

## ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

**Caracterização Clínica e Polissonográfica do Distúrbio Comportamental do Sono REM: Casuística de um Centro de Medicina do Sono Português****Clinical and Polisomnographic Characterization of REM Sleep Behavior Disorder: Casuistic of a Portuguese Sleep Medicine Center**

 Catarina Saraiva Fernandes <sup>1,\*</sup>,  Inês S Carvalho <sup>2</sup>,  Ana Catarina Brás <sup>3</sup>,  Isabel M Luzeiro <sup>3,4</sup>

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

2-Serviço de Neurologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

3-Serviço de Neurologia e de Medicina do Sono, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

4-Instituto Superior Politécnico de Coimbra- ESTeSC, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/210084/2022>

**Informações/Informations:**

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 2, abril-junho 2022. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt); Original Article, published in Sinapse, Volume 22, Number 2, April-June 2022. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.  
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**Palavras-chave:**

Doença de Parkinson;  
Perturbação do Comportamento do Sono REM;  
Polissonografia.

**Keywords:**

Parkinson Disease;  
Polysomnography;  
REM Sleep Behavior Disorder.

**\*Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Catarina Saraiva Fernandes  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
Praceta Professor Mota Pinto,  
3004-561, Coimbra, Portugal  
[11986@chuc.min-saude.pt](mailto:11986@chuc.min-saude.pt)

Recebido / Received: 2021-12-21

Aceite / Accepted: 2022-06-13

Publicado / Published: 2022-06-30

**Resumo**

**Introdução:** O distúrbio comportamental do sono REM (RBD) é diagnosticado através de critérios clínicos, como movimentos anómalos e complexos durante o sono, corroborado por achados polissonográficos. Ocorre isoladamente ou, frequentemente, associado a doenças neurodegenerativas, nomeadamente doença de Parkinson (DP), podendo preceder o seu aparecimento. Com este estudo pretende-se caracterizar a clínica e os achados na polissonografia de doentes com RBD isolado (RBDi) e de doentes com RBD associado a DP (RBDDP) e analisar os sintomas e sinais (motores e não motores) dos doentes RBDDP antes do diagnóstico de DP, de forma a perceber se existe algum fator preditivo de fenoc conversão.

**Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional e unicêntrico. No estudo foram incluídos todos os doentes com o diagnóstico clínico de RBD (isolado e associado a DP), de acordo com os critérios de diagnóstico da DSM-5 e ICSD-3 e que realizaram registo polissonográfico no Centro de Medicina do Sono de um hospital de nível III, entre Janeiro de 2008 a Maio de 2021.

**Resultados:** Foram incluídos 48 doentes, divididos nos grupos RBDi e RBDDP, com 27 e 21 doentes, respetivamente, e comparados dados clínicos, demográficos e polissonográficos.

A maioria dos doentes, nos dois grupos, era do sexo masculino e a idade média ao diagnóstico do RBD de 64-65 anos. No grupo com RBDi, a manifestação clínica mais reportada foi a ocorrência de movimentos bruscos dos membros durante o sono. Neste grupo, cinco doentes apresentavam sinais motores subtis. No grupo RBDDP, a maioria tinha previamente um diagnóstico de RBD, em média cerca de 6 anos antes do diagnóstico de DP. A manifestação clínica mais vezes reportada foi a ocorrência de sonhos vívidos de conteúdo violento. No grupo RBDi, a percentagem foi superior no subgrupo de doentes com sinais motores subtis e outros sintomas não motores (34,2%), comparativamente ao subgrupo de doentes sem essas manifestações clínicas (31,6%).

**Conclusão:** Como verificámos na maioria dos doentes do grupo RBDDP, o RBD precedeu o diagnóstico de DP. Embora não tenha sido possível obter uma correlação, à semelhança do RBD clínico, a percentagem de RSWA deve ser considerada um potencial marcador de risco de fenoc conversão em doença neurodegenerativa. O diagnóstico precoce desta parassónia REM, numa fase de sintomas motores subtis, é essencial e deverá ser utilizado como biomarcador para uma precoce investigação, como DATscan, e terapêutica.

## Abstract

**Introduction:** REM sleep behavior disorder (RBD) is diagnosed by clinical history of abnormal and complex movements during sleep and by polysomnographic findings. Accordingly, RBD may occur isolated (iRBD) or, frequently, in association with neurodegenerative diseases, namely synucleinopathies generally preceding its onset. Thereby, our aim was to characterize the clinical and video-polysomnography (vPSG) features of patients diagnosed with iRBD and RBD plus Parkinson disease (RBDPD); analyze the symptoms and signs (motor and non-motor) that RBDPD patients presented before the diagnosis of PD, to realize if there is any predictive factor for phenoconversion.

