



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**CECÍLIA DE ALCÂNTARA RIBEIRO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ALZHEIMER E SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR - BA**

**2024**

**CECÍLIA DE ALCÂNTARA RIBEIRO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ALZHEIMER E SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador(a): Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cristina Salles

**SALVADOR**

**2024**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, a Deus, por ter me concedido a vida e me guiado em todas as etapas dela. Agradeço também aos meus pais, que me ofertaram todo o amor do mundo e sempre fizeram de tudo pela minha felicidade. A minha irmã e a minha prima, por traduzirem em suas ações a palavra companheirismo. A minha família, por todo o amor e carinho que tive a sorte de conhecer desde o dia em que nasci. Agradeço aos meus amigos por tornarem leve tudo aquilo que é pesado, um caminho árduo, ao lado de vocês, é um passeio de escuna. A minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cristina Salles, por me acolher em todos os momentos de dificuldade e por mostrar o caminho para a realização desse trabalho. A Caio Medina, Andressa Ribeiro, Beatriz Cunha e Larissa Xavier, por estarem comigo durante cada passo que eu dei neste projeto. Eu não teria chegado até aqui sem nenhum de vocês, muito obrigada, por tudo!

## RESUMO

**Introdução:** Tem-se observado aumento da incidência da Doença de Alzheimer (DA), e a Síndrome das Pernas Inquietas (SPI), pode sinalizar precocemente o risco dessa demência. **Objetivo:** Investigar a associação entre doