONSIGNORE, Maria R.; SAARES RANTA, Tarja; RIHA, Renata L. Sex differences in obstructive sleep apnoea. **European Respiratory Review**, v. 28, n. 154, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/16000617.0030-2019>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- BORGES, Conrado Regis et al. Alzheimer's disease and sleep disturbances: a review. **Arquivos De neuro-psiquiatria**, v. 77, p. 815-824, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190149>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- BOUÇA-MACHADO, Raquel; MAETZLER, Walter; FERREIRA, Joaquim J. What is functional mobility applied to Parkinson's disease?. **Journal of Parkinson's disease**, v. 8, n. 1, p. 121-130, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/jpd-171233>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- BOULOS, Mark I. et al. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 7, n. 6, p. 533-543, 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30057-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30057-8). Acesso em: 14 dez. 2022.
- BOVOLENTA, Tânia M. et al. Average annual cost of Parkinson's disease in São Paulo, Brazil, with a focus on disease-related motor symptoms. **Clinical interventions in aging**, p. 2095-2108, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/cia.s151919>. Acesso em: 14 dez. 2022.

BRAAK, Heiko et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. **Cell and tissue research**, v. 318, p. 121-134, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>. Acesso em: 14 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2020: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico- estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2020**. Brasília: MS, 124 p., 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/relatorio-vigitel-2020-original.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2022.

BRUNI, Oliviero et al. Herbal remedies and their possible effect on the GABAergic system and sleep. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 530, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13020530>. Acesso em: 20 nov. 2022.

BUGALHO, Paulo et al. The influence of sleep disordered breathing in REM sleep behavior disorder. **Sleep Medicine**, v. 37, p. 210-215, 2017.

BUGALHO, Paulo et al. Polysomnographic predictors of sleep, motor and cognitive dysfunction progression in Parkinson's disease: a longitudinal study. **Sleep Medicine**, v. 77, p. 205-208, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.06.020>. Acesso em: 25 nov. 2022.

CAETANO, Dorgival. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. In: **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas**. Editora Artes Medicas Sul, 1993.

CAI, Guo-En et al. Sleep fragmentation as an important clinical characteristic of sleep disorders in Parkinson's disease: a preliminary study. **Chinese Medical Journal**, v. 132, n. 15, p. 1788-1795, 2019.

CAO, Ruihua et al. Association Between Dopaminergic Medications and the Evolution of REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease. **Frontiers in Neurology**, p. 1116, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.880583>. Acesso em: 25 nov. 2022.

CARSKADON, Mary A.; DEMENT, William C. Monitoring and staging human sleep. **Principles and practice of sleep medicine**, v. 5, p. 16-26, 2011.

CECATO, Juliana Francisca et al. Poder preditivo do MoCa na avaliação neuropsicológica de pacientes com diagnóstico de demência. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 17, p. 707-719, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2014.13123>. Acesso em: 20 nov. 2022.

CHAHINE, Lama M. et al. Surface EMG activity during REM sleep in Parkinson's disease correlates with disease severity. **Parkinsonism & related disorders**, v. 20, n. 7, p. 766-771, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.04.011>. Acesso em: 2 dez. 2022.

CHAMPNEY, Thomas H. et al. Concurrent determination of enzymatic activities and substrate concentrations in the melatonin synthetic pathway within the same rat pineal gland.

Journal of neuroscience research, v. 11, n. 1, p. 59-66, 1984. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jnr.490110107>. Acesso em: 2 dez. 2022.

CHAO, J. Y. et al. Relationship between emotional apathy and motor symptoms, sleep and cognitive function in patients with early Parkinson's disease. **Zhonghua yi xue za zhi**, v. 101, n. 35, p. 2792-2797, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20210130-00286>. Acesso em: 20 nov. 2022.

CHERUBINI, Joshua M. et al. Sleep deprivation and endothelial function: reconciling seminal evidence with recent perspectives. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 320, n. 1, p. H29-H35, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00607.2020>. Acesso em: 25 nov. 2022.

CHRISTENSEN, Jennaya et al. Is the glymphatic system the missing link between sleep impairments and neurological disorders? Examining the implications and uncertainties. **Progress in Neurobiology**, v. 198, p. 101917, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101917>. Acesso em: 10 dez. 2022.

CIPOLLA-NETO, José; AMARAL, Fernanda Gaspar do. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. **Endocrine reviews**, v. 39, n. 6, p. 990-1028, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>. Acesso em: 25 nov. 2022.

COLLETT, Johnny et al. Lost employment potential and supporting people with Parkinson's to stay in work: insights from a Pan European cross-sectional survey. **Disability and Rehabilitation**, p. 1-8, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09638288.2022.2043460>. Acesso em: 15 dez. 2022.

COON, Elizabeth A.; CUTSFORTH-GREGORY, Jeremy K.; BENARROCH, Eduardo E. Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies. **Movement Disorders**, v. 33, n. 3, p. 349-358, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.27186>. Acesso em: 8 jan. 2023.

CORDI, Maren Jasmin; RASCH, Björn. How robust are sleep-mediated memory benefits?. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 67, p. 1-7, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.06.002>. Acesso em: 25 nov. 2022.

COVASSIN, Naima et al. Clinical correlates of periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease. **Journal of the neurological sciences**, v. 316, n. 1-2, p. 131-136, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.01.004>. Acesso em: 20 nov. 2022.

CUNNINGHAM, Jordan et al. The prevalence and comorbidities of obstructive sleep apnea in middle-aged men and women: the Busselton Healthy Ageing Study. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 17, n. 10, p. 2029-2039, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5664/jcsm.9378>. Acesso em: 5 dez. 2022.

DE COCK, Valérie Cochen et al. Supine sleep and obstructive sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. **Sleep medicine**, v. 16, n. 12, p. 1497-1501, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.09.014>. Acesso em: 18 dez. 2022.

DE OLIVEIRA, Renata Terra et al. Pulmonary function and medication effect in mild-stage subjects with Parkinson's disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, n. 12, p. 1233-1238, 2022.

DE PABLO-FERNÁNDEZ, Eduardo et al. Prognosis and neuropathologic correlation of clinical subtypes of Parkinson disease. **JAMA neurology**, v. 76, n. 4, p. 470-479, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4377>. Acesso em: 15 dez. 2022.

DIEDERICH, Nico J. et al. Progressive sleep ‘destructuring’ in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients. **Sleep medicine**, v. 6, n. 4, p. 313-318, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.03.011>. Acesso em: 5 dez. 2022.

DIJKSTRA, Femke et al. Polysomnographic Predictors of Sleep, Motor, and Cognitive Dysfunction Progression in Parkinson's Disease. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 22, n. 10, p. 657-674, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01226-2>. Acesso em: 25 nov. 2022.

DOCU AXELERAD, Any et al. Respiratory dysfunctions in Parkinson's disease patients. **Brain Sciences**, v. 11, n. 5, p. 595, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/brainsci11050595>. Acesso em: 2 dez. 2022.

DORSEY, E. Ray; et al. The Emerging evidence of the Parkinson Pandemic. **Journal of Parkinson's Disease**, v.8, n. s1, p. S3–S8.

DRAKATOS, Panagis et al. Periodic limb movements during sleep: a narrative review. **Journal of Thoracic Disease**, v. 13, n. 11, p. 6476-6494, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/jtd-21-1353>. Acesso em: 10 dez. 2022.

DRAOUI, A. et al. Parkinson's disease: from bench to bedside. **Revue neurologique**, v. 176, n. 7-8, p. 543-559, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.11.002>. Acesso em: 8 jan. 2023.

DURO, Diana et al. Validation studies of the Portuguese experimental version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): confirmatory factor analysis. **Journal of neurology**, v. 257, p. 728-734, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5399-5>. Acesso em: 15 ago. 2022.

ELFIL, Mohamed et al. Impact of obstructive sleep apnea on cognitive and motor functions in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 36, n. 3, p. 570-580, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.28412>. Acesso em: 25 nov. 2022.

FAHN, S.; ELTON, R. L. Unified Parkinson's disease rating scale. **Recent developments in Parkinson's disease**, p. 153-163, 1987.

FALUP-PECURARIU, Cristian et al. Neurobiology of sleep. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 21, n. 3, p. 1-1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9703>. Acesso em: 25 nov. 2022.

FANG, Hong et al. Depression in sleep disturbance: a review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 23, n. 4, p. 2324-2332, 2019.

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. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0703>. Acesso em: 10 dez. 2022.

FERINI-STRAMBI, Luigi et al. Restless legs syndrome and Parkinson disease: a causal relationship between the two disorders?. **Frontiers in neurology**, v. 9, p. 551, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00551>. Acesso em: 10 dez. 2022.

FERNANDES, Catarina Saraiva et al. Caracterização Clínica e Polissonográfica do Distúrbio Comportamental do Sono REM: Casuística de um Centro de Medicina do Sono Português. *Sinapse*, v. 22, nº 2, 2022.

FERNANDES, Itana; DE SOUZA ANDRADE FILHO, Antônio. Estudo clínico-epidemiológico de pacientes com doença de Parkinson em Salvador-Bahia. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 22, n. 1, p. 45-59, 2018. Disponível em: <https://www.revneuropsiq.com.br/rbnp/article/view/244/141>. Acesso em: 02 dez. 2022.

FERREIRA, Mateus Andrade. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes internados por doença de Parkinson no Brasil no ano de 2020. *Revista interdisciplinar em saúde*, v. 9, n. 1, p. 136-147, 2022. DOI: 10.35621/23587490. Disponível em: https://www.interdisciplinaremsaude.com.br/Volume_30/Trabalho_10_2022.pdf. Acesso em: 02 dez. 2022.

FRAUSCHER, Birgit et al. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. **Sleep**, v. 35, n. 6, p. 835-847, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.5665/sleep.1886>. Acesso em: 10 dez. 2022.

FRENCH, Isobel T.; MUTHUSAMY, Kalai A. A review of sleep and its disorders in patients with parkinson's disease in relation to various brain structures. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 8, p. 114, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00114>. Acesso em: 02 dez. 2022.

GALBIATI, Andrea et al. The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Sleep medicine reviews**, v. 43, p. 37-46, 2019.

GAO, Liang et al. Association between sleep disturbances and pain subtypes in Parkinson's disease. **Neurological Sciences**, v. 43, n. 8, p. 4785-4790, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06030-x>. Acesso em: 20 dez. 2022.

GARBARG, M. et al. Brain histidine decarboxylase activity in Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 321, n. 8314, p. 74-75, 1983. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)91613-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)91613-6). Acesso em: 25 nov. 2022.

GARBARINO, Sergio et al. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. **Communications biology**, v. 4, n. 1, p. 1304, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02825-4>. Acesso em: 25 nov. 2022.

GARCIA-BORREGUERO, Diego et al. Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. **Sleep**, v. 37, n. 4, p. 635-643, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5665/sleep.3558>. Acesso em: 25 nov. 2022.

GARCIA-BORREGUERO, Diego et al. Augmentation of restless leg syndrome (Willis-Ekbom disease) during long-term dopaminergic treatment. **Postgraduate medicine**, v. 127, n. 7, p. 716-725, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1058140>. Acesso em: 02 jan. 2023.

GAŚOWSKI, Jerzy; PIOTROWICZ, Karolina; MESSERLI, Franz H. Arterial hypertension after age 65: from epidemiology and pathophysiology to therapy Do we know where we stand?. **Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)**, v. 76, n. 4, p. 723-730, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5603/kp.2018.0075>. Acesso em: 25 nov. 2022.

GASTEL, Jonathan A. et al. Melatonin production: proteasomal proteolysis in serotonin N-acetyltransferase regulation. **Science**, v. 279, n. 5355, p. 1358-1360, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.279.5355.1358>. Acesso em: 02 jan. 2023.

GHOSSOUB, Elias et al. Comparative effects of psychotropic medications on sleep architecture: A retrospective review of diagnostic polysomnography sleep parameters. **Sleep Science**, v. 14, n. 3, p. 236, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20200071>. Acesso em: 20 nov. 2022.

GILBERT, Rebecca; KHEMANI, Pravin. Treatment of advanced Parkinson's disease. **Journal of geriatric psychiatry and neurology**, v. 35, n. 1, p. 12-23, 2022.

GOMPFF, Heinrich S.; ANACLET, Christelle. The neuroanatomy and neurochemistry of sleep-wake control. **Current opinion in physiology**, v. 15, p. 143-151, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.12.012>. Acesso em: 20 dez. 2022.

GONZÁLEZ-NARANJO, Justa Elizabeth et al. Analysis of sleep macrostructure in patients diagnosed with Parkinson's disease. **Behavioral Sciences**, v. 9, n. 1, p. 6, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/bs9010006>. Acesso em: 18 dez. 2022.

GOOLEY, Joshua J. et al. A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception. **Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 18, p. 7093-7106, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-18-07093.2003>. Acesso em: 18 dez. 2022.

GOTTLIEB, Daniel J.; PUNJABI, Naresh M. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review. **Jama**, v. 323, n. 14, p. 1389-1400, 2020.

HABA-RUBIO, José et al. Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. **Sleep**, v. 41, n. 2, p. zsx197, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx197>. Acesso em: 20 nov. 2022.

HAPPE, Svenja et al. Periodic leg movements in patients with Parkinson's disease are associated with reduced striatal dopamine transporter binding. **Journal of neurology**, v. 250, p. 83-86, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0957-8>. Acesso em: 20 nov. 2022.

HARDING, Court; BECHTOLD, David A.; BROWN, Timothy M. Suprachiasmatic nucleus-dependent and independent outputs driving rhythmic activity in hypothalamic and thalamic neurons. **BMC biology**, v. 18, p. 1-16, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12915-020-00871-8>. Acesso em: 20 nov. 2022.

HAWKINS, Virginia E. et al. HCN channels contribute to serotonergic modulation of ventral surface chemosensitive neurons and respiratory activity. **Journal of neurophysiology**, v. 113, n. 4, p. 1195-1205, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/jn.00487.2014>. Acesso em: 18 dez. 2022.

HERMANN, Wiebke et al. Asymmetry of periodic leg movements in sleep (PLMS) in Parkinson's disease. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 10, n. 1, p. 255-266, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/jpd-191667>. Acesso em: 20 nov. 2022.

HERMANN, Wiebke et al. Sleep disturbances and sleep disordered breathing impair cognitive performance in Parkinson's disease. **Frontiers in neuroscience**, v. 14, p. 689, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00689>. Acesso em: 18 dez. 2022.

HOEHN, Margaret M.; YAHR, Melvin D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. **Neurology**, v. 17, n. 5, p. 427-442, 1967. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>. Acesso em: 25 nov. 2022.

HOQUE, Romy; CHESSON JR, Andrew L. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 6, n. 1, p. 79-83, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.5664/jcsm.27716>. Acesso em: 25 nov. 2022.

HOXHA, Ortenc et al. Association of Periodic Limb Movements With Medication Classes: A Retrospective Cohort Study. **Neurology**, v. 98, n. 15, p. e1585-e1595, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000200012>. Acesso em: 05 jan. 2023.

HUANG, Jixiong et al. Amelioration of obstructive sleep apnea in REM sleep behavior disorder: implications for the neuromuscular control of OSA. **Sleep**, v. 34, n. 7, p. 909-915, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.5665/sleep.1126>. Acesso em: 18 dez. 2022.

HUANG, Jun-Ying et al. Effect of rapid eye movement sleep behavior disorder on obstructive sleep apnea severity and cognition of Parkinson's disease patients. **Chinese Medical Journal**, v. 131, n. 08, p. 899-906, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.229888>. Acesso em: 20 nov. 2022.

HUANG, Shen et al. Increased plasma orexin-A concentrations are associated with the non-motor symptoms in Parkinson's disease patients. **Neuroscience Letters**, v. 741, p. 135480, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135480>. Acesso em: 25 nov. 2022.

HUGHES, Andrew J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181-184, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>. Acesso em: 15 dez. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA- IBGE. **Censo brasileiro de 2010**. Rio de Janeiro: IBGE, 2012.

IRANZO, Alex et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 7, p. 572-577, 2006. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70476-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70476-8). Acesso em: 25 nov. 2022.

IRWIN, Michael R.; VITIELLO, Michael V. Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 3, p. 296-306, 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30450-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30450-2). Acesso em: 15 dez. 2022.

- ISHIKAWA, Oki; OKS, Margarita. Central sleep apnea. **Clinics in geriatric medicine**, v. 37, n. 3, p. 469-481, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.04.009>. Acesso em: 15 jan. 2023.
- JANKOVIC, Joseph et al. Variable expression of Parkinson's disease: A base-line analysis of the DAT ATOP cohort. **Neurology**, v. 40, n. 10, p. 1529-1529, 1990.
- JO, Sungyang et al. Protective effects of REM sleep without atonia against obstructive sleep apnea in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. **Sleep Medicine**, v. 54, p. 116-120, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.10.032>. Acesso em: 15 dez. 2022.
- JOSEPH, Valentina; NAGALLI, Shivaraj. Periodic limb movement disorder. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2022.
- KACZYŃSKA, Katarzyna; ORŁOWSKA, Magdalena Ewa; ANDRZEJEWSKI, Kryspin. Respiratory Abnormalities in Parkinson's Disease: What Do We Know from Studies in Humans and Animal Models?. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3499, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23073499>. Acesso em: 5 jan. 2023.
- KAMINSKA, M. et al. Inflammatory markers and BDNF in obstructive sleep apnea (OSA) in Parkinson's disease (PD). **Sleep medicine**, v. 90, p. 258-261, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.11.018>. Acesso em: 5 jan. 2023.
- KINOSHITA, Fumiya; TAKADA, Masumi; NAKAYAMA, Meiho. Polysomnography. **Bio-information for Hygiene**, p. 81-92, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-15-2160-7_8. Acesso em: 20 nov. 2022.
- KLEIN, David C. et al. (Ed.). **Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock**. Oxford University Press, USA, 1991.
- KOLLA, Bhanu Prakash; MANSUKHANI, Meghna P.; BOSTWICK, J. Michael. The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements: A systematic review. **Sleep medicine reviews**, v. 38, p. 131-140, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.002>. Acesso em: 20 nov. 2022.
- KOO, Brian B. et al. Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS) study. **Circulation**, v. 124, n. 11, p. 1223-1231, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.038968>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- KRYGER, Meir H.; ROTH, Thomas; GOLDSTEIN, Cathy A. Principles and practice of sleep medicine. 6 ed. Elsevier, 2016.
- LAJOIE, Annie C. et al. Obstructive sleep apnea in neurodegenerative disorders: current evidence in support of benefit from sleep apnea treatment. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 2, p. 297, 2020.
- LAJOIE, Annie C.; LAFONTAINE, Anne-Louise; KAMINSKA, Marta. The spectrum of sleep disorders in Parkinson disease: a review. **Chest**, v. 159, n. 2, p. 818-827, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.099>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LAURENS, Claire et al. Central effects of beta-blockers may be due to nitric oxide and hydrogen peroxide release independently of their ability to cross the blood-brain barrier. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, p. 33, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00033>. Acesso em: 18 dez. 2022.

LI, Yanpeng; VEASEY, Sigrid C. Neurobiology and neuropathophysiology of obstructive sleep apnea. **Neuromolecular medicine**, v. 14, p. 168-179, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12017-011-8165-7>. Acesso em: 10 out. 2022.

LIEW, Siaw Cheok; AUNG, Thidar. Sleep deprivation and its association with diseases-a review. **Sleep medicine**, v. 77, p. 192-204, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.07.048>. Acesso em: 25 nov. 2022.

LIGUORI, Claudio et al. Sleep problems affect quality of life in Parkinson's disease along disease progression. **Sleep Medicine**, v. 81, p. 307-311, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.02.036>. Acesso em: 05 jan. 2023.

LIMA, Danielle Pessoa et al. Falls in Parkinson's disease: the impact of disease progression, treatment, and motor complications. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 16, p. 153-161, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2021-0019>. Acesso em: 05 jan. 2023.

LIU, Ke; MA, QinYing; WANG, MingWei. Comparison of quantitative electroencephalogram during sleep in depressed and non-depressed patients with Parkinson's disease. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 25, p. 1046, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.12659/msm.913931>. Acesso em: 07 dez. 2022.

LIU, Xiangqian et al. The impact of alcohol-induced dysbiosis on diseases and disorders of the central nervous system. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 17, n. 1-2, p. 131-151, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11481-021-10033-4>. Acesso em: 05 jan. 2023.

LIU, Xiuxing et al. Effects of poor sleep on the immune cell landscape as assessed by single-cell analysis. **Communications biology**, v. 4, n. 1, p. 1325, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02859-8>. Acesso em: 10 dez. 2022.

MAGGI, Gianpaolo et al. Sleep and wakefulness disturbances in Parkinson's disease: A meta-analysis on prevalence and clinical aspects of REM sleep behavior disorder, excessive daytime sleepiness and insomnia. **Sleep Medicine Reviews**, p. 101759, 2023.