**Methods:** Retrospective, observational and unicentric study. The study included all patients with a clinical diagnosis of RBD (isolated and associated with PD), according to the diagnostic criteria of DSM-5 and ICSD-3 and who underwent polysomnographic recording at the Sleep Medicine Center of a hospital. level III, between January 2008 and May 2021.

**Results:** A total of 48 patients were included and divided in iRBD (27 patients) and RBDPD (21 patients) groups. We proceeded to a clinical, demographic and vPSG characterization and comparison. In both groups, the majority of patients were male and the average age of RBD diagnosis was 64-65 years. In iRBD group, the most reported manifestation was violent sleep movements. In this group, we found five patients with subtle motor signs. In the RBDPD group, the majority had a previous diagnosis of RBD, on average, about six years before. The most common clinical feature was the presence of vivid dreams with violent content. In the iRBD group, the percentage of RSWA was higher in the subgroup of patients with subtle motor signs and other premotor symptoms, namely depression (34.2%), than in patients without any of those features (31.6%).

**Conclusion:** As we found, in the most of RBDPD group, RBD preceded the diagnosis of PD. Although it was not possible to obtain a correlation, as with clinical RBD, the percentage of RSWA should be considered a potential biomarker of phenoconversion in neurodegenerative disease. Early diagnosis of REM sleep anomalies, in a phase of subtle motor symptoms is essential and should be used as a biomarker to an earlier investigation, as DATscan, and therapeutic action.

## Introdução

O distúrbio comportamental do sono REM (RBD) é uma parassónia caracterizada pela presença de atividade motora excessiva anormal durante o sono REM, que se traduz também na vivência dos sonhos, também designado *dream enactment*, bem como pela evidência de sono REM sem atonia (RSWA) objetivada através da vídeo-polissonografia (vPSG).<sup>1</sup>

O RBD pode surgir isoladamente ou associado a doenças neurodegenerativas, nomeadamente as alfa-sinucleinopatias: em 80%-95% dos doentes com atrofia de múltiplos sistemas, em 50%-80% daqueles com demência com corpos de Lewy e em 30%-60% dos que têm

doença de Parkinson (DP).<sup>2</sup> O RBD pode preceder, em décadas, o aparecimento dos sintomas motores. O risco dos doentes com RBD desenvolverem parkinsonismo ou demência, num período de cerca de 12 anos após o diagnóstico da patologia do sono, é de cerca de 70%.<sup>3</sup>

Algumas características clínicas e polissonográficas parecem estar associadas a uma evolução mais rápida para doença neurodegenerativa, nomeadamente: idade superior a 65 anos à data do diagnóstico do RBD, a presença de outros sintomas frustes não motores (hipósmia, obstipação e depressão) ou de sinais motores subtis (sinais ligeiros de parkinsonismo mas insuficientes para cumprir os critérios de diagnóstico para DP) e uma maior percenten-

tagem de RSWA na vPSG.<sup>4,5</sup> A capacidade de identificar precocemente este grupo de doentes é fundamental para um diagnóstico mais precoce e para o desenvolvimento de tratamentos que atuem nesta fase e possam atrasar ou, até mesmo, evitar a progressão da doença.<sup>4</sup>

O nosso estudo pretendeu caracterizar e comparar uma população de doentes com RBD isolado (RBDi) e associado a DP (RBDDP) e investigar possíveis fatores preditores de fenoc conversão em doença neurodegenerativa.

## Material e Métodos

Estudo retrospectivo, observacional e unicêntrico. No estudo foram incluídos todos os doentes com o diagnóstico clínico de RBD (isolado e associado a DP), de acordo com os critérios de diagnóstico da DSM-5 e ICSD-3 e que realizaram registo polissonográfico no Centro de Medicina do Sono de um hospital de nível III, entre Janeiro de 2008 a Maio de 2021.

### Seleção dos participantes

De um total de 66 doentes com clínica sugestiva de RBD, foram selecionados os 48 doentes que tinham realizado PSG. Posteriormente, divididos em dois grupos: RBDi (27 doentes) e RBDDP (21 doentes).

### Dados tratados

Realizámos uma caracterização e comparação clínica e vídeo-polissonográfica dos dois grupos de estudo estabelecidos.

