

Artigo Original

Distúrbios do Sono na Doença de Parkinson: Uma Revisão de Escopo

Carolina Vieira Naia ¹, Giovana de Souza Faria ¹, Flávio de Lima Filho ¹, Artur Consulo Dionísio ¹, Luana Passos Oliveira ¹, Marissa Prudente Pinheiro Guizardi ², Marina Feitosa de Castro Aguiar ², Júlio César Claudino dos Santos ^{2,3,4,#,*}, Luana Stangherlin ^{4,#}

¹ Centro Universitário Barão de Mauá (CBM), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

² Centro Universitário Christus (Unichristus), Fortaleza, Ceará, Brasil.

³ Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

⁴ Centro Universitário Unifacvest (UNIFACVEST), Lages, Santa Catarina, Brasil.

Contribuição igual desses dois autores.

* Correspondência: nutrluanastangherlin@gmail.com.

Resumo: As doenças neurodegenerativas (DN), como a doença de Parkinson (DP) e a doença de Alzheimer (DA), são caracterizadas por perda neuronal progressiva e degeneração, resultando em sintomas motores e não motores, incluindo distúrbios do sono. Os distúrbios do sono são altamente prevalentes na DP, afetando entre 60% e 98% dos pacientes. Entre eles estão a insônia, sonolência excessiva diurna (SED), distúrbios respiratórios do sono, apneia obstrutiva do sono (AOS), síndrome das pernas inquietas (SPI), distúrbios do ritmo circadiano e transtorno comportamental do sono REM (TCREM). Este artigo apresenta uma revisão abrangente da literatura sobre a fisiopatologia, diagnóstico e manejo dos distúrbios do sono em pacientes com DP. Destacamos o impacto significativo dessas perturbações na qualidade de vida e enfatizamos a importância de triagens regulares e planos de tratamento individualizados. Além disso, discutimos os desafios apresentados pelos sintomas não motores na DP, particularmente os relacionados ao sono, que muitas vezes não respondem bem às terapias dopaminérgicas tradicionais. Pesquisas futuras devem buscar melhorar as técnicas de diagnóstico e desenvolver intervenções mais direcionadas e centradas no paciente para otimizar o manejo dos distúrbios do sono na DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Distúrbios do Sono; Doenças Neurodegenerativas; Insônia; Sonolência Excessiva Diurna; Apneia Obstrutiva do Sono; Transtorno Comportamental do Sono REM; Síndrome das Pernas Inquietas; Ritmo Circadiano.

Citação: Naia CV, Faria GS, Lima Filho F, Dionísio AC, Oliveira IP, Guizardi MPP, Aguiar MFC, Stangherlin L, Santos JCC. Distúrbios do Sono na Doença de Parkinson: Uma Revisão de Escopo. Brazilian Journal of Clinical Medicine and Review. 2025;Jan-Dec;03(1):bjcmr22.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcmr.2025.3.1.bjcmr22>

Recebido: 21 Outubro 2024

Aceito: 17 Novembro 2024

Publicado: 22 Novembro 2024



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

As doenças neurodegenerativas (DN) são caracterizadas por um grupo heterogêneo de distúrbios complexos, com características de perda neuronal e degeneração progressiva em diferentes regiões do sistema nervoso [1]. Além disso, as DN estão se tornando cada vez mais comuns e uma crescente causa de mortalidade e morbidade em todo o mundo, sendo mais prevalentes em idosos. Algumas das principais características neuropatológicas incluem manifestações de tremor em repouso, rigidez, instabilidade postural (alteração na marcha), bradicinesia, comprometimento cognitivo, depressão, problemas de sono e desequilíbrio sensorial [2]. Adicionalmente, a poluição do ar [3], o consumo excessivo de álcool [4] e o traumatismo cranioencefálico [5] foram recentemente incluídos no modelo atualizado de prevenção da demência, que considera 12 fatores de risco ao longo da vida (hipertensão, baixa escolaridade, tabagismo, deficiência auditiva, obesidade, depressão, sedentarismo, diabetes e baixo contato social) [6]. Assim, a doença de

Parkinson (DP) e a doença de Alzheimer (DA) são atualmente consideradas as principais doenças neurodegenerativas [7].

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, afetando mais de 6 milhões de pessoas em todo o mundo. Esse número representa um aumento de 2,5 vezes na prevalência em comparação com a geração anterior, tornando a DP uma das principais causas de disfunção neurológica [8]. Ela é classificada como uma sinucleinopatia, devido a inclusões neurais na forma de corpos de Lewy e neuritos de Lewy, que demonstram perda celular na substância negra e em outras áreas do cérebro [9]. No entanto, a DP é altamente complexa e heterogênea, dificultando a estimativa do prognóstico de cada paciente. Idade avançada, sexo masculino [10], comorbidades (câncer, síndrome metabólica, baixo índice de massa corporal, fatores de risco vasculares), disfunção motora axial [11], disfunção cognitiva e autonômica precoce indicam um pior prognóstico. Além disso, níveis baixos de vitamina B12 foram recentemente associados a um pior prognóstico [12].

Sintomas prodrômicos de características pré-motoras podem preceder os sintomas motores da DP por muitos anos. Estes incluem constipação, hiposmia (alteração no olfato), distúrbios do sono REM, hipotensão ortostática, depressão, incontinência urinária de urgência e disfunção erétil [13]. Além disso, a DP é caracterizada por sintomas motores "clássicos", como tremor em repouso (inicialmente unilateral), bradicinesia (lentidão de movimentos), rigidez, marcha arrastada e instabilidade postural. Os sintomas são progressivos, mas a taxa de progressão motora é variável [14]. Concomitantemente, estão os sintomas não motores, que podem representar um grande desafio para a qualidade de vida e o tratamento adequado da DP, uma vez que geralmente não respondem tão bem à terapia dopaminérgica quanto os sintomas motores [15]. Assim, os sintomas não motores incluem alterações comportamentais/neuropsiquiátricas, insuficiência do sistema nervoso autônomo, alterações cognitivas e distúrbios sensoriais e do sono [16].

