

TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM: ABORDAGENS TERAPÊUTICAS EMERGENTES

Jamilton Jesus Santos Junior¹, Lorena Gabryelly da Silva Alves², Rinaldo Rocha de Lucena Filho³, Amanda Virgínia Oliveira Leite⁴, Julianna Miranda Gomes⁵, Rhayran Espindola Rodrigues⁶, Paulo Sérgio de Souza Larrea⁶, Martha de Araujo Medeiros Pereira⁷, Ernesto Brandão de Albuquerque Maranhão⁸, Lucas Gabriel Lopes Donato⁸, Edney Marcelo de Melo Aragão Júnior⁹, Leonardo Mota Silva⁹, Markos Paulo Alves Ferreira⁹.

REVISÃO

RESUMO

Introdução: O Transtorno Comportamental do Sono REM (TCSR) é uma parasônia caracterizada pela ausência de atonia muscular normal durante o sono REM, resultando em comportamentos motores complexos e vívidos, frequentemente associados aos sonhos. **Métodos:** Consiste em uma revisão integrativa realizada através das bases Scopus, PubMed® e SciELO, utilizando os descritores transtorno comportamental do sono REM, TCSREM e tratamento. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 13 anos, em idioma inglês, espanhol ou português, que abordassem a temática. **Resultados e discussões:** O tratamento do TCSREM inclui medidas de segurança no ambiente e a suspensão de certos medicamentos e álcool. Clonazepam e melatonina são os principais fármacos usados, com melatonina sendo preferida por seus efeitos adversos leves. Outras opções, como rivastigmina e memantina, são usadas quando necessário. A abordagem deve ser personalizada, considerando eficácia e tolerabilidade. **Conclusão:** A abordagem terapêutica do TCSREM deve ser cuidadosamente individualizada para atender às necessidades específicas de cada paciente. É fundamental considerar a eficácia dos tratamentos propostos, avaliando quais medicamentos ou combinações de medicamentos proporcionam o maior alívio dos sintomas com o mínimo de efeitos adversos. A tolerabilidade dos tratamentos é igualmente importante, uma vez que pacientes podem reagir de maneira diferente a diversas terapias e podem apresentar limitações ou contraindicações específicas.

Palavras-chave: transtorno comportamental do sono REM, TCSREM, tratamento.

REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER: EMERGING THERAPEUTIC APPROACHES

ABSTRACT

Introduction: Rapid Emerging Respiratory Behavior Disorder (REMBD) is a parasomnia characterized by the absence of normal muscle atonia during REM sleep, resulting in complex and vivid motor behaviors, often associated with dreams. **Methods:** This is an integrative review conducted through the Scopus, PubMed® and SciELO databases, using the descriptors REM sleep behavioral disorder, REMBD and treatment. Studies published in the last 13 years, in English, Spanish or Portuguese, that addressed the topic were included. **Results and discussions:** The treatment of REMBD includes environmental safety measures and the suspension of certain medications and alcohol. Clonazepam and melatonin are the main drugs used, with melatonin being preferred due to its mild adverse effects. Other options, such as rivastigmine and memantine, are used when necessary. The approach should be personalized, considering efficacy and tolerability. **Conclusion:** The therapeutic approach to REMBD should be carefully individualized to meet the specific needs of each patient. It is essential to consider the effectiveness of the proposed treatments, evaluating which medications or combinations of medications provide the greatest relief of symptoms with the least adverse effects. The tolerability of treatments is equally important, since patients may react differently to different therapies and may have specific limitations or contraindications.

Keywords: REM sleep behavior disorder, REMSD, treatment.

Instituição afiliada – ¹Graduando em Medicina pela União Metropolitana de Educação e Cultura. ²Graduando em Medicina pela Universidade Tiradentes – Aracaju. ³Graduando em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas – Jaboatão dos Guararapes. ⁴Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda. ⁵Graduada em Medicina pela faculdade FAHESP/IESVAP- Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba. ⁶Graduado em Medicina pela Fundação Universidade Federal da Grande Dourados. ⁷Graduado em Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió. ⁸Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Maceió. ⁹Graduando em Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió.