MANSOUR, A. et al. Clinical and polysomnographic study of RBD in Parkinson's disease from Egypt. **Sleep Medicine**, v. 14, p. e18, 2013.

MARCHESE, Elena et al. A prospective study of the cumulative incidence and course of restless legs syndrome in de novo patients with Parkinson's disease during chronic dopaminergic therapy. **Journal of neurology**, v. 263, p. 441-447, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7937-7>. Acesso em: 25 nov. 2022.

MARRAS, C. et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. **NPJ Parkinson's disease**, v. 4, n. 1, p. 21, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0058-0>. Acesso em: 25 nov. 2022.

MARTINEZ-RAMIREZ, Daniel et al. A polysomnographic study of Parkinson's disease sleep architecture. **Parkinson's disease**, v. 2015, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2015/570375>. Acesso em: 05 dez. 2022.

MATZARAS, Rafail et al. Brain neuroimaging of rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a systematic review. **Journal of Parkinson's disease**, v. 12, n. 1, p. 69-83, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/jpd-212571>. Acesso em: 07 jan. 2023.

MCNAMARA, Patrick et al. REM and NREM sleep mentation. **International review of neurobiology**, v. 92, p. 69-86, 2010.

MCNICHOLAS, Walter T.; PEVERNAGIE, Dirk. Obstructive sleep apnea: Transition from pathophysiology to an integrative disease model. **Journal of Sleep Research**, v. 31, n. 4, p. e13616, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jsr.13616>. Acesso em: 10 jan. 2023.

MELONI, Mario et al. Association between dopaminergic medications and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a preliminary cohort study. **Journal of Neurology**, v. 267, p. 2926-2931, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09956-4>. Acesso em: 10 dez. 2022.

MENG, Lingrui et al. Obstructive sleep apnea, CPAP therapy and Parkinson's disease motor function: A longitudinal study. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 70, p. 45-50, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.12.001>. Acesso em: 10 dez. 2022.

MIEDA, Michihiro et al. Differential roles of orexin receptor-1 and-2 in the regulation of non-REM and REM sleep. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 17, p. 6518-6526, 2011.

MIZRAHI-KLIGER, Aviv D. et al. Basal ganglia beta oscillations during sleep underlie Parkinsonian insomnia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 29, p. 17359-17368, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.2001560117>. Acesso em: 18 dez. 2022.

MIZRAHI-KLIGER, Aviv D. et al. Etiologies of insomnia in Parkinson's disease—Lessons from human studies and animal models. **Experimental neurology**, v. 350, p. 113976, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.113976>. Acesso em: 10 jan. 2023.

MOCCIA, Marcello et al. A four-year longitudinal study on restless legs syndrome in Parkinson disease. **Sleep**, v. 39, n. 2, p. 405-412, 2016.

MORAIRTY, Stephen R. et al. A role for cortical nNOS/NK1 neurons in coupling homeostatic sleep drive to EEG slow wave activity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 50, p. 20272-20277, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1314762110>. Acesso em: 04 dez. 2022.

MOSER, Doris et al. Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen & Kales: effects on sleep scoring parameters. **Sleep**, v. 32, n. 2, p. 139-149, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/32.2.139>. Acesso em: 04 jan. 2023.

MOURRAIN, Philippe; WANG, Gordon X. Sleep: DNA repair function for better neuronal aging?. **Current Biology**, v. 29, n. 12, p. R585-R588, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.05.018>. Acesso em: 20 dez. 2022.

MURE, Ludovic S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells of the human retina. **Frontiers in neurology**, v. 12, p. 636330, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.636330>. Acesso em: 04 dez. 2022.

NASREDDINE, Ziad S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 53, n. 4, p. 695-699, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>. Acesso em: 15 dez. 2022.

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. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.01.036>. Acesso em: 15 dez. 2022.

NORLINAH, M. I. et al. Sleep disturbances in Malaysian patients with Parkinson's disease using polysomnography and PDSS. **Parkinsonism & related disorders**, v. 15, n. 9, p. 670-674, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.02.012>. Acesso em: 05 jan. 2023.

NUTTALL, Frank Q. Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. **Nutrition today**, v. 50, n. 3, p. 117, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/nt.0000000000000092>. Acesso em: 25 nov. 2022.

OKSENBERG, Arie; LEPPÄNEN, Timo. Duration of respiratory events in obstructive sleep apnea: Factors influencing the duration of respiratory events. **Sleep Medicine Reviews**, p. 101729, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101729>. Acesso em: 14 dez. 2022.

ONO, Daisuke; HONMA, Ken-ichi; HONMA, Sato. GABAergic mechanisms in the suprachiasmatic nucleus that influence circadian rhythm. **Journal of Neurochemistry**, v. 157, n. 1, p. 31-41, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jnc.15012>. Acesso em: 25 nov. 2022.

ORSO, Beatrice et al. Polysomnographic correlates of sleep disturbances in de novo, drug naïve Parkinson's Disease. **Neurological Sciences**, v. 43, n. 4, p. 2531-2536, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05622-3>. Acesso em: 10 jan. 2023.

OU, Ruwei et al. Progression of fatigue in early parkinson's disease: a 3-year prospective cohort study. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, p. 701906, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.701906>. Acesso em: 20 nov. 2022.

PACE-SCHOTT, Edward F.; HOBSON, J. Allan. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 3, n. 8, p. 591-605, 2002.