Os distúrbios do sono, sendo um dos sinais não motores mais frequentes na doença de Parkinson, podem surgir em qualquer estágio da doença, acarretando um ônus significativo para pacientes e cuidadores. Estudos indicam que entre 60% e 98% dos indivíduos com DP apresentam dificuldades relacionadas ao sono, sendo que até 60% enfrentam esses problemas antes mesmo de quaisquer manifestações motoras evidentes [17]. Os distúrbios do sono mais citados na DP incluem insônia, síndrome das pernas inquietas (SPI), transtorno comportamental do sono REM (TCREM), sonolência excessiva diurna (SED), apneia obstrutiva do sono (AOS) e distúrbios do ritmo circadiano [18]. Essas condições podem resultar em redução da qualidade do sono, além de provocar alterações evidentes na Polissonografia (PSG) [19].

Portanto, o objetivo deste estudo é realizar uma ampla revisão da literatura e avaliar os distúrbios comuns do sono em pacientes com doença de Parkinson, incluindo insônia, sonolência excessiva diurna (SED), distúrbios respiratórios do sono, apneia obstrutiva do sono (AOS), síndrome das pernas inquietas (SPI), distúrbios do ritmo circadiano e transtorno comportamental do sono REM (TCREM), uma vez que identificar e tratar esses problemas são fundamentais, dado o impacto negativo que têm na qualidade de vida das pessoas com DP.

2. Metodologia

Realizamos uma pesquisa no Medline e PubMed de janeiro de 2005 a dezembro de 2024 para artigos relevantes, utilizando as palavras-chave "Doença de Parkinson," ou "doenças neurodegenerativas," ou "fisiopatologia DP," ou "sintomas prodrômicos de Parkinson," ou "distúrbios do sono em Parkinson." A busca inicial resultou em 801 artigos e, após a seleção com base nos resumos, um total de 19 artigos sobre etiologia, diagnóstico, fisiopatologia ou tratamento foi selecionado e revisado, excluindo-se aqueles que não atendiam aos critérios iniciais — exclusão de artigos fora do período de busca 2014-2024, bem como artigos que não estavam originalmente em inglês. Referências adicionais foram obtidas a partir desses artigos e dos autores desta revisão.

3. Resultados e discussão

3.1 Insônia e sonolência diurna na doença de Parkinson

Dificuldade para iniciar o sono, mantê-lo e despertar mais cedo do que o desejado por pelo menos 3 dias por semana durante 3 meses caracteriza a insônia [20]. Problemas para iniciar o sono diminuem ao longo do curso da doença de Parkinson (DP), enquanto dificuldades para manter o sono aumentam, afetando até 85% dos pacientes [21]. Barone et al. relataram que, independentemente da gravidade da doença, a prevalência de insônia varia entre 37% e 83% [22]. Em outro estudo com 1.447 pacientes com DP, a prevalência de incapacidade crônica de dormir foi de 36,9% (IC 95% 33,3-40,5). A dificuldade para iniciar o sono foi de 18,0% (IC 95% 15,1-20,9), o sono interrompido, 81,54% (78,5-84,4), os despertares noturnos, 31,3% (27,8-34,8), os despertares precoces, 40,4% (36,8-44,1) e o sono não restaurador, 38,5% (34,8-42,1) [23].

A manutenção obstrutiva do sono, também conhecida como fragmentação do sono, é o subtipo mais comum de insônia na DP [24]. Além disso, a fragmentação prolongada do sono tem sido associada a problemas nas funções executivas, como falta de atenção, fluência verbal fonêmica e memória de trabalho [25]. Um estudo comunitário mostrou que despertares noturnos frequentes ocorriam em quase 40% dos pacientes [26]. Em relação ao diagnóstico, a Escala de Sono da Doença de Parkinson mais recente (PDSS-2) aborda o início e a manutenção do sono, além da sonolência diurna [27]. A Escala de Sono SCOPA é um questionário com duas subescalas: uma noturna, que avalia início do sono, fragmentação, eficiência do sono, despertar precoce e duração do sono; e uma diurna, que analisa o estado de alerta [28].

Para o diagnóstico de insônia primária, tanto na população geral quanto na DP, a polissonografia (PSG) não é indicada, já que o diagnóstico é baseado em critérios clínicos. No entanto, quando se suspeita de distúrbios do sono coexistentes relacionados à DP, como distúrbios respiratórios do sono, a PSG é recomendada. Outra ferramenta objetiva é a actigrafia, que ganhou interesse devido à facilidade de uso e à capacidade de monitorar ciclos de atividade e repouso por períodos prolongados [29]. Além disso, a insônia está ligada a disfunções autonômicas, como disfunções gastrointestinais, urinárias, motoras pupilares e termorregulatórias [23], além de estar associada a escores mais baixos em testes cognitivos na DP e à depressão [30]. No entanto, a qualidade do sono é crucial para pacientes com DP. Há muito se refere ao "benefício do sono na DP," que destaca o desempenho melhorado e a maior resposta a medicamentos dopaminérgicos após uma boa noite de sono [31].

Um sintoma comum da DP é a sonolência excessiva diurna (SED), que pode ocorrer em 15-21% dos casos no início da doença e em até 46% conforme ela progride [32]. Um estudo com pacientes em estágios iniciais e não tratados de DP mostrou que a SED pode estar relacionada à progressão da doença, independentemente de outros distúrbios do sono. Outros estudos indicam que medicamentos dopaminérgicos parecem aumentar a SED, dependendo da dose [33]. No entanto, a SED ainda é uma característica subestimada, apesar de sua importância, especialmente após relatos de pacientes com DP (em uso de agonistas dopaminérgicos) adormecendo ao volante [34]. Estudos que utilizaram a Escala de Sonolência de Epworth para avaliar a sonolência diurna na DP apresentaram resultados variados, como 9,3% [23], 33% [35] e 43,2% [36].

Além disso, um acompanhamento de 3 anos mostrou que, na DP inicial, a sonolência diurna aumenta significativamente com o tempo, com um efeito dose-dependente da terapia dopaminérgica. Isso indica que a terapia específica para a DP é mais relevante do que os mecanismos fisiopatológicos que contribuem para a sonolência excessiva diurna na DP [37]. Finalmente, idade avançada, estágio avançado da DP, instabilidade postural e distúrbios da marcha, disfunção autonômica e transtornos de humor estão associados à SED na DP [38]. O manejo da SED requer a identificação de causas potencialmente reversíveis, como a redução ou interrupção de agonistas dopaminérgicos [39].