Dados da publicação: Artigo publicado em Agosto de 2024

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.116>

Autor correspondente: Jamilton Jesus Santos Junior (jamilton1998@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1 INTRODUÇÃO

As parassonias são manifestações indesejadas que surgem durante o período de sono. Na ausência de um diagnóstico correto, os indivíduos podem ser submetidos a um extenso processo de investigação médica e tratamento medicamentoso sem necessidade. As parassonias são classificadas conforme o estágio do sono em que se manifestam, seja durante o sono de movimento rápido dos olhos (REM) ou sono de movimento não rápido dos olhos (NREM) (Tinuper *et al.*, 2012).

O transtorno comportamental do sono de movimento rápido dos olhos (TCSREM) é identificado quando a manifestação de sonhos e a realização de atividades motoras complexas acontecem durante o sono com movimentos rápidos dos olhos (REM), acompanhadas pela falta de atonia muscular normal desse estágio do sono, conhecido como REM sem atonia (RSWA) durante a polissonografia. Estudos apontam que a incidência do TCSREM é de 0,5% a 2%, porém análises populacionais indicam que sintomas sugestivos desse distúrbio podem estar presentes de forma mais frequente, atingindo entre 5% e 13% da população geriátrica entre 60 e 99 anos (Kang *et al.*, 2013; Tang *et al.*, 2014).

O TCSREM manifesta-se com mais frequência em homens na terceira idade, porém, em pessoas com menos de 50 anos, é igualmente comum em ambos os sexos. A condição tem cinco vezes mais chance de surgir em pacientes que fazem uso de antidepressivos e dez vezes mais propenso de surgir em indivíduos com diagnóstico psiquiátrico. Geralmente, o distúrbio do sono REM inicia-se por volta dos 50 anos, embora possa ocorrer em pacientes mais jovens que fazem uso de antidepressivos, sofrem de narcolepsia, possuem problemas autoimunes ou distúrbios do desenvolvimento. Os principais fatores de risco para o transtorno comportamental do sono REM se assemelham aos da Doença de Parkinson, por exemplo, o baixo nível de escolaridade, histórico de lesão craniana, exposição a pesticidas e agropecuários. No entanto, alguns fatores de risco específicos foram observados, como tabagismo, doença isquêmica cardíaca e uso de corticosteroides, sendo que o consumo de cafeína e cigarros não oferecem proteção contra o transtorno do sono REM. O quadro é considerado idiopático quando não tem ligação com distúrbios do sistema nervoso, mas

pode ser sintomático se houver causas subjacentes, como distúrbios autoimunes, inflamação, lesões cerebrais ou uso de fármacos antidepressivos. O TCSREM está relacionado a patologias neurodegenerativas, principalmente sinucleinopatias como Parkinson, demência com corpos de Lewy e atrofia multissistêmica (Boeve *et al.*, Schenck *et al.*, 2013).

O TCSREM pode surgir inicialmente como uma condição prodrômica sem causa aparente que acontece anos a décadas antes do surgimento de déficits motores, cognitivos ou autonômicos evidentes, se manifestando como sintoma inicial da sinucleinopatia. Os sinais de sonambulismo e o diagnóstico sem causa aparente podem estar ligados a outras características sutis, como manifestações cognitivas subjetivas sem comprovação de comprometimento em avaliações neuropsicológicas, déficits cognitivos ou motores assintomáticos, perda de olfato, entre outros atributos sintomatológicos relacionadas a um maior risco de aparecimento para um distúrbio neurodegenerativo (Vendette *et al.*, 2011; Claassen *et al.*, 2010).

