Artigo
Med Int Méx 2024; 40 (Supl 3): S32-S35.

https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9828

A insônia e a doença de Parkinson

Dr. Carlos Maurício Oliveira de Almeida

Resumo

Artigo científico apontando que a insônia é um transtorno do sono extremamente comum em pacientes com doença de Parkinson (DP), afetando mais de 50% deles. Essa condição pode impactar negativamente a qualidade de vida desses pacientes e dificultar o manejo da doença. As causas da insônia em pessoas com DP podem incluir degeneração de vias cerebrais que regulam o sono, apneia obstrutiva do sono, ansiedade, depressão, efeitos colaterais de medicamentos para DP, como levodopa e anticolinérgicos, entre outros. Segundo o artigo, o diagnóstico da insônia na DP é principalmente clínico. O tratamento da insônia em pacientes com DP deve ser individualizado e considerar os fatores que contribuem para o problema. Algumas estratégias terapêuticas incluem otimizar o tratamento da DP, ajustar a medicação para minimizar os sintomas motores noturnos, tratar comorbidades, adotar medidas de higiene do sono e, quando houver recomendação médica, utilizar medicamentos para insônia. O artigo afirma que, em casos selecionados, agonistas GABA não benzodiazepínicos, como zolpidem e eszopiclona, podem ser considerados, mas com cautela, devido aos potenciais efeitos colaterais.

Abstract

Insomnia is an extremely common sleep disorder in patients with Parkinson's disease (PD), affecting more than 50% of them. This condition can negatively impact the quality of life of these patients and complicate disease management. The causes of insomnia in people with PD may include the degeneration of brain pathways that regulate sleep, obstructive sleep apnea, anxiety, depression, and side effects from PD medications such as levodopa and anticholinergics, among others. According to the article, the diagnosis of insomnia in PD is mainly clinical. The treatment of insomnia in PD patients should be individualized, taking into account the contributing factors. Some therapeutic strategies include optimizing PD treatment, adjusting medications to minimize nighttime motor symptoms, treating comorbidities, adopting sleep hygiene measures, and, when medically indicated, using medications for insomnia. The article states that, in selected cases, non-benzodiazepine GABA agonists such as zolpidem and eszopiclone may be considered, but with caution due to potential side effects.

Médico formado pela Universidade Federal do Amazonas.
Especialização em Neurofisiologia Clínica, na subárea EEG e Polissonografia na UNIFESP-EPM.
Especialização em Medicina e Biologia do Sono pela UNIFESP-EPM
Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia (ABN).
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica.
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Sono (ABS/ABMS).
Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Amazonas.
Doutorado em Neurologia pela USP-Ribeirão Preto.
Professor Adjunto de Neurologia da Universidade Estadual do Amazonas (UEA-AM).
Presidente da Sociedade Brasileira de Sono (ABS/ABMS), regional Amazonas, biênios: 2018/2020, 2020/2021, 2022/2023.
Vice-coordenador do Departamento de Sono da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) de 2018-2020.
Membro do Departamento de Educação Médica da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) 2020-2022.

Recebido: 07 de março de 2024

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Oliveira de Almeida CM. A insônia e a doença de Parkinson. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S32-S35.

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum em idosos, só abaixo da doença de Alzheimer[1,2]. É a principal causa de parkinsonismo, observada em cerca de 1% da população acima de 60 anos e em 4-5% naqueles com 85 anos ou mais[1-3].

A DP tem causa desconhecida, no entanto há participação de fatores genéticos, inflamatórios e ambientais, além de possíveis disfunções mitocondriais e lisossomais envolvidas na sua fisiopatogênese[4,5].

A doença se caracteriza por uma progressiva perda dos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais (*pars compacta*) levando ao surgimento dos sinais clássicos da doença[6,7]. O acúmulo anormal da α-sinucleína nos terminais pré-sinápticos, formando os agregados eosinofílicos, conhecidos por corpúsculo de Lewy **(Figura 1)**, é o marcador neuropatológico da doença[8,9].

Transtornos do sono na doença de Parkinson

Os transtornos do sono (TSs) são muito frequentes na DP e, atualmente, são considerados um importante sinal não motor, ao lado das disfunções olfatórias, antecedendo em anos ou décadas as manifestações clássicas da doença[10,11].

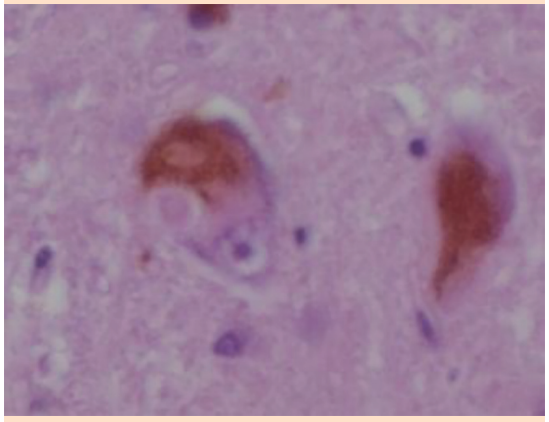

Figura 1. Corpúsculo de Lewy.
Fonte: acervo do autor.