3.2 Distúrbios respiratórios do sono na doença de Parkinson

Os distúrbios respiratórios do sono (DRS) incluem apneia obstrutiva do sono (AOS), hipoventilação do sono, apneia central do sono e hipóxia do sono. Na DP, a AOS é a forma mais comum de DRS [40]. Um estudo identificou que distúrbios respiratórios do sono manifestos ou subclínicos estão presentes em até 50% das pessoas com DP; no entanto, em comparação com pacientes sem DP, a estrutura do sono na DP não é normalizada pelo tratamento com CPAP [41]. A prevalência de AOS na DP varia entre 20% e 60% [42], mas há variabilidade considerável nas metodologias dos estudos, incluindo o sistema de pontuação utilizado por diferentes laboratórios do sono [43]. Neikrug et al. relataram que o dispositivo CPAP é bem aceito por indivíduos com DP que apresentam sintomas leves a moderados [44]. Além de tratar a apneia obstrutiva do sono, o CPAP também mostrou benefícios em melhorar a concentração e a capacidade de alerta em indivíduos com AOS [45]. Contudo, Harmell et al. não encontraram evidências de melhora nas habilidades cognitivas em indivíduos com DP devido à AOS após 3 e 6 semanas de tratamento com CPAP. Outro estudo mostrou que a pontuação no teste MoCA aumentou, em média, $1,6 \pm 1,9$ pontos ($p = 0,043$) após 6 meses de uso do CPAP [46].

Além disso, o alto IMC está associado a um maior risco de AOS [47], mas não está relacionado à gravidade da AOS na DP [48]. Em um grupo pareado por IMC, apenas 10% dos pacientes com DP apresentaram apneia do sono grave [49]. Assim, a obstrução das vias aéreas superiores, como a disfunção motora laringofaríngea, tem sido relatada como um possível mecanismo da AOS [50]. Ademais, apneia central e obstrutiva tem alta incidência e é encontrada em casos moderados a graves de DP [51]. Diversos fatores podem contribuir, como o movimento anormal das estruturas glótico-supraglóticas, estridor, rigidez e discinesias diafragmáticas [52].

Alguns estudos relataram a associação da levodopa com a AOS [53]. A AOS está relacionada a disfunções cognitivas e sonolência excessiva diurna [54]. Assim, os pacientes com maior comprometimento cognitivo são aqueles com DP, transtorno comportamental do sono REM (TCSREM) e AOS [55]. Arnulf et al. observaram que 20% de 54 pacientes com DP que receberam levodopa ou uma combinação de levodopa e agonistas dopaminérgicos referidos por sonolência apresentavam apneia do sono classificada como moderada ou grave [56]. Portanto, a privação crônica do sono causada por distúrbios respiratórios durante o sono é um fator de risco para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Quando não tratada, a apneia do sono pode causar problemas como privação de sono, sonolência diurna, cansaço, dores de cabeça matinais e falta de concentração [57]. Como regra geral, pacientes com DP e apneia do sono significativa devem receber tratamento devido aos prováveis efeitos cardiovasculares negativos a longo prazo [58].

3.3 Distúrbios do ritmo circadiano na doença de Parkinson

As disfunções do ritmo circadiano são identificadas pela ocorrência constante ou repetida de problemas de sono causados por alterações no sistema circadiano ou por uma incompatibilidade entre o ritmo circadiano endógeno e os horários de sono-vigília determinados socialmente [59]. Indivíduos com DP podem apresentar flutuações ao longo do dia em seus sintomas motores e não motores, mesmo quando a farmacocinética dos medicamentos dopaminérgicos é estável. Além disso, podem ocorrer variações sazonais com a progressão da doença [60].

Os mecanismos por trás dessas alterações ainda não são totalmente compreendidos. A deterioração dos centros responsáveis pelo sono e pela vigília é uma característica da neurodegeneração. Alterações específicas associadas à DP podem prejudicar a comunicação com o núcleo supraquiasmático hipotalâmico (NSQ), essencial para o ritmo circadiano. Por exemplo, a falta de exposição à luz natural e a perda de células dopaminérgicas na retina dos pacientes com Parkinson podem interferir na regulação dos ciclos de luz e escuridão. A terapia dopaminérgica pode ter efeitos tanto positivos quanto negativos so-

bre o ritmo circadiano [61]. Além disso, a dopamina e o ciclo circadiano têm uma influência bidirecional de modulação [62]. Os sinais motores e não motores da DP apresentam variações significativas ao longo do dia, que podem ser afetadas pelo ciclo circadiano. Indicadores hormonais e moleculares do ritmo circadiano, como melatonina e genes do relógio, mostram menor intensidade em seus ciclos circadianos em indivíduos com DP em comparação com pessoas saudáveis [63].

Abordagens focadas no ritmo circadiano, como o uso adicional de luz (fototerapia), mostram benefícios positivos nos padrões de sono, humor e sintomas motores na DP [64]. No contexto da DP, a fototerapia contribui para reduzir o cansaço durante o dia, melhorar a qualidade do sono, facilitar o início do sono e regular o humor [65]. Além disso, estudos demonstraram que a fototerapia traz benefícios para o desempenho motor na DP [66]. Indivíduos com DP apresentam perturbações no controle da temperatura ao longo do dia, com reduções significativas no valor médio ajustado do ritmo da temperatura central (TC) e ritmos de TC menos pronunciados, ambos fortemente associados a distúrbios graves do sono [67]. Elementos do sistema endócrino são vistos como os principais marcadores biológicos de 24 horas, e alterações nos ciclos hormonais foram destacadas na DP. Especificamente, indivíduos com DP não apresentam mudanças significativas nos níveis de melatonina ao longo do dia [68].

Pesquisas sobre alterações no relógio biológico mostraram uma redução na expressão do mRNA do BMAL1 em pessoas com DP. Em comparação com indivíduos saudáveis, os níveis de expressão do BMAL1 à noite foram significativamente mais baixos em grupos de pacientes com DP (incluindo aqueles previamente tratados, em tratamento atual ou não tratados, conhecidos como pacientes *drug-naive*) [69]. De acordo com a mesma pesquisa, os índices de BMAL1 foram relacionados à intensidade da DP [69]. Indivíduos com DP também apresentaram aumento da atividade dos genes PER2 e REV-ERB α no início do dia [63]. Por fim, estudos anteriores encontraram evidências de que a terapia dopaminérgica pode impactar os padrões de sono e vigília em indivíduos com DP [70]. Foi determinado que o uso de L-Dopa pode adiantar a fase do ciclo da melatonina [71].

3.4 Síndrome das Pernas Inquietas na Doença de Parkinson

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é caracterizada por um desejo incontrolável de mover as pernas, especialmente durante o repouso. Esse distúrbio do sono afeta cerca de 30% a 80% das pessoas com doença de Parkinson (DP) e geralmente se manifesta muito cedo no curso da doença. Alguns cientistas sugerem que a ocorrência da DP e da SPI pode estar relacionada a uma deficiência de dopamina no organismo [72]. Um estudo que analisou várias pesquisas revelou que a taxa de SPI em pacientes com DP é de 14% e é ligeiramente maior em indivíduos que já foram tratados para DP (15%) em comparação aos que não receberam tratamento medicamentoso (11%) [73]. Outro estudo mostrou que a SPI está associada a um risco aumentado de DP (0,37% de incidência de DP na população com SPI versus 0,13% no grupo controle) [74]. Além disso, Lee et al. sugeriram que o desenvolvimento de SPI na DP estava relacionado à duração do tratamento antiparkinsoniano [75]. De forma semelhante, outros pesquisadores não encontraram associação entre DP não tratada e SPI [76]. Outros estudos mostram que pacientes com DP e SPI têm maior idade de início da DP, estágio avançado da doença, parkinsonismo severo nos membros, depressão, ansiedade, disautonomia e pior estado nutricional [77].

Ferini-Strambi et al. revisaram recentemente a literatura sobre três principais hipóteses fisiopatológicas [78]. Primeiramente, dado a resposta comum à terapia dopaminérgica, SPI e DP podem compartilhar uma fisiopatologia dopaminérgica comum e possíveis associações genéticas [79]. Em segundo lugar, a SPI na DP pode ter um mecanismo diferente da SPI idiopática, e em terceiro lugar, a DP e a SPI podem ser duas doenças com correspondências distintas [78]. No entanto, a interação entre SPI e DP ainda não foi confirmada. Além disso, há evidências de uma associação entre a SPI e a redução de estoques de ferro em muitos casos de SPI (com ou sem DP concomitante) [80].

Para o diagnóstico de SPI, são necessários quatro critérios: (1) a necessidade de mover os membros devido a desconforto ou dor severa (alguns pacientes podem também apresentar sintomas nos braços ou nas costas); (2) o desejo surge ou piora durante períodos de repouso; (3) o desejo pode estar presente durante o dia, mas piora à noite; (4) o desejo é aliviado ou reduzido com o movimento. Um quinto critério foi adicionado, afirmando que as características acima não devem ser explicadas exclusivamente por outro distúrbio médico ou comportamental, como dor muscular ou câimbras nas pernas. Isso é particularmente importante na DP, pois os pacientes podem apresentar sintomas de inquietação ou tremores noturnos que podem imitar a SPI. O movimento muitas vezes não alivia esses sintomas, o que pode ajudar a distinguir entre sintomas motores noturnos da DP e da SPI [81].

Por fim, o tratamento da SPI na DP é tanto comportamental quanto farmacológico. Medidas conservadoras, como evitar álcool ou cafeína e praticar exercícios leves ou moderados, podem ser utilizadas no início do tratamento [82]. A redução ou interrupção de medicamentos causadores (por exemplo, antidepressivos serotoninérgicos) deve ser realizada com cautela devido à alta prevalência de depressão e ansiedade concomitantes, mas também pode ajudar a reduzir os sintomas [83]. Caso o nível de ferritina seja < 75 ng/ml e/ou o índice de saturação de transferrina seja $< 20\%$, é recomendado o uso de sulfato ferroso oral com 325 mg de vitamina C [84]. Nos casos em que a suplementação oral não é tolerada ou uma resposta rápida é necessária, 1 g de ferro dextrano ou ferro carboximaltose em duas doses separadas por 1 semana pode ser útil. A melhora clínica pode ser esperada em 50-60% dos pacientes e, de forma interessante, frequentemente ocorre após 3-5 semanas [81]. No entanto, a suplementação de ferro não foi estudada na população com DP, e ainda não se sabe se a suplementação oral ou intravenosa é benéfica [85].

3.5 Transtorno Comportamental do Sono REM e Outras Parassonias

O sono REM tem sido um tema específico em estudos sobre distúrbios do sono na doença de Parkinson (DP). A falta de sono REM é frequentemente associada a problemas como menor duração do sono REM [86] e maior latência para alcançar essa fase [87], embora ainda exista debate sobre a extensão dessas alterações [88]. Além disso, o EEG do sono REM frequentemente apresenta um aumento contínuo nas frequências altas de teta/alpha (7,8-10,5 Hz) no início do sono em indivíduos com Parkinson [89], embora a utilidade dessas alterações seja questionada [90]. Diederich e colaboradores concluíram que a "desorganização" do sono, caracterizada por maior duração do sono, menor tempo em sono profundo e redução na eficiência do sono, está relacionada à progressão da DP, independentemente de outros fatores relevantes da doença, como a medicação [88].

As perturbações na fase do sono REM são responsáveis por um dos distúrbios do sono mais frequentes relacionados à DP, o transtorno comportamental do sono REM (TCSREM). Este transtorno é caracterizado por comportamentos motores complexos e perda da atonia muscular durante o sono REM. Na população geral, a incidência de TCSREM é de aproximadamente 0,04-0,05% [91]. Em contrapartida, o TCSREM se manifesta em até 47% dos casos de DP [92]. O risco cumulativo de doenças neurodegenerativas 14 anos após o início do TCSREM ultrapassa 90% [93]. Assim, o TCSREM é considerado um marcador prodromático de neurodegeneração, mais fortemente associado às sinucleinopatias [94]. Ele apresenta a maior capacidade preditiva e especificidade entre os indicadores prodromáticos de DP [95]. Além disso, é um indicador de declínio cognitivo e aumento dos sintomas motores [96].

O locus coeruleus desempenha um papel crucial no pródromo da DP [97]. Propôs-se que o LC seja uma área relevante para estudo em modelos experimentais animais a fim de melhor caracterizar o pródromo da DP [98]. Além disso, a síndrome das pernas inquietas (SPI), um distúrbio do sono-vigília comórbido caracterizado por uma compulsão incontrolável para mover os membros, frequentemente acompanhada de uma sensação desagradável nos membros, é relatada em até 20% dos pacientes com Parkinson [99] e ob-

servada em 3,9-14,3% da população geral [100]. Além disso, sugere-se que a terapia farmacológica dopaminérgica, mais do que a própria doença, é o fator mais relevante para a SPI [101], embora estudos recentes tenham destacado uma conexão entre os dois distúrbios [77]. Também foi sugerido que a DP é um fator de risco para inquietação motora nas pernas, frequentemente confundida com SPI [102].

3.6 Avaliação e tratamento dos distúrbios do sono na doença de Parkinson

Com base nas diversas manifestações clínicas e nos mecanismos fisiopatológicos dos distúrbios do sono descritos em pacientes com DP, é evidente que o tratamento deve ser individualizado de acordo com o sintoma clínico predominante e o diagnóstico específico relacionado ao sono. No entanto, um grande problema é a escassez de ensaios clínicos randomizados sobre distúrbios do sono em pacientes com DP [103]. Hipnóticos são, por vezes, recomendados para tratar a insônia em pacientes com DP, mas deve-se ter cautela com o possível agravamento da sonolência diurna ou dos distúrbios respiratórios relacionados ao sono. A quetiapina é ocasionalmente utilizada clinicamente, e a clozapina tem sido usada em terapias padrão para casos muito graves de insônia. A terapia com melatonina não é especificamente indicada para insônia na DP, mas é frequentemente utilizada para TCSREM. Relatou-se que a rotigotina melhora a qualidade e a consistência do sono em pacientes com DP, promovendo a estabilidade do sono e aumentando o sono REM [104].

De maneira geral, há evidências insuficientes de medicamentos para tratar a insônia em pacientes com DP, embora o eszopiclona e a melatonina sejam considerados "potencialmente benéficos." Alguns autores sugerem que o tratamento cognitivo-comportamental da insônia, como no caso de pacientes com DP, pode ser útil [105]. Para tratar a sonolência diurna em pacientes com DP, cafeína [106] e modafinil podem ser utilizados [103]. Além disso, há alguma controvérsia em relação ao tratamento de distúrbios respiratórios relacionados ao sono. Se a apneia do sono for moderada ou grave, pode-se prescrever terapia de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) para pacientes com DP [107]. No entanto, a resposta a esse tratamento em termos de melhora nos padrões de sono ou na sonolência diurna é menos clara em pacientes com DP [108]. Devido às limitações motoras, pacientes com DP frequentemente têm dificuldades para operar uma máquina de CPAP. Dispositivos intraorais como terapia alternativa para certos pacientes com apneia obstrutiva do sono também podem ser limitados em pacientes com salivação anormal ou discinesia orofacial [103].

No tratamento de distúrbios circadianos, a fototerapia mostrou resultados promissores no sono e na vigília em pacientes com DP, com efeitos benéficos sobre o sono, o humor e outros sintomas não motores [109]. Como não há ensaios clínicos para SPI concomitante com DP, os medicamentos mais comumente usados na população com DP são os mesmos da população geral com SPI, ou seja, agonistas dopaminérgicos, agonistas dos canais de cálcio alfa-2-delta, clonazepam e opioides [110]. Como agonistas dopaminérgicos e levodopa já são usados para tratar os sintomas motores da DP, ajustar a dose de acordo com o horário de início dos sintomas de SPI pode ser benéfico. Se os níveis de ferritina estiverem baixos, deve-se considerar a suplementação de ferro [79].

Além disso, o tratamento do transtorno comportamental do sono REM deve incluir medidas de segurança para garantir o máximo de proteção no ambiente de sono. Essas medidas podem incluir a remoção de objetos próximos à cama que possam causar lesões durante os sonhos, ou ajustes, como o uso de almofadas para cobrir móveis, paredes e pisos. Os parceiros de cama devem ser instruídos a dormir separadamente. Medicamentos que podem piorar o TCSREM (por exemplo, antidepressivos) devem ser evitados, se possível [111]. Em estudos preliminares, alarmes de cama mostraram ser benéficos para o TCSREM [112]. Além disso, rotigotina demonstrou melhorar o TCSREM em um estudo [113]. Uma redução na frequência dos episódios de TCSREM (de acordo com diários de parceiros de cama) foi observada com rivastigmina em um estudo cruzado duplo-cego com 12 pacientes [114]. Com base em relatos de casos e séries, a terapia medicamentosa

eficaz inclui clonazepam e melatonina, embora não existam estudos duplo-cegos controlados por placebo [110].

4. Conclusão

A DP está associada a diversos distúrbios do sono, que são comuns e afetam significativamente a qualidade de vida. A análise rotineira de problemas de sono por profissionais de saúde pode melhorar sua detecção e tratamento clínico. A análise dos distúrbios do sono foi revisada neste artigo. Pesquisas futuras devem se concentrar em melhorar as técnicas de seleção e diagnóstico para indivíduos com DP. Além disso, planos e mecanismos terapêuticos centrados no paciente devem ser mais desenvolvidos. Gerenciar distúrbios do sono em pacientes com DP é uma tarefa demorada que requer revisão constante. A prioridade é encontrar o tratamento mais adequado, visando minimizar os efeitos colaterais e garantir uma melhora duradoura e consistente.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: Nenhum.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Materiais Suplementares: Nenhum.