Os dados recolhidos foram os seguintes:

- 1) Idade à data do estudo e sexo;
- 2) Dados clínicos: idade aquando do diagnóstico do RBD, duração das queixas clínicas de RBD, intervalo de tempo entre o diagnóstico de RBD e da sinucleinopatia, idade aquando do diagnóstico da sinucleinopatia, pontuação da parte motora na escala *Unified Parkinsons Disease Rating Scale* (UPDRS) na primeira consulta, avaliação de sinais motores subtis, medicação habitual na altura da realização da PSG, queixa principal relacionada com o RBD relatada pelo doente ou familiar, gravidade do RBD, queixas de insónia inicial e/ou terminal, diagnóstico de outra patologia do sono (nomeadamente síndrome da apneia obstrutiva do sono - SAOS, presença de outros sintomas não motores (depressão, obstipação, hipósmia ou alterações urinárias), tratamento atual e prévio do

RBD, resposta ao tratamento e motivo de eventual suspensão;

- 3) Dados da vPSG: Eficiência do sono (%), tempo total do sono (min), número de doentes com microdespertares e despertares frequentes (mais de 15 por hora), percentagem de REM (%), latência ao sono REM (min), número de ciclos de sono, Índice de *Periodic Limb Movements of Sleep* (PLMS), percentagem de RSWA (%) e a presença ou não de manifestações de RBD durante a vPSG (sonilóquios, movimentos bruscos dos membros ou movimentos sugestivos de “*dream enactment*”).

As queixas clínicas relacionadas com RBD foram enquadradas nos seguintes 5 subtipos: movimentos noturnos bruscos dos membros, sonhos vividos sem conteúdo violento, sonhos vividos de conteúdo violento, sonhos vividos de conteúdo violento associados a *dream enactment* e sonilóquios.

Foram considerados sinais motores subtis como bradicinesia, tremor em repouso ou rigidez isolados e alterações isoladas da marcha/postura, não cumprindo critérios de diagnóstico de parkinsonismo.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de resposta ao tratamento: substancial, caso se registe uma redução de pelo menos 50% na frequência dos episódios; parcial, caso se registe uma redução inferior a 50% na frequência dos episódios.

No que diz respeito à gravidade do RBD, foram considerados três níveis de frequência: nível 1 (ligeiro: menos de um episódio por mês), nível 2 (moderado: até um episódio por semana) ou nível 3 (grave: mais do que um episódio por semana).

### Variáveis da vPSG

Os dados foram obtidos após uma noite de monitorização no laboratório de sono, com utilização de canais de eletroencefalograma (F3, F4, C3, C4, O1 e O2 referenciados à mastóide contralateral), eletrooculograma, eletromiograma (mento e tibiais anteriores), eletrocardiograma, banda torácica e abdominal, cânula nasal, termistor oro nasal, oximetria de pulso e registo de câmara.

O estadiamento do sono, bem como a quantificação dos eventos respiratórios e dos movimentos periódicos das pernas foram realizados manualmente, seguindo os critérios mais recentes da Academia Americana de Medicina do Sono.<sup>6</sup>

A quantificação do RSWA foi realizada manualmente, através do método SINBAR (*Sleep Innsbruck Barcelona*), utilizando como referência a presença de qualquer atividade muscular no canal de EMG do mento (atividade tónica, fásica ou ambas com uma amplitude pelo menos duas vezes superior em relação à amplitude mínima registada) em pelo menos 50% de cada mini-época de 3 segundos, considerando a percentagem de 18% de tempo em REM com RSWA como *cut-off* patológico.<sup>7</sup>

Os doentes foram informados da necessidade de abandonar gradualmente e cerca de 2 semanas antes a medicação com possível interferência no registo da vPSG.

Por definição microdespertares têm uma duração entre três e 15 segundos e os despertares uma duração superior a 15 segundos.

### Procedimento e Análise estatística

Os dados foram obtidos através de consulta de processo clínico dos doentes e anonimizados e tratados recorrendo ao software IBM SPSS® statistics 23 software.

A análise descritiva das variáveis qualitativas foi descrita por contagem absoluta e percentagem, já as variáveis quantitativas pela respetiva média e desvio padrão.

A normalidade das variáveis para o grupo RBDi foi verificada usando o teste de Kolmogorov-Smirnov (KS) e para o grupo RBDDP através do teste Shapiro-Wilk (SW).

Recorreu-se ao teste A-NOVA para estabelecer correlação estatística entre o tempo de evolução desde o início dos sintomas de RBD e a % RSWA (nos dois grupos), entre a duração de RBD e a pontuação na parte motora da escala UPDRS (no grupo RBDi) e entre a duração do diagnóstico de DP e a % RSWA (no grupo RBDDP).

### Resultados

Os dados clínicos e relativos a idade e género obtidos estão descritos na **Tabela 1**. A idade média de diagnóstico do RBD foi semelhante nos dois grupos,  $65 \pm 12,3$  anos e  $64,0 \pm 11,7$ , no grupo RBDi e RBDDP, respetivamente. Relativamente ao intervalo entre o início das queixas de RBD e o seu diagnóstico, o tempo médio foi inferior nos doentes com RBDi comparativamente aos doentes com diagnóstico concomitante de DP ( $71,9 \pm 42,6$  meses vs  $106,5 \pm 103,0$  meses). As manifestações clínicas mais frequentemente reportadas no grupo RBDi foram movimentos bruscos dos membros (40,7%) e no grupo RBD+DP foram os sonhos vívidos de conteúdo

**Tabela 1.** Dados clínicos relativos aos 2 grupos.

	RBDi (n= 27)	RBDDP (n= 21)
<b>Dados clínicos</b>		
Idade atual, anos	69,1±13,0	70,7±8,7
Sexo masculino	20 (74,1%)	15 (71,4%)
Idade ao diagnóstico do RBDi, anos	65,0±12,3	64,0±11,7
Idade ao diagnóstico da Sinucleinopatia, anos	-	67±11,7
Duração das queixas clínicas de RBD antes do diagnóstico, meses	71,9±42,6	106,5±103,0
<b>Manifestações clínicas RBD</b>		
Movimentos bruscos dos membros	11 (40,7%)	2 (9,5%)
Sonhos vívidos sem conteúdo violento	-	2 (9,5%)
Sonhos vívidos de conteúdo violento	1 (3,7%)	13 (61,9%)
Sonhos vívidos de conteúdo violento e dream enactment	6 (22,2%)	3 (14,3%)
Sonilóquios	3 (11,1%)	1 (4,8%)
Movimentos bruscos e sonilóquios	2 (7,4%)	-
Sonhos vívidos de conteúdo violento + sonilóquios	4 (14,8%)	-
Insónia inicial	8 (29,6%)	1 (4,8%)
Insónia terminal	9 (33,3%)	.
<b>Patologias do sono concomitantes</b>		
SAOS	17 (63,0%)	15 (71,4%)
SPI	2 (7,4%)	-
<b>Outros sintomas pré-motores</b>		
Obstipação	-	7 (33,3%)
Hipósmia	-	5 (23,8%)
Depressão	11 (40,7%)	9 (42,9%)
Urgência miccional	-	1 (4,8%)

N= número total; RBD: distúrbio comportamental do sono REM; RBDi = distúrbio comportamental do sono REM isolado; RBDDP = distúrbio comportamental do sono REM associado a doença de Parkinson; SAOS = Síndrome da apneia obstrutiva do sono; SPI= Síndrome das pernas inquietas; 5 doentes apresentavam mais do que 1 sintoma pré motor associado. As patologias do sono estão apresentadas em frequências cumulativas.

violento (61,9%). Em ambos os grupos, a SAOS foi uma co-patologia do sono frequentemente encontrada.

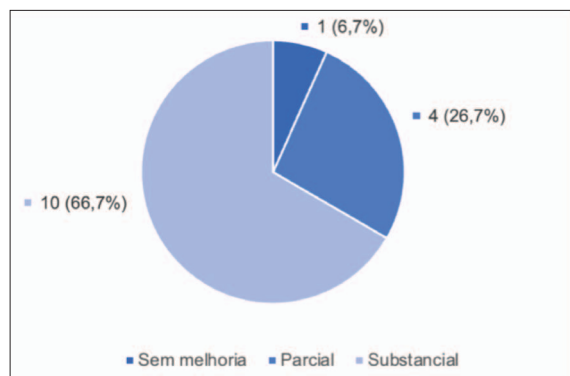
A gravidade clínica de RBD reportada pelos doentes do grupo RBDi foi: cinco doentes classificaram como

grau I (18,5%), seis em grau 2 (22,2%) e 16 classificaram em grau 3 (59,3%), de acordo com a escala definida. No grupo RBDDP também a maioria (14 doentes) reportou gravidade 3 (66,7%), cinco doentes classificaram em grau 2 (23,8%) e dois em grau I (9,5%). Assim, em média a gravidade clínica do RBD reportada foi de  $2,4 \pm 0,8$  no grupo RBDi e  $2,6 \pm 0,7$  no grupo RBDDP.

Durante o período de observação do estudo, dois doentes do grupo RBDi faleceram aos 80 e 90 anos de idade com morte atribuída a causa natural.