Os TSs são observados em mais de 80% dos pacientes com DP, causando uma redução da qualidade de vida e uma dificuldade no manejo da doença[12,13].

Os TSs na DP têm causas multifatoriais, como o envolvimento degenerativo das vias dopaminérgicas e extradopaminérgicas no tronco cerebral e diencéfalo, vias estas que regulam o ciclo sono-vigília e a estrutura do sono[14]. Os TSs na doença podem ser decorrentes também do impacto negativo dos sintomas motores e não motores sobre o sono, como a bradicinesia noturna, a rigidez, a distonia, a dor e a noctúria, além da ansiedade, da depressão e de certos transtornos intrínsecos do sono, como a apneia obstrutiva (AOS), a síndrome das pernas inquietas/doença de Willis-Ekbom (SPI) e o transtorno comportamental do sono REM (TCSR), condições muito comuns na DP. Ressalta-se ainda que o próprio tratamento da doença, com medicamentos como os IMAOs e os anticolinérgicos, pode interferir no sono **(Figura 2)**.[14-16]

A insônia é definida pela Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (CIDS-3) como uma dificuldade de iniciar o sono, mantê-lo ou despertar precocemente, acompanhada de um impacto sobre as atividades de vida diária (CIDS-3, 2014)[18].

A insônia é um dos transtornos mais frequentes na DP, observada em mais de 50% dos pacientes[12]. De acordo com estudos prospectivos, o sexo feminino, os distúrbios cognitivos, a duração prolongada da doença, a depressão e o uso de agonistas dopaminérgicos são os possíveis fatores de risco associados ao seu desenvolvimento[18].

O diagnóstico da insônia na DP é essencialmente clínico. No entanto às vezes é necessária a rea-

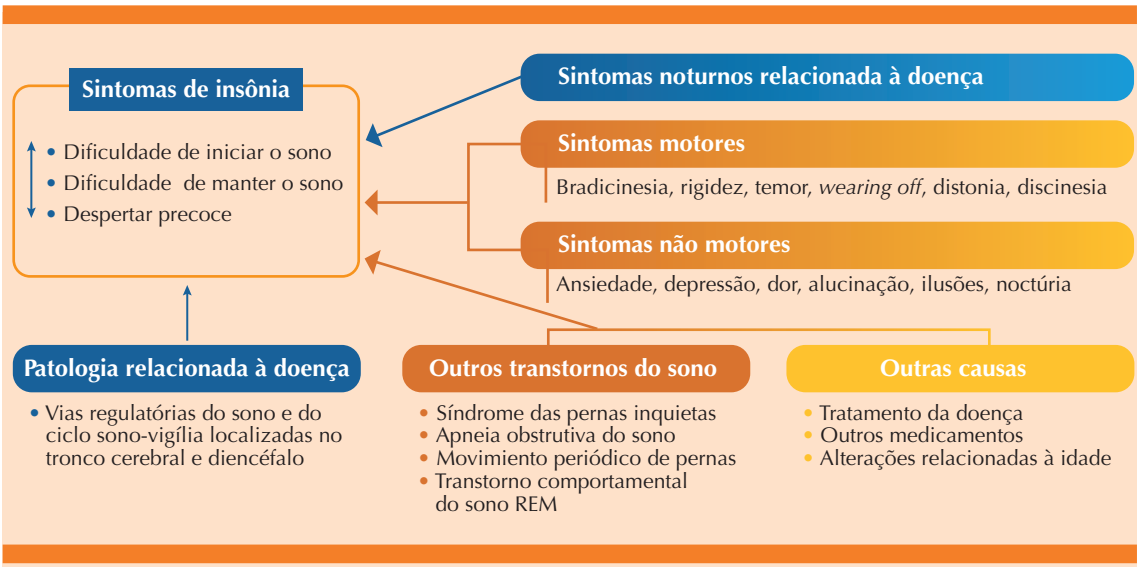

Figura 2. Causas de insônia na doença de Parkinson. Adaptada de: Suzuki K. J Parkinsons Dis; 2021.[16]

lização da polissonografia quando há suspeita de AOS, TCSR e movimento periódico de pernas (MPP), que são desordens muito frequentemente associadas à DP[16].

TRATAMENTO DA INSÔNIA NA DOENÇA DE PARKINSON

O manejo da insônia na doença de Parkinson requer uma correta anamnese dos possíveis fatores associados ao seu desenvolvimento, como a correção de hábitos inadequados ao sono, o tratamento dos transtornos do humor e do sono, além das abordagens da depressão, da AOS, da SPI e do TCSR, que são frequentemente associados à doença **(Figura 2)**.