Referências

1. Zuzuárregui JRP, During EH. Sleep issues in Parkinson's disease and their management. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1480–94. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00938-y>.
2. Hunt J, Coulson EJ, Rajnarayanan R, Oster H, Videnovic A, Rawashdeh O. Sleep and circadian rhythms in Parkinson's disease and preclinical models. *Mol Neurodegener*. 2022;17(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00504-w>.
3. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(11):1641–9. <https://doi.org/10.1002/mds.22643>.
4. Ylikoski A, Martikainen K, Sieminski M, Partinen M. Parkinson's disease and insomnia. *Neurol Sci*. 2015;36(11):2003–10. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2288-9>.
5. Erro R, Santangelo G, Picillo M, Vitale C, Amboni M, Longo K, et al. Link between non-motor symptoms and cognitive dysfunctions in de novo, drug-naïve PD patients. *J Neurol*. 2012;259(9):1808–13. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6407-0>.
6. Rosa-Grilo M, Qamar MA, Taddei RN, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Sauerbier A, et al. Rotigotine transdermal patch and sleep in Parkinson's disease: where are we now? *NPJ Parkinsons Dis*. 2017;3:28. <https://doi.org/10.1038/s41531-017-0030-4>.
7. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13(6):895–9. <https://doi.org/10.1002/mds.870130606>.
8. Trenkwalder C, Kohnen R, Högl B, Metta V, Sixel-Döring F, Frauscher B, et al. Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord*. 2011;26(4):644–52. <https://doi.org/10.1002/mds.23476>.
9. Marinus J, Visser M, van Hilten JJ, Lammers GJ, Stiggelbout AM. Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep*. 2003;26(8):1049–54. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.8.1049>.
10. Stavitsky K, Saurman JL, McNamara P, Cronin-Golomb A. Sleep in Parkinson's disease: a comparison of actigraphy and subjective measures. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(4):280–3. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.02.001>.
11. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Okuma Y, Hattori N, Kamei S, et al. Correlation between depressive symptoms and nocturnal disturbances in Japanese patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(1):15–9. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.02.002>.
12. Gros P, Videnovic A. Sleep and circadian rhythm disorders in Parkinson's disease. *Curr Sleep Med Rep*. 2017;3(3):222–34. <https://doi.org/10.1007/s40675-017-0079-y>.
13. Yoo SW, Kim JS, Oh YS, Ryu DW, Lee KS. Excessive daytime sleepiness and its impact on quality of life in de novo Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2019;40(6):1151–6. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03785-8>.
14. Liguori C, Mercuri NB, Albanese M, Olivola E, Stefani A, Pierantozzi M. Daytime sleepiness may be an independent symptom unrelated to sleep quality in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2019;266(3):636–41. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-09179-8>.
15. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*. 1999;52(9):1908–10. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.9.1908>.
16. Högl B, Seppi K, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Niedermüller U, et al. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. *Mov Disord*. 2003;18(3):319–23. <https://doi.org/10.1002/mds.10365>.

17. Monaca C, Duhamel A, Jacquesson JM, Ozsancak C, Destée A, et al. Vigilance troubles in Parkinson's disease: a subjective and objective polysomnographic study. *Sleep Med.* 2006;7(5):448–53. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.12.002>.
18. Amara AW, Chahine LM, Caspell-Garcia C, Long JD, Coffey C, Högl B, et al. Longitudinal assessment of excessive daytime sleepiness in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(8):653–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315023>.
19. O'Suilleabhain PE, Dewey RB Jr. Contributions of dopaminergic drugs and disease severity to daytime sleepiness in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2002;59(6):986–9. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.6.986>.
20. Yeung EYH, Cavanna AE. Sleep attacks in patients with Parkinson's disease on dopaminergic medications: A systematic review. *Mov Disord Clin Pract.* 2014;1(4):307–16. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12063>.
21. Valko PO, Hauser S, Sommerauer M, Werth E, Baumann CR. Observations on sleep-disordered breathing in idiopathic Parkinson's disease. *PLoS One.* 2014;9(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100828>.
22. Kaminska M, Lafontaine AL, Kimoff RJ. The interaction between obstructive sleep apnea and Parkinson's disease: Possible mechanisms and implications for cognitive function. *Parkinsons Dis.* 2015;2015:849472. <https://doi.org/10.1155/2015/849472>.
23. Neikrug AB, Liu L, Avanzino JA, Maglione JE, Natarajan L, Bradley L, et al. Continuous positive airway pressure improves sleep and daytime sleepiness in patients with Parkinson disease and sleep apnea. *Sleep.* 2014;37(1):177–85. <https://doi.org/10.5665/sleep.3332>.
24. Kylstra WA, Aaronson JA, Hofman WF, Schmand BA. Neuropsychological functioning after CPAP treatment in obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2013;17(5):341–7. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.09.002>.
25. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15015. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.15>.
26. Trotti LM, Bliwise DL. No increased risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(13):2246–9. <https://doi.org/10.1002/mds.23231>.
27. Cochen De Cock V, Abouda M, Leu S, Oudiette D, Roze E, Vidailhet M, et al. Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep Med.* 2010;11(3):247–52. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.05.008>.
28. Bahia CMCS, Pereira JS, Lopes AJ. Laryngopharyngeal motor dysfunction and obstructive sleep apnea in Parkinson's disease. *Sleep Breath.* 2019;23(2):543–50. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1729-0>.
29. Tsai CC, Wu MN, Liou LM, Chang YP. Levodopa reverses stridor and prevents subsequent endotracheal intubation in Parkinson disease patients with bilateral vocal cord palsy: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(50). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005559>.
30. Mery VP, Gros P, Lafontaine AL, Robinson A, Benedetti A, Kimoff RJ, et al. Reduced cognitive function in patients with Parkinson disease and obstructive sleep apnea. *Neurology.* 2017;88(12):1120–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003738>.
31. Huang JY, Zhang JR, Shen Y, Zhang HJ, Cao YL, Mao CJ, et al. Effect of rapid eye movement sleep behavior disorder on obstructive sleep apnea severity and cognition of Parkinson's disease patients. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(8):899–906. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.229888>.
32. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Lacomblez L, et al. Parkinson's disease and sleepiness: An integral part of PD. *Neurology.* 2002;58(7):1019–24. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.7.1019>.
33. Hardie RJ, Efthimiou J, Stern GM. Respiration and sleep in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49(11):1326. <https://doi.org/10.1136/jnnp.49.11.1326>.
34. Hovestadt A, Bogaard JM, Meerwaldt JD, van der Meché FG, Stigt J. Pulmonary function in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52(3):329–33. <https://doi.org/10.1136/jnnp.52.3.329>.
35. Darien IL. The diagnostic criteria of the American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2014.
36. Bonuccelli U, Del Dotto P, Lucetti C, Petrozzi L, Bernardini S, Gambaccini G, et al. Diurnal motor variations to repeated doses of levodopa in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23(1):28–33. <https://doi.org/10.1097/00002826-200001000-00006>.
37. Bolitho SJ, Naismith SL, Rajaratnam SM, Grunstein RR, Hodges JR, Terpening Z, et al. Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease. *Sleep Med.* 2014;15(3):342–7. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.10.016>.
38. Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev.* 2010;90(3):1063–102. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2009>.
39. Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, Fisher K, Shneerson JM, Reddy AB, et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71(5):589–95. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.65>.
40. Paus S, Schmitz-Hübsch T, Wüllner U, Vogel A, Klockgether T, Abele M. Bright light therapy in Parkinson's disease: A pilot study. *Mov Disord.* 2007;22(10):1495–8. <https://doi.org/10.1002/mds.21542>.
41. Videnovic A, Klerman EB, Wang W, Marconi A, Kuhta T, Zee PC. Timed light therapy for sleep and daytime sleepiness associated with Parkinson disease: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(4):411–8. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5192>.
42. Willis GL, Turner EJ. Primary and secondary features of Parkinson's disease improve with strategic exposure to bright light: A case series study. *Chronobiol Int.* 2007;24(3):521–37. <https://doi.org/10.1080/07420520701420717>.
43. Zhong G, Bolitho S, Grunstein R, Naismith SL, Lewis SJ. The relationship between thermoregulation and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2013;8(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072661>.

44. Bordet R, Devos D, Brique S, Touitou Y, Guieu JD, Libersa C, et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2003;26(2):65–72. <https://doi.org/10.1097/00002826-200303000-00005>.
45. Cai Y, Liu S, Sothorn RB, Xu S, Chan P. Expression of clock genes *Per1* and *Bmal1* in total leukocytes in health and Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17(4):550–4. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02848.x>.
46. Mantovani S, Smith SS, Gordon R, O'Sullivan JD. An overview of sleep and circadian dysfunction in Parkinson's disease. *J Sleep Res*. 2018;27(3). <https://doi.org/10.1111/jsr.12673>.
47. Garcia-Borreguero D, Serrano C, Larrosa O, Granizo JJ. Circadian effects of dopaminergic treatment in restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2004;5(4):413–20. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.01.007>.
48. Verbaan D, van Rooden SM, van Hilten JJ, Rijsman RM. Prevalence and clinical profile of restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(13):2142–7. <https://doi.org/10.1002/mds.23241>.
49. Yang X, Liu B, Shen H, Li S, Zhao Q, An R, et al. Prevalence of restless legs syndrome in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sleep Med*. 2018;43:40–6. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.11.1146>.
50. Szatmari S Jr, Bereczki D, Fornadi K, Kalantar-Zadeh K, Kovessy CP, Molnar MZ. Association of restless legs syndrome with incident Parkinson's disease. *Sleep*. 2017;40(2). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw065>.
51. Lee JE, Shin HW, Kim KS, Sohn YH. Factors contributing to the development of restless legs syndrome in patients with Parkinson disease. *Mov Disord*. 2009;24(4):579–82. <https://doi.org/10.1002/mds.22410>.
52. Angelini M, Negrotti A, Marchesi E, Bonavina G, Calzetti S. A study of the prevalence of restless legs syndrome in previously untreated Parkinson's disease patients: Absence of co-morbid association. *J Neurol Sci*. 2011;310(1-2):286–8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.08.012>.
53. Moccia M, Erro R, Picillo M, Santangelo G, Spina E, Allocca R, et al. A four-year longitudinal study on restless legs syndrome in Parkinson disease. *Sleep*. 2016;39(2):405–12. <https://doi.org/10.5665/sleep.5452>.
54. Ferini-Strambi L, Carli G, Casoni F, Galbiati A. Restless legs syndrome and Parkinson disease: A causal relationship between the two disorders? *Front Neurol*. 2018;9:551. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00551>.
55. Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG, Jiménez-Jiménez FJ. Association between restless legs syndrome and other movement disorders. *Neurology*. 2019;92(20):948–64. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007500>.
56. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med*. 2014;15(8):860–73. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025>.
57. Silber MH, Becker PM, Earley C, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Medical Advisory Board of the Willis-Ekbom Disease Foundation. Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensus statement on the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(9):977–86. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.016>.
58. Ondo WG. Common comorbidities and differential diagnosis of restless legs syndrome. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(3). <https://doi.org/10.4088/JCP.12074nr2c>.
59. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelman JW, Earley CJ, Högl B, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: Evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: A report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med*. 2013;14(7):675–84. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.05.016>.
60. Cochen De Cock V. Therapies for restless legs in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(11):56. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0596-8>.
61. Maria B, Sophia S, Michalis M, Charalampos L, Andreas P, John ME, et al. Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Respir Med*. 2003;97(10):1151–7. [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(03\)00188-4](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(03)00188-4).
62. Schroeder LA, Rufra O, Sauvageot N, Fays F, Pieri V, Diederich NJ. Reduced rapid eye movement density in Parkinson disease: A polysomnography-based case-control study. *Sleep*. 2016;39(12):2133–9. <https://doi.org/10.5665/sleep.6312>.
63. Diederich NJ, Rufra O, Pieri V, Hipp G, Vaillant M. Lack of polysomnographic Non-REM sleep changes in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(10):1443–6. <https://doi.org/10.1002/mds.25520>.
64. Wetter TC, Brunner H, Högl B, Yassouridis A, Trenkwalder C, Friess E. Increased alpha activity in REM sleep in de novo patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001;16(5):928–33. <https://doi.org/10.1002/mds.1163>.
65. Margis R, Schönwald SV, Carvalho DZ, Gerhardt GJ, Rieder CR. NREM sleep alpha and sigma activity in Parkinson's disease: Evidence for conflicting electrophysiological activity? *Clin Neurophysiol*. 2015;126(5):951–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.07.034>.
66. Ohayon MM, Schenck CH. Violent behavior during sleep: Prevalence, comorbidity and consequences. *Sleep Med*. 2010;11(9):941–6. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.02.016>.
67. Högl B, Stefani A, Videnovic A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration – An update. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(1):40–55. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.157>.
68. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: An observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):443–53. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70056-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70056-5).
69. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lin SC, Benarroch EE, Schmeichel AM, et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med*. 2013;14(8):754–62. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.015>.

70. Mahlknecht P, Seppi K, Poewe W. The concept of prodromal Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2015;5(4):681–97. <https://doi.org/10.3233/JPD-150685>.
71. Pagano G, De Micco R, Yousaf T, Wilson H, Chandra A, Politis M. REM behavior disorder predicts motor progression and cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology.* 2018;91(10):e905. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006134>.
72. Oertel WH, Henrich MT, Janzen A, Geibl FF. The locus coeruleus: Another vulnerability target in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019;34(10):1423–9. <https://doi.org/10.1002/mds.27785>.
73. Weinshenker D. Long road to ruin: Noradrenergic dysfunction in neurodegenerative disease. *Trends Neurosci.* 2018;41(4):211–23. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.01.010>.
74. Gjerstad MD, Tysnes OB, Larsen JP. Increased risk of leg motor restlessness but not RLS in early Parkinson disease. *Neurology.* 2011;77(22):1941–6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823a0cc8>.
75. Pierantozzi M, Placidi F, Liguori C, Albanese M, Imbriani P, Marciani MG, et al. Rotigotine may improve sleep architecture in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med.* 2016;21:140–4. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.01.016>.
76. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019;34(2):180–98. <https://doi.org/10.1002/mds.27602>.
77. Postuma RB, Anang J, Pelletier A, Joseph L, Moscovich M, Grimes D, et al. Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD): A randomized trial. *Neurology.* 2017;89(17):1795–803. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004568>.
78. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;87(24):2585–93. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003388>.
79. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria—history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014;15(8):860–73. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025>.
80. Howell MJ, Arneson PA, Schenck CH. A novel therapy for REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med.* 2011;7(6):639–44A. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1470>.
81. Wang Y, Yang Y, Wu H, Lan D, Chen Y, Zhao Z. Effects of Rotigotine on REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson Disease. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(10):1403–9. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6200>.
82. Di Giacomo R, Fasano A, Quaranta D, Della Marca G, Bove F, Bentivoglio AR. Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(4):559–61. <https://doi.org/10.1002/mds.24909>.
83. Schenck CH, Högl B, Videnovic A, eds. *Rapid-eye-movement sleep behavior disorder.* Cham: Springer; 2019.
84. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2020;40(5):362–70. <https://doi.org/10.1002/npr.2.12152>.
85. Pierantozzi M, Placidi F, Liguori C, Albanese M, Imbriani P, Marciani MG, et al. Rotigotine may improve sleep architecture in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med.* 2016;21:140–4. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.01.016>.
86. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019;34(2):180–98. <https://doi.org/10.1002/mds.27602>.
87. Neikrug AB, Liu L, Avanzino JA, Maglione JE, Natarajan L, Bradley L, et al. Continuous positive airway pressure improves sleep and daytime sleepiness in patients with Parkinson disease and sleep apnea. *Sleep.* 2014;37(1):177–85. <https://doi.org/10.5665/sleep.3332>.
88. Schäfer D. Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Parkinsonsyndromen: Häufigkeit, Art und Behandlungsansätze: Sleep-related breathing disorders in Parkinsonism: Frequency, nature, and therapeutical approaches. *Somnologie.* 2001;5(3):103–14.
89. Bollu PC, Sahota P. Sleep and Parkinson Disease. *Mo Med.* 2017;114(5):381–6.
90. Videnovic A, Klerman EB, Wang W, Marconi A, Kuhta T, Zee PC. Timed light therapy for sleep and daytime sleepiness associated with Parkinson disease: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(4):411–8. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5192>.
91. Wang Y, Yang Y, Wu H, Lan D, Chen Y, Zhao Z. Effects of Rotigotine on REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(10):1403–9. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6200>.
92. Di Giacomo R, Fasano A, Quaranta D, Della Marca G, Bove F, Bentivoglio AR. Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(4):559–61. <https://doi.org/10.1002/mds.24909>.
93. Howell MJ, Arneson PA, Schenck CH. A novel therapy for REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med.* 2011;7(6):639–44A. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1470>.
94. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria—history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014;15(8):860–73. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025>.

95. Silber MH, Becker PM, Earley C, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Medical Advisory Board of the Willis-Ekbom Disease Foundation. Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensus statement on the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(9):977–86. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.016>.
96. Ondo WG. Common comorbidities and differential diagnosis of restless legs syndrome. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(3). <https://doi.org/10.4088/JCP.12074nr2c>.
97. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelman JW, Earley CJ, Högl B, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: Evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: A report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med.* 2013;14(7):675–84. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.05.016>.
98. Cochen De Cock V. Therapies for restless legs in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2019;21(11):56. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0596-8>.
99. Schenck CH, Högl B, Videnovic A, editors. *Rapid-eye-movement sleep behavior disorder*. Cham: Springer; 2019.
100. Wang Y, Yang Y, Wu H, Lan D, Chen Y, Zhao Z. Effects of Rotigotine on REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(10):1403–9. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6200>.
101. Di Giacopo R, Fasano A, Quaranta D, Della Marca G, Bove F, Bentivoglio AR. Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(4):559–61. <https://doi.org/10.1002/mds.24909>.
102. Stefani A, Högl B, Videnovic A. Non-motor features of Parkinson's disease and sleep disorders: Practical guidelines for assessment and management. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(3):250–66. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12899>.
103. Pierantozzi M, Placidi F, Liguori C, Albanese M, Imbriani P, Marciani MG, et al. Rotigotine may improve sleep architecture in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med.* 2016;21:140–4. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.01.016>.
104. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—An evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019;34(2):180–98. <https://doi.org/10.1002/mds.27602>.
105. Postuma RB, Anang J, Pelletier A, Joseph L, Moscovich M, Grimes D, et al. Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD): A randomized trial. *Neurology.* 2017;89(17):1795–803. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004568>.
106. Neikrug AB, Liu L, Avanzino JA, Maglione JE, Natarajan L, Bradley L, et al. Continuous positive airway pressure improves sleep and daytime sleepiness in patients with Parkinson disease and sleep apnea. *Sleep.* 2014;37(1):177–85. <https://doi.org/10.5665/sleep.3332>.
107. Schäfer D. Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Parkinsonsyndromen: Häufigkeit, Art und Behandlungsansätze: Sleep-related breathing disorders in Parkinsonism: Frequency, nature, and therapeutical approaches. *Somnologie.* 2001;5(3):103–14. <https://doi.org/10.1007/s11818-001-0015-5>.
108. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;87(24):2585–93. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003388>.
109. Videnovic A, Klerman EB, Wang W, Marconi A, Kuhta T, Zee PC. Timed light therapy for sleep and daytime sleepiness associated with Parkinson disease: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(4):411–8. <https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2016.5192>.
110. Paus S, Schmitz-Hübsch T, Wüllner U, Vogel A, Klockgether T, Abele M. Bright light therapy in Parkinson's disease: A pilot study. *Mov Disord.* 2007;22(10):1495–8. <https://doi.org/10.1002/mds.21542>.
111. Howell MJ, Arneson PA, Schenck CH. A novel therapy for REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med.* 2011;7(6):639–44A. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1470>.
112. Wang Y, Yang Y, Wu H, Lan D, Chen Y, Zhao Z. Effects of Rotigotine on REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(10):1403–9. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6200>.
113. Di Giacopo R, Fasano A, Quaranta D, Della Marca G, Bove F, Bentivoglio AR. Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(4):559–61. <https://doi.org/10.1002/mds.24909>.