No grupo RBDi, cinco doentes (18,5%) apresentavam sinais motores subtis, com pontuação na parte motora do UPDRS de  $2,2 \pm 0,8$ , e 11 doentes tinham o diagnóstico de depressão, que poderá ser enquadrável nos sintomas não motores da DP. Em relação ao tratamento, 14 doentes (51,9%) estavam medicados com clonazepam e dois (7,4%) com clonazepam e melatonina, enquanto 11 doentes (40,7%) não faziam qualquer tipo de medicação. A resposta ao tratamento está descrita no **Fig. 1**, sendo que a maioria (66,7%) reportou uma melhoria substancial. No entanto, não foi possível obter *follow-up* de um dos 16 doentes que estavam sob medicação.

Relativamente ao grupo RBDDP, 16 dos 21 (76,2%) tiveram o diagnóstico de RBD prévio ao diagnóstico da sinucleinopatia, em média cerca de 6 anos antes (71,9 meses antes) e os restantes diagnósticos concomitantes. Os outros cinco doentes tiveram o diagnóstico de RBD posteriormente ao diagnóstico de DP. Neste grupo, três doentes (14,3%) apresentavam um diagnóstico de quadro demencial associado e também o diagnóstico de SAOS. A pontuação média na parte motora do UPDRS deste grupo foi de  $11,6 \pm 9,6$  pontos. No que diz respeito ao tratamento, a maioria dos doentes estava sob

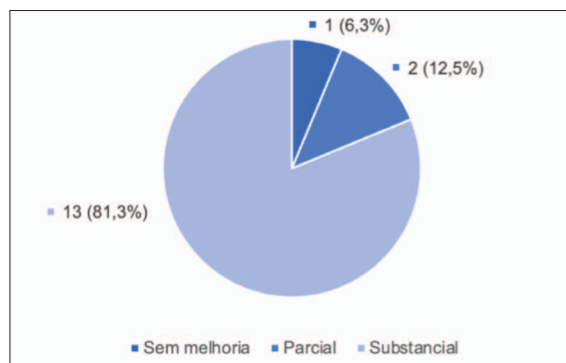


**Figura 1.** Resposta ao tratamento do RBD no grupo RBDi.

RBD = distúrbio comportamental do sono REM; RBDi = distúrbio comportamental do sono REM isolado.

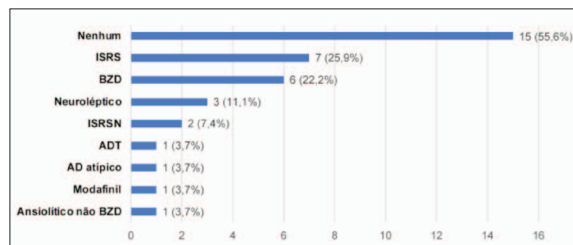
clonazepam (71,4%), um estava sob melatonina (6,3%) e cinco não estavam sob qualquer tratamento (23,8%). A grande maioria (81,3%) relatou melhoria substancial, sendo que apenas um doente, que se encontrava sob melatonina, referiu não ter tido qualquer melhoria (**Fig. 2**).

A medicação habitual dos doentes dos grupos RBDi e RBDDP estão apresentadas nos **Figs. 3 e 4**, respetivamente. Os fármacos com potencial impacto no sono que faziam parte da medicação habitual dos doentes nos



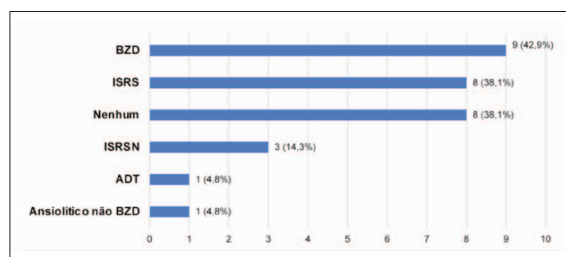
**Figura 2.** Resposta ao tratamento do RBD no grupo RBDDP.

RBD = distúrbio comportamental do sono REM; RBDDP = distúrbio comportamental do sono REM associado a doença de Parkinson.



**Figura 3.** Grupo de fármacos com potencial impacto no sono que fazia parte da medicação atual no grupo RBDi.

RBDi = distúrbio comportamental do sono REM isolado; BDZ = benzodiazepínicos; ISRSN = inibidor seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina; AD = antidepressivo; ISRS = inibidor seletivo da recaptção de serotonina; ADT = Antidepressivo tricíclico.