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma análise abrangente da literatura, que tem o objetivo de explorar a evolução de um determinado tema, sob uma perspectiva teórica ou contextual, através da avaliação e interpretação dos estudos científicos já realizados. Esta compilação de informações a partir da descrição de temas abrangentes auxilia na identificação de lacunas no conhecimento para fundamentar a condução de futuras pesquisas. Além disso, sua implementação pode ser realizada de maneira estruturada e com rigor metodológico.

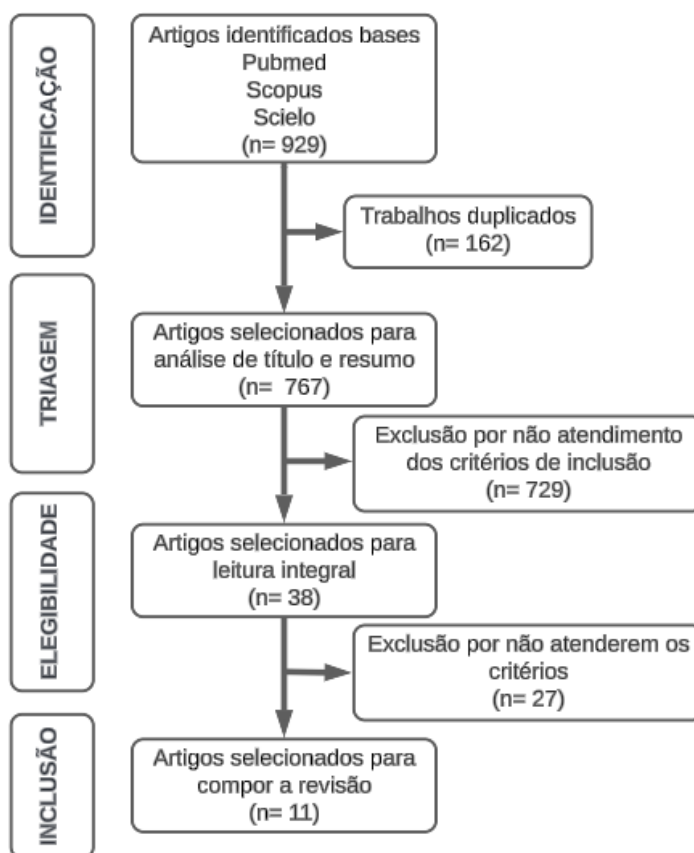
Para isso, foram adotadas etapas específicas para a realização deste estudo. Inicialmente, foi crucial estabelecer o assunto e a questão a ser investigada. Em seguida, foram escolhidas as fontes de informações a serem pesquisadas, juntamente com os critérios para inclusão e exclusão dos estudos a serem analisados nesta revisão. Posteriormente, uma síntese das evidências foi preparada para compor esta revisão. A busca foi realizada em bases de dados como Scopus, PubMed® e Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Por meio da busca avançada, foi efetuado o levantamento de dados utilizando

os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “transtorno comportamental do sono REM”, “TCSREM” e “tratamento”. Este processo envolveu atividades de busca, identificação, fichamento de estudos, mapeamento e análise. As informações obtidas para a seleção dos artigos analisados neste estudo atenderam aos seguintes critérios de inclusão: tratar-se de um artigo original em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, cujo objeto de estudo seja de interesse desta revisão, publicada nos últimos treze anos. Já os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, tese ou dissertação, relato de experiência e artigo que, embora trate da patologia, não tratasse de situações específicas relacionadas ao manejo nesses casos.

Os estudos foram submetidos a uma análise rigorosa, resultando em uma síntese de seus objetivos, resultados e conclusões, com o intuito de possibilitar uma comparação entre eles, a ser discutida nesta revisão. Foram identificados 929 estudos nas bases de dados consultadas para esta revisão. Posteriormente, foram eliminadas as duplicatas, restando 767 artigos, que foram revisados os títulos e resumos dos estudos, resultando na seleção de 38 artigos para a leitura integral. Destes, 11 apresentaram dados suficientes para atingir os objetivos desta revisão integrativa, conforme demonstrado na figura abaixo.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos incluídos nesta revisão.