PATRIAT, Rémi et al. White matter microstructure in Parkinson's disease with and without elevated rapid eye movement sleep muscle tone. **Brain Communications**, v. 4, n. 2, p. fcac027, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac027>. Acesso em: 25 nov. 2022.

PETZKA, Marit et al. Does sleep-dependent consolidation favour weak memories?. **Cortex**, v. 134, p. 65-75, 2021.

- POEWE, Werner et al. Parkinson disease. **Nature reviews Disease primers**, v. 3, n. 1, p. 1-21, 2017.
- POSTUMA, Ronald B. Prodromal Parkinson's disease—using REM sleep behavior disorder as a window. **Parkinsonism & related disorders**, v. 20, p. S1-S4, 2014. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(13\)00400-8](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(13)00400-8). Acesso em: 20 dez. 2022.
- POSTUMA, Ronald B. et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. **Brain**, v. 142, n. 3, p. 744-759, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awz030>. Acesso em: 15 dez. 2022.
- PRABHAKAR, Nanduri R. et al. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea. **The Journal of clinical investigation**, v. 130, n. 10, p. 5042-5051, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci137560>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- RAHMANI, Jamal et al. Body mass index and risk of Parkinson, Alzheimer, Dementia, and Dementia mortality: a systematic review and dose–response meta-analysis of cohort studies among 5 million participants. **Nutritional neuroscience**, v. 25, n. 3, p. 423-431, 2022.
- REITER; Russel J. The melatonin rhythm both a clock and a calendar. **Experientia**, v. 49, 654–664.1993.
- REITER, Russel J.; ROSALES-CORRAL, Sergio; SHARMA, Ramaswamy. Circadian disruption, melatonin rhythm perturbations and their contributions to chaotic physiology. **Advances in medical sciences**, v. 65, n. 2, p. 394-402, 2020.
- RUNDO, J. V.; DOWNEY III, R. Handbook of Clinical Neurology, Vol 160 Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00025-4>. Acesso em: 25 nov. 2022.
- RUSSILLO, Maria Claudia et al. Sex Differences in Parkinson's Disease: From Bench to Bedside. **Brain Sciences**, v. 12, n. 7, p. 917, 2022.
- RYE, David B.; JANKOVIC, Joseph. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. **Neurology**, v. 58, n. 3, p. 341-346, 2002.
- SANCHEZ, Raymond EA; KALUME, Franck; HORACIO, O. Sleep timing and the circadian clock in mammals: Past, present and the road ahead. In: **Seminars in cell & developmental biology**. Academic Press, 2022. p. 3-14. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semedb.2021.05.034>. Acesso em: 05 jan. 2023.
- SAPER, Clifford B., SCAMMELL, Thomas E, JUN Lu. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. **Nature**, 437, 1257–1263 2005.
- SARMENTO, Ana Luisa Rosas. **Apresentação e aplicabilidade da versão brasileira da MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para rastreamento de Comprometimento Cognitivo Leve**. 2009. Tese de Doutorado. Universidade Federal de São Paulo.
- SCAMMELL, Thomas E.; ARRIGONI, Elda; LIPTON, Jonathan O. Neural circuitry of wakefulness and sleep. **Neuron**, v. 93, n. 4, p. 747-765, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.014>. Acesso em: 05 dez. 2022.

SCHAEFFER, Eva et al. Effects of Levodopa on quality of sleep and nocturnal movements in Parkinson's Disease. **Journal of neurology**, v. 268, p. 2506-2514, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10419-7>. Acesso em: 05 dez. 2022.

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. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ana.25459>. Acesso em: 20 dez. 2022.

SCHREINER, Simon J. et al. Sleep spindle and slow wave activity in Parkinson disease with excessive daytime sleepiness. **Sleep**, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsac165>. Acesso em: 10 jan. 2023.

SCHWAB, Robert S. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: **Third symposium on Parkinson's disease**. E&S Livingstone, 1969. p. 152-157.

SCORZA, Fulvio A. et al. Cardiac abnormalities in Parkinson's disease and Parkinsonism. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 53, p. 1-5, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.04.031>. Acesso em: 05 dez. 2022.

SCOTT, Hannah et al. Correspondence between physiological and behavioural responses to vibratory stimuli during the sleep onset period: a quantitative electroencephalography analysis. **Journal of Sleep Research**, v. 30, n. 4, p. e13232, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jsr.13232>. Acesso em: 20 nov. 2022.

SHARMA, Rishi et al. Sleep, sleep homeostasis and arousal disturbances in alcoholism. **Brain research bulletin**, v. 182, p. 30-43, 2022.

SHEN, Yuan et al. Obstructive sleep apnea in Parkinson's disease: a study in 239 Chinese patients. **Sleep Medicine**, v. 67, p. 237-243, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.11.1251>. Acesso em: 25 nov. 2022.

SHIRLEY, David W. et al. The therapeutic versatility of antihistamines: A comprehensive review. **The Nurse Practitioner**, v. 45, n. 2, p. 8-21, 2020.

SILKIS, I. G. Search for approaches to correction of daytime sleepiness induced by dopaminergic drugs during treatment of Parkinson's disease: neurochemical aspects. **Neurochemical Journal**, v. 3, p. 221-231, 2009. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1819712409030118>. Acesso em: 15 dez. 2022.

SIXEL-DÖRING, Friederike et al. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. **Neurology**, v. 77, n. 11, p. 1048-1054, 2011.