**Figura 4.** Grupo de fármacos com potencial impacto no sono que fazia parte da medicação atual no grupo RBDDP.

RBDDP = distúrbio comportamental do sono REM associado a doença de Parkinson; BDZ = benzodiazepínicos; ISRSN = inibidor seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina; ISRS = inibidor seletivo da recaptção de serotonina; ADT = Antidepressivo tricíclico.

grupos RBDi e RBDDP estão apresentadas nos **Figs. 3** e **4**, respetivamente.

Os dados obtidos após avaliação das vPSG estão descritos na **Tabela 2**, onde podemos verificar que não existiram diferenças significativas entre os dois grupos nos parâmetros observados. No grupo RBDi e RBDDP, dois (7,4%) e quatro (19,0%) doentes, respetivamente, apresentaram um índice de PLMS superior a 15/hora.

No grupo RBDi, não se encontrou correlação significativa entre a duração do RBD e a percentagem de RSWA ( $p=0,272$ ), entre o tempo de evolução desde o início dos sintomas de RBD e a pontuação na parte motora do UPDRS ( $p=0,923$ ). No grupo RBDDP não se encontrou correlação entre a duração do diagnóstico da sinucleinopatia e a % RSWA.

Verificou-se que a percentagem de RSWA no grupo RBDi foi superior nos doentes com sinais motores subtis e outros sintomas não motores, concretamente depressão (34,2%), quando comparada com os outros doentes sem

nenhuma destas características (31,6%); contudo essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=1,003$ ).

## Discussão

Apresentamos o primeiro estudo descritivo das características clínicas e polissonográficas de uma coorte portuguesa de doentes com RBD. Verificamos que, de uma forma geral, as características demográficas, clínicas e polissonográficas são semelhantes nos dois grupos. O atraso no diagnóstico de RBD nos dois grupos, cerca de 6 anos (71,9 meses) no grupo RBDi e de 9 anos (106,5 meses) no grupo RBDDP, poderá estar relacionado com uma reduzida procura de cuidados de saúde e no não reconhecimento de que este constitui um verdadeiro problema de saúde com implicações a longo prazo.

No grupo de doentes com RBDi, constatou-se uma gravidade de RBD elevada (81,5% referiam gravidade de nível 2 ou 3), reportada pelo próprio doente e corroborada pelo familiar. Como já descrito, os doentes com RBDi de gravidade mais ligeira não reportam nem procuram os cuidados de saúde tão frequentemente quanto os de gravidade moderada ou elevada.<sup>8</sup> Por outro lado, no grupo RBDDP, os sintomas motores da DP parecem ser mais incomodativos e interferir mais nas atividades de vida diária, acabando por ser os mais relatados pelos doentes em comparação com os sintomas noturnos, estando estes últimos possivelmente sub-reportados nesta população. A última diferença encontrada em ambos os grupos está relacionada com as principais manifestações clínicas reportadas, sendo que no grupo RBDi foi mais frequentemente relatada a presença de movimentos bruscos dos membros, enquanto no grupo RBDDP a manifestação mais comum foram os sonhos vívidos de conteúdo violento. Estes resultados vão de encontro ao descrito em outros estudos. Os doentes com RBDi reportam mais frequentemente movimentos violentos e consequentemente têm maior probabilidade de causar lesões físicas a si próprios ou ao parceiro do que os doentes com RBDDP.<sup>4,9</sup> Isto parece ser explicado pela mudança do RSWA durante o curso da doença, isto é, numa fase inicial de RBDi predomina o RSWA de tipo fásico, que se traduz em movimentos breves, agressivos e bruscos, enquanto que numa fase mais avançada, de RBDDP, predomina o RSWA de tipo tónico, traduzindo-se clinicamente em comportamentos de *dream enactment* menos agressivos e clinicamente menos visíveis.<sup>4</sup> No grupo RBDDP, a manifestação mais relatada prende-

**Tabela 2.** Dados do estudo por videopolissonografia.

	RBDi (n= 27)	RBDDP (n= 21)	p-value
Eficiência do sono (%)	74,6±14,8	75,8±9,2	$p = 1,000$
Total tempo de sono (min)	340,4±75,1	346,7±61,1	$p = 0,917$
Número de doentes com microdespertares e despertares frequentes	24 (88,9%)	8 (38,1%)	-
Tempo de latência ao sono REM (min)	2,7±0,8	2,5±1,0	$p = 0,339$
Número de ciclos por sono	144,7±72,6	166,9±78,6	-
Tempo de latência ao sono REM (min)	17,0±8,2	13,4±6,1	$p = 0,339$
REM (%)	34,0±25,0	28,9±20,4	$p = 0,114$
RSWA (%)	34,0±25,0	28,9±20,4	$p = 0,732$
Índice PLMS superior ou igual a 15/hora	6 (22,2%)	3 (14,3%)	-
<b>Manifestações clínicas de RBD</b>			
Sim	18 (66,7%)	12 (57,1%)	-
Não	9 (33,3%)	9 (42,9%)	-