Fonte: Autoria própria

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

É indispensável o tratamento das manifestações clínicas do TCSREM quando estes provocam possíveis ferimentos ou distúrbios do sono no paciente ou companheiro. Todas as pessoas com TCSREM devem adotar medidas de segurança no ambiente, como retirar armas do quarto, mover objetos perfurocortantes, diminuir a altura da cama, colocar acolchoado no chão ao redor da cama e outras alterações para reduzir o risco de lesões durante um episódio de TCSREM. Além disso, se possível, fármacos que podem agravar o TCSREM, como inibidores da recaptção de serotonina, inibidores de serotonina-norepinefrina e antidepressivos tricíclicos, devem ser interrompidos ou evitados. O consumo excessivo de bebidas alcoólicas também pode ampliar a ocorrência de episódios de TCSREM (Ma *et al.*, 2018).

O manejo mais comumente utilizado para tratar TCSREM é por meio de intervenções farmacológicas, como clonazepam e melatonina, com base em relatos de casos, e outros fármacos também têm mostrado eficácia. A melatonina é comumente escolhida como tratamento inicial para TCSREM devido aos seus efeitos adversos mais

brandos. Estudos mostraram que dosagens mais altas (6 a 18 mg) podem reduzir em até 70% a frequência e severidade dos sintomas em pacientes com TCSREM. Já doses menores (2 mg de liberação lenta e 3 mg de liberação imediata), combinadas com um horário fixo de administração, resultaram em melhora em mais de 90% dos pacientes em testes clínicos. Contudo, um estudo recente controlado por placebo com melatonina de liberação prolongada não obteve resultados terapêuticos positivos (Jun et al., 2019). O mecanismo de ação do fármaco no TCSREM não é totalmente compreendido, mas acredita-se que sua ação no sistema circadiano possa explicar os efeitos observados. Como as sinucleinopatias frequentemente estão associadas a distúrbios no ritmo circadiano, a melatonina pode melhorar o TCSREM ao reestruturar e resincronizar o relógio biológico, porém essa hipótese ainda requer mais estudos (Pfeffer et al., 2018; McGrane et al., 2015; Breen et al., 2014; McCarter et al., 2013).

O clonazepam ajuda a atenuar sonhos desagradáveis e reduz o comportamento violento durante o sono, com melhora total das manifestações na porção majoritária dos pacientes. No entanto, informações sobre a necessidade de aumentar a dose de Clonazepam ou a falta de eficácia a longo prazo são divergentes. Os efeitos colaterais, como sedação diurna, confusão e tontura podem limitar o uso do medicamento, principalmente em adultos idosos e/ou em casos de TCSREM associados a doenças neurodegenerativas evidentes (Li et al., Fernandez-Arcos et al., 2016).

Outras opções de tratamento para TCSREM são utilizadas com menor ocorrência, principalmente se a utilização da melatonina e do clonazepam não apresentarem eficiência satisfatória no alívio dos sintomas ou se apresentaram efeitos adversos insuportáveis. Ensaio controlado e aleatórios, duplo-cego e placebo, demonstraram que a rivastigmina conseguiu reduzir a quantidade de episódios de TCSREM em pacientes com doença de Parkinson ou comprometimento cognitivo leve refratários ao tratamento com clonazepam e melatonina, enquanto a memantina diminuiu a atividade física durante o sono em pacientes com possível TCSREM em casos de demência com corpos de Lewy ou Parkinson associado à quadro demencial. Sugere-se que algumas pessoas com TCSREM obtêm alívio dos sintomas com o uso de levodopa, agonistas dopaminérgicos, triazolam, oxibato de sódio, clozapina, quetiapina, imipramina, carbamazepina e zopiclona (Brunetti et al., 2014; Di Giacopo et al., 2012;

Liebenthal et al., 2016).