SOBREIRA-NETO, Manoel Alves et al. High frequency of sleep disorders in Parkinson's disease and its relationship with quality of life. **European neurology**, v. 78, n. 5-6, p. 330-337, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000481939>. Acesso em: 18 dez. 2022.

SOBREIRA-NETO, Manoel Alves et al. Apneia obstrutiva do sono e doença de Parkinson: características e fatores relacionados. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 77, p. 609-616, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190098>. Acesso em: 20 nov. 2022.

SOBREIRA-NETO, Manoel Alves et al. REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease: clinical and polysomnographic characteristics. **Sleep and Biological**

Rhythms, v. 17, p. 113-122, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s41105-018-0189-z>. Acesso em: 18 dez. 2022.

SOHAIL, Shahmir et al. Sleep fragmentation and Parkinson's disease pathology in older adults without Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 32, n. 12, p. 1729-1737, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.27200>. Acesso em: 18 dez. 2022.

SOMMERAUER, Michael et al. Revisiting the impact of REM sleep behavior disorder on motor progression in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 20, n. 4, p. 460-462, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.01.005>. Acesso em: 15 dez. 2022.

SOMMERAUER, Michael et al. Bound to supine sleep: Parkinson's disease and the impact of nocturnal immobility. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 21, n. 10, p. 1269-1272, 2015.

SRINGEAN, Jirada et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and rapid eye movement sleep without atonia are more frequent in advanced versus early Parkinson's disease. **Sleep**, v. 44, n. 9, p. zsab067, 2021.

STALLMAN, Helen M.; KOHLER, Mark; WHITE, Jason. Medication induced sleepwalking: A systematic review. **Sleep medicine reviews**, v. 37, p. 105-113, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.01.005>. Acesso em: 25 nov. 2022.

STEELE, Tyler A. et al. Circadian rhythm sleep-wake disorders: a contemporary review of neurobiology, treatment, and dysregulation in neurodegenerative disease. **Neurotherapeutics**, v. 18, n. 1, p. 53-74, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01031-8>. Acesso em: 25 nov. 2022.

STOKKAN, Karl-Arne et al. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. **Science**, v. 291, n. 5503, p. 490-493, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.291.5503.490>. Acesso em: 29 jun. 2022.

SUN, A.-Ping et al. The relationship between obstructive sleep apnea and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Neurological Sciences**, v. 41, p. 1153-1162, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04211-9>. Acesso em: 12 jul. 2022.

SUTHERLAND, Kate et al. A global comparison of anatomic risk factors and their relationship to obstructive sleep apnea severity in clinical samples. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 15, n. 4, p. 629-639, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5664/jcsm.7730>. Acesso em: 27 ago. 2022.

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.

SUZUKI, Keisuke et al. Leg restlessness preceding the onset of motor symptoms of Parkinson disease: a case series of 5 patients. **Medicine**, v. 98, n. 33, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097%2FMD.00000000000016892>. Acesso em: 20 nov. 2022.

SUZUKI, Keisuke. Current update on clinically relevant sleep issues in Parkinson's disease: a narrative review. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 11, n. 3, p. 971-992, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/jpd-202425>. Acesso em: 20 nov. 2022.

- SVENSSON, Thomas et al. Association of sleep duration with all-and major-cause mortality among adults in Japan, China, Singapore, and Korea. **JAMA network open**, v. 4, n. 9, p. e2122837-e2122837, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.22837>. Acesso em: 20 set. 2022.
- SZENTKIRÁLYI, András et al. Prevalence and associated risk factors of periodic limb movement in sleep in two German population-based studies. **Sleep**, v. 42, n. 3, p. zsy237, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy237>. Acesso em: 20 nov. 2022.
- TAN, Eng-King. Restless legs syndrome and Parkinson's disease: is there an etiologic link?. **Journal of neurology**, v. 253, p. vii33-vii37, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-006-7008-1>. Acesso em: 14 out. 2022.
- TANDON, Medha et al. Impact of levodopa in lung functions in patients with Parkinson disease. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 23, n. 3, p. 338-341, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.4103%2Faijan.AIAN_88_19. Acesso em: 15 ago. 2022.
- TIKHOMIROVA, O. V.; ZYBINA, N. N.; KOZHEVNIKOVA, V. V. The effect of long-term beta-blockers on melatonin secretion, sleep quality, and vascular brain damage. **Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni SS Korsakova**, v. 121, n. 8, p. 7-12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.17116/jnevro20211210817>. Acesso em: 14 out. 2022.
- TOGEIRO, Sônia Maria Guimarães Pereira; SMITH, Anna Karla. Métodos diagnósticos nos distúrbios do sono. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 27, p. 8-15, 2005.
- TOMLINSON, Claire L. et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. **Movement disorders**, v. 25, n. 15, p. 2649-2653, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.23429>. Acesso em: 20 nov. 2022.
- TSURU, Ayumi et al. Sleep disturbance and health-related quality of life in Parkinson's disease: A clear correlation between health-related quality of life and subjective sleep quality. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 98, p. 86-91, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.04.014>. Acesso em: 20 nov. 2022.
- VALE, Thiago Cardoso et al. Parkinsonism in a population-based study of individuals aged 75+ years: The Pietà study. **Parkinsonism & related disorders**, v. 56, p. 76-81, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.030>. Acesso em 12 abril 2023.
- VALKO, Philipp O. et al. Observations on sleep-disordered breathing in idiopathic Parkinson's disease. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e100828, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100828>. Acesso em: 14 jul. 2022.
- VÁSQUEZ, Krisly Arguedas et al. Montreal Cognitive Assessment scale in patients with Parkinson Disease with normal scores in the Mini-Mental State Examination. **Dementia & neuropsychologia**, v. 13, p. 78-81, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-010008>. Acesso em: 10 set. 2022.
- VEASEY, Sigrid C.; ROSEN, Ilene M. Obstructive sleep apnea in adults. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 15, p. 1442-1449, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmcp1816152>. Acesso em: 20 nov. 2022.