N = número; min = minutos; RBD = distúrbio comportamental do sono REM; REM = *Rapid Eye Movement*; RSWA = *REM sleep without atonia*; PLMS = *periodic limb movements of sleep*. A definição de índice de microdespertares e despertares frequentes é de mais de 15 episódios por hora. Nas variáveis apresentadas o valor de p foi sempre superior a 0,05, não existindo diferença significativa entre os grupos.

-se com as características dos sonhos, geralmente de conteúdo mais violento, o que pode estar relacionado com uma maior disfunção frontoparietal de acordo com a progressão dos estádios de Braak na DP, em que os sonhos adquirem um componente “quase” alucinatório.<sup>1</sup>

Em relação à identificação de manifestações clínicas sugestivas de RBD na vPSG, notámos uma diferença entre a gravidade reportada e o registo esperado na vPSG. No grupo RBDi, (81,5% com manifestações de gravidade de nível 2-3), em apenas 66,7% foram registadas manifestações na vPSG. No grupo RBDDP (90,5% reportaram uma gravidade de nível 2-3), em apenas 57,1% foram evidenciadas manifestações na vPSG. Este aspeto demonstra a grande variabilidade noturna das manifestações clínicas do RBD, mesmo na presença de RSWA, levantando a hipótese de que o conteúdo e a vivacidade dos sonhos poderão estar relacionados com a variabilidade dos movimentos noturnos.

Na maioria dos doentes com RBDDP (76,2%) a patologia do sono precedeu o diagnóstico da sinucleinopatia em cerca de 6 anos, o que reflete o possível envolvimento precoce das estruturas responsáveis pela fase de sono REM localizadas ao nível da ponte e bulbo, antes da degenerescência dos neurónios dopaminérgicos mesencefálicos, sendo um dos motivos pelo qual o tratamento da DP, utilizando fármacos dopaminérgicos, não tem influência no RBD.<sup>3,8,10</sup>

Verificámos que a maioria dos doentes apresenta outra patologia do sono concomitante, das quais, a mais frequente foi a SAOS (presente em 63% dos doentes com RBDi e em 71,4% com RBDDP) e, curiosamente, todos os doentes com demência associada tinham SAOS. De facto, os doentes com DP podem ter múltiplas patologias do sono associadas, sendo o RBD e a SAOS frequentes, e com consequente implicação na sua qualidade de vida.<sup>11</sup> Esta observação ressalta a necessidade de realizar vPSG nos doentes com DP que apresentem queixas relacionadas com o sono independentemente de serem sugestivas de RBD, com o objetivo de diagnosticar precocemente co-morbilidades, que podem exigir abordagens terapêuticas diferentes.<sup>12</sup>

Em relação ao tratamento de RBD, verificou-se com o clonazepam (0,25-2 mg/dia) uma semelhante e boa resposta em ambos os grupos, associado a uma baixa incidência de efeitos adversos. Os dois doentes (1 de cada grupo) que não objetivaram melhoria com medicação para o RBD apresentavam PLMS concomitantemente.

A melatonina (2-4 mg/dia) foi a escolha em monoterapia em casos de falha ou intolerância ao clonazepam ou em politerapia, associada a este.

O reduzido tamanho da amostra em ambos os grupos justifica a dificuldade em estabelecer correlações com significância estatística nas diferentes variáveis clínicas e polissonográficas. Contudo, no grupo RBDi, verificou-se que a percentagem de RSWA era superior nos doentes que apresentavam sinais motores subtis ao exame neurológico e nos doentes com outros sintomas não motores. De facto, podem ser estes os doentes com maior risco de evoluir para DP, visto que quanto maior é a percentagem de RSWA, maior é a probabilidade de evolução para sinucleinopatia.<sup>5,13</sup>

Outras limitações do nosso estudo, englobam a metodologia do estudo (retrospectivo), a possível variabilidade inter-observador na análise manual das vPSG, apesar da aplicação de critérios rigorosos e bem definidos para colmatar esta limitação e a possibilidade de alguns doentes ainda estarem sob medicação antidepressiva, nomeadamente inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), antidepressivos tricíclicos (ADT) ou antidepressivos atípicos, o que poderia adulterar alguns diagnósticos de RBDi, que seriam, neste caso, sintomáticos.