4 CONCLUSÃO

O manejo do TCSREM envolve intervenções para prevenir lesões e distúrbios do sono, como remover objetos perigosos do ambiente e evitar certos medicamentos e álcool que agravam a condição. As opções farmacológicas principais incluem clonazepam e melatonina, sendo esta última preferida devido aos seus efeitos adversos mais brandos. Estudos mostram que doses maiores de melatonina podem reduzir significativamente os sintomas, enquanto o clonazepam é eficaz, mas com possíveis efeitos colaterais limitantes. Outras opções são consideradas em casos refratários. A abordagem deve ser individualizada, levando em conta a eficácia e a tolerabilidade dos tratamentos.

5 REFERÊNCIAS

BOEVE, B. F. et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. **Sleep Medicine**, v. 14, n. 8, p. 754–762, 2013.

BREEN, D. P. et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. **JAMA Neurology**, v. 71, n. 5, p. 589–595, 2014.

BRUNETTI, V. et al. Rivastigmine for refractory REM behavior disorder in mild cognitive impairment. **Current Alzheimer Research**, v. 11, n. 3, p. 267–273, 2014.

CLAASSEN, D. O. et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. **Neurology**, v. 75, n. 6, p. 494–499, 2010.

DI GIACOPO, R. et al. Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 27, n. 4, p. 559–561, 2012.

FERNANDEZ-ARCOS, A. et al. The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation: A Study in 203 Consecutive Patients. **Sleep**, v. 39, n. 1, p. 121–132, 2016.

HANCOCK, K. L. et al. Quantitative analyses of REM sleep without atonia in children and adolescents with REM sleep behavior disorder. **Minn Med**, v. 97, n. 5, p. 43, 2014.

IRANZO, A. et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. **PLoS One**, v. 9, n. 2, e89741, 2014.

JUN, J. S. et al. Prolonged-release melatonin in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 6, n. 4, p. 716–722, 2019.

KANG, S. H. et al. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. **Sleep**, v. 36, n. 8, p. 1147–1152, 2013.

LI, S. X. et al. A prospective, naturalistic follow-up study of treatment outcomes with clonazepam in rapid eye movement sleep behavior disorder. **Sleep Medicine**, v. 21, p. 114–120, 2016.

LIEBENTHAL, J. et al. A Case of Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Parkinson Disease Treated With Sodium Oxybate. **JAMA Neurology**, v. 73, n. 1, p. 126–127, 2016.

MA, C. et al. Alcohol consumption and probable rapid eye movement sleep behavior disorder. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 5, n. 10, p. 1176–1183, 2018.

MCCARTER, S. J. et al. Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. **Sleep Medicine**, v. 14, n. 3, p. 237–242, 2013.

MCGRANE, I. R. et al. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder: a critical review of evidence. **Sleep Medicine**, v. 16, n. 1, p. 19–26, 2015.

PFEFFER, M.; KORF, H. W.; WICHT, H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. **General and Comparative Endocrinology**, v. 258, p. 215–221, 2018.

POSTUMA, R. B. et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. **Ann Neurol**, v. 77, n. 5, p. 830–839, 2015.

SCHENCK, C. H.; BOEVE, B. F.; MAHOWALD, M. W. 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 Medicine**, v. 14, n. 8, p. 744–748, 2013.

TANG, W. K. et al. Brainstem infarcts predict REM sleep behavior disorder in acute

ischemic stroke. **BMC Neurology**, v. 14, p. 88, 2014.

TINUPER, P.; BISULLI, F.; PROVINI, F. The parasomnias: mechanisms and treatment. **Epilepsia**, v. 53, Suppl 7, p. 12–19, 2012.

VENDETTE, M. et al. Brain perfusion and markers of neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. **Movement Disorders**, v. 26, n. 9, p. 1717–1724, 2011.