- VIEMARI, Jean-Charles. Noradrenergic modulation of the respiratory neural network. **Respiratory physiology & neurobiology**, v. 164, n. 1-2, p. 123-130, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.06.016>. Acesso em: 20 nov. 2022.
- VINCKEN, Walter G.; DARAUAY, Carmen M.; COSIO, Manuel G. Reversibility of upper airway obstruction after levodopa therapy in Parkinson's disease. **Chest**, v. 96, n. 1, p. 210-212, 1989.
- WANG, Qiaojun et al. Low arousal threshold: a potential bridge between OSA and periodic limb movements of sleep. **Nature and Science of Sleep**, p. 229-238, 2021.
- WANG, Yi-Qun et al. Neural circuitry underlying REM sleep: A review of the literature and current concepts. **Progress in Neurobiology**, v. 204, p. 102106, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102106>. Acesso em: 15 ago. 2022.
- WARDLE-PINKSTON, Sophie; SLAVISH, Danica C.; TAYLOR, Daniel J. Insomnia and cognitive performance: A systematic review and meta-analysis. **Sleep medicine reviews**, v. 48, p. 101205, 2019.
- WETTER, Thomas C. et al. Polysomnographic measures in Parkinson's disease: a comparison between patients with and without REM sleep disturbances. **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 113, n. 7-8, p. 249-253, 2001.
- WICHNIAK, Adam et al. Effects of antidepressants on sleep. **Current psychiatry reports**, v. 19, p. 1-7, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0816-4>. Acesso em: 20 jul. 2022.
- WILSON, Heather et al. Serotonergic dysregulation is linked to sleep problems in Parkinson's disease. **NeuroImage: Clinical**, v. 18, p. 630-637, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.03.001>. Acesso em: 28 ago. 2022.
- XIE, Dan et al. Non-motor symptoms are associated with REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Neurological Sciences**, v. 42, p. 47-60, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04769-9>. Acesso em: 12 out. 2022.
- XU, Zheyu et al. Progression of sleep disturbances in Parkinson's disease: a 5-year longitudinal study. **Journal of Neurology**, v. 268, p. 312-320, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10140-x>. Acesso em: 07 nov. 2022.
- YANG, Xinglong et al. Prevalence of restless legs syndrome in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Sleep medicine**, v. 43, p. 40-46, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.11.1146>. Acesso em: 14 ago. 2022.
- YONG, Ming-Hui et al. Case control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease. **PloS one**, v. 6, n. 7, p. e22511, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022511>. Acesso em: 17 jul. 2022.
- YOSHIKAWA, Takeo; NAKAMURA, Tadaho; YANAI, Kazuhiko. Histaminergic neurons in the tuberomammillary nucleus as a control centre for wakefulness. **British journal of**

pharmacology, v. 178, n. 4, p. 750-769, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.15220>. Acesso em: 20 ago. 2022.

YOUNG, Terry et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. **New England journal of medicine**, v. 328, n. 17, p. 1230-1235, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejm199304293281704>. Acesso em: 29 jul. 2022.

ZAHED, Hengameh et al. The neurophysiology of sleep in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 36, n. 7, p. 1526-1542, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.28562>. Acesso em: 12 out. 2022.

ZHANG, Jia; XU, Chuan-Ying; LIU, Jun. Meta-analysis on the prevalence of REM sleep behavior disorder symptoms in Parkinson's disease. **BMC neurology**, v. 17, n. 1, p. 23, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0795-4>. Acesso em: 16 set. 2022.

ZHANG, Lin-Yuan et al. Association of rapid eye movement sleep behavior disorder with sleep-disordered breathing in Parkinson's disease. **Sleep medicine**, v. 20, p. 110-115, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.12.018>. Acesso em: 10 nov. 2022.

ZHANG, Ye et al. Sleep in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. **Sleep medicine reviews**, v. 51, p. 101281, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.101281>. Acesso em: 10 ago. 2022.

ZHOU, Xiaobo et al. Periodic limb movements in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-6, 2021.

ZHU, Kangdi; VAN HILTEN, Jacobus J.; MARINUS, Johan. The course of insomnia in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 33, p. 51-57, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.09.010>. Acesso em: 08 set. 2022.

ZIMANSKY, Larissa et al. Incidence and Progression of Rapid Eye Movement Behavior Disorder in Early Parkinson's Disease. **Movement Disorders Clinical Practice**, v. 8, n. 4, p. 534-540, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mdc3.13168>. Acesso em: 13 out. 2022.

ZUZUÁRREGUI, José Rafael P.; DURING, Emmanuel H. Sleep issues in Parkinson's disease and their management. **Neurotherapeutics**, v. 17, n. 4, p. 1480-1494, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00938-y>. Acesso em: 14 jul. 2022.