## Conclusão

As características clínicas e polissonográficas dos doentes com RBDi ou RBDDP são sensivelmente semelhantes. No grupo de doentes com RBDi, os movimentos dos membros parecem ser mais bruscos e os doentes com RBDDP parecem ter sonhos de conteúdo mais violento. O subgrupo de doentes com RBDi com sinais motores subtis e outros sintomas não motores associados apresenta uma maior percentagem de RSWA na vPSG. Apesar de não ter sido comprovado no nosso estudo, sintomas minor como depressão, hipósmia ou obstipação devem ser valorizados na fase de RBDi, na eventual possibilidade de fenoc conversão numa sinucleinopatia, nomeadamente em DP. A concomitância com outras patologias do sono como SAOS é frequente, independentemente dos grupos.

A patologia RBD é, para a maioria dos doentes, desconhecida e, portanto, não relatada. A capacidade de identificar precocemente este grupo de doentes é fundamental para um diagnóstico mais precoce e para o de-

envolvimento de tratamentos que atuem nesta fase e que possam atrasar ou, até mesmo, evitar a progressão da doença. Neste âmbito, encontram-se atualmente sob ensaios clínicos novas terapêuticas para as sinucleinopatias (ex. anticorpos contra a alfa-sinucleína; BIIB054), com eventual capacidade de atuar nesta fase prodrômica de RBDi, no sentido de prevenir ou retardar a evolução da doença.<sup>3,14</sup> ■

#### Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

ACB, IML: Desenho do estudo, revisão do texto e aprovação final.

CSF, ISC: Recolha dos dados, análise dos dados, escrita do texto e aprovação final.

#### Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

#### Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

#### References / Referências

1. McCarter SJ, St Louis EK, Boswell CL, Dueffert LG, Slocumb N, Boeve BF, et al. Factors associated with injury in REM

sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2014;15:1332-8. doi: 10.1016/j.sleep.2014.06.002.

2. Irfan M, Howell MJ. Rapid eye movement sleep behavior disorder: overview and current perspective. *Curr Sleep Medicine Rep.* 2010;2:64-73. doi: 10.1007/s40675-016-0038-z.

3. Roguski A, Rayment D, Whone AL, Jones MW, Rolinski M. A Neurologist's Guide to REM Sleep Behavior Disorder. *Front Neurol.* 2020;11:610. doi: 10.3389/fneur.2020.00610.

4. McCarter SJ, Sandness DJ, McCarter AR, Feemster JC, Teigen LN, Timm PC, et al. REM sleep muscle activity in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts phenconversion. *Neurology.* 2019; 93: e1171. doi: 10.1212/WNL.00000000000008127.

5. Postuma RB, Gagnon JF, Rompré S, Montplaisir JY. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology.* 2010;74:239-44. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ca0166.

6. Berry RB, Quan SF, Abreu AR, Bibbs ML, DelRosso L, Harding SM, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.6. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2020.

7. Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, Gschliesser V, Guaita M, Raffelseder V, et al. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2012;35:835-47. doi: 10.5665/sleep.1886.

8. Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, Valdeoriola F, Martí MJ, Muñoz E, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology.* 2005;65:247-52. doi: 10.1212/01.wnl.0000168864.97813.e0.

9. Figorilli M, Marques AR, Vidal T, Delaby L, Meloni M, Pereira B, et al. Does REM Sleep Behavior Disorder Change in the Progression of Parkinson's Disease? *Sleep Med.* 2020;68:190-8. doi: 10.1016/j.sleep.2019.12.013.

10. Iranzo A, Stefani A, Serradell M, Martí MJ, Lomeña F, Mahlknecht P, et al. Characterization of patients with longstanding idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2017;89:242-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000004121.

11. Zhang Y, Zhao JH, Huang DY, Chen W, Yuan CX, Jin LR, et al. Multiple comorbid sleep disorders adversely affect quality of life in Parkinson's disease patients. *NPJ Parkinsons Dis.* 2020;6:25. doi: 10.1038/s41531-020-00126-x.

12. Iranzo A, Santamaría J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2005;28:203-6. doi: 10.1093/sleep/28.2.203.

13. Iranzo A, Ratti PL, Casanova-Molla J, Serradell M, Vilaseca I, Santamaría J. Excessive muscle activity increases over time in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2009;32:1149-53. doi: 10.1093/sleep/32.9.1149

14. Brys M, Fanning L, Hung S, Ellenbogen A, Penner N, Yang M, et al. Randomized phase I clinical trial of anti-synuclein antibody BIIB054. *Mov Disord.* 2019;34:1154-63. doi: 10.1002/mds.27738