Outro aspecto importante também é a otimização do tratamento dopaminérgico em pacientes com sintomas motores noturnos, como, por exemplo, a bradicinesia e a rigidez, que dificultam a mobilidade do paciente no leito, com consequente fragmentação do sono.

Em um ensaio clínico controlado com placebo (EC), com pacientes com DP em estágio intermediário a avançado da doença (Hoehn Yhar 3-5), três braços foram constituídos: placebo, levodopa 200 mg e levodopa 100 mg + placebo, todos administrados às 22 horas. O uso noturno da levodopa, quando comparado ao do placebo, melhorou significativamente a qualidade do sono medida por uma escala visual ($p < 0,001$)[19]. No entanto foi um EC com apenas 11 pacientes e não foi utilizada a polissonografia para a avaliação objetiva do sono.

Não se sabe ainda qual o mecanismo exato pelo qual a levodopa ou a terapia dopaminérgica contribuiriam para a melhora do sono[19,20]. Talvez a melhora dos sintomas motores e não motores possam impactar direta ou indiretamente o sono. Sabemos, por exemplo, que a terapia dopaminérgica é efetiva em pacientes com SPI e MPP e que tais TSs são muito frequentes na DP[12].

Em pacientes que mantêm a insônia após as condutas anteriores, apesar de haver um único

https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9828

EC relacionado a indivíduos com DP e insônia[21], o uso de agonistas GABA não benzodiazepínicos, como o zolpidem e a eszopiclona, pode ser interessante nas reduções dos despertares e dos sintomas da insônia[21]. Vale ressaltar que tais fármacos podem potencializar as apneias e a sonolência em pacientes com AOS e hipersonias.

Apesar de haver poucos ECs sobre o assunto, o manejo da insônia na DP é extremamente desafiador[19-21]. Uma avaliação criteriosa do sono nesses pacientes para a verificação de transtornos associados é mandatória. Em indivíduos selecionados e com manifestações motoras noturnas, talvez a otimização da levodopa ao anoitecer possa ser útil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. Eur J Epidemiol. 2011 Jun;26 Suppl 1:S1-58.
2. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988 Jun;51(6):745-52.
3. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006 Jan;5(1):75-86.
4. Hirsch EC, Jenner P, Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease. Mov Disord. 2013 Jan;28(1):24-30.
5. Sulzer D, Surmeier DJ. Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease. Mov Disord. 2013 Jan;28(1):41-50.
6. Porritt MJ, Kingsbury AE, Hughes AJ, Howells DW. Striatal dopaminergic neurons are lost with Parkinson's disease progression. Mov Disord. 2006 Dec;21(12):2208-11.
7. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet. 2015 Aug 29;386(9996):896-912.
8. Jakes R, Spillantini MG, Goedert M. Identification of two distinct synucleins from human brain. FEBS Lett. 1994 May 23;345(1):27-32.
9. Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. J Neurosci. 1988 Aug;8(8):2804-15.
10. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. Sleep Med. 2013 Aug;14(8):744-8.
11. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Neurology. 1996 Feb;46(2):388-93.
12. Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Sobreira EST, Chagas MHN, Fernandes RMF, Tumas V, et al. High Frequency of Sleep Disorders in Parkinson's Disease and Its Relationship with Quality of Life. Eur Neurol. 2017;78(5-6):330-7.
13. Visser M, Verbaan D, van Rooden S, Marinus J, van Hilten J, Stiggelbout A. A longitudinal evaluation of health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. Value Health. 2009 Mar-Apr;12(2):392-6.
14. Schulte EC, Winkelmann J. When Parkinson's disease patients go to sleep: specific sleep disturbances related to Parkinson's disease. J Neurol. 2011 May;258(Suppl 2):S328-35.
15. Videnovic A, Golombek D. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. Exp Neurol. 2013 May;243:45-56.
16. Suzuki K. Current Update on Clinically Relevant Sleep Issues in Parkinson's Disease: A Narrative Review. J Parkinsons Dis. 2021;11(3):971-92.
17. American Academy of Sleep Medicine (AASM). International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: AASM; 2014.
18. Marinus J, Zhu K, Marras C, Aarsland D, van Hilten JJ. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2018 Jun;17(6):559-68.
19. Leeman AL, O'Neill CJ, Nicholson PW, Deshmukh AA, Denham MJ, Royston JP, et al. Parkinson's disease in the elderly: response to and optimal spacing of night time dosing with levodopa. Br J Clin Pharmacol. 1987 Nov;24(5):637-43.
20. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, et al; Recover Study Group. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). Mov Disord. 2011 Jan;26(1):90-9.
21. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Gara M, Bienfait K, Dicke A, et al. Treatment of insomnia in Parkinson's disease: a controlled trial of eszopiclone and placebo. Mov Disord. 2010 Aug 15;25(11):1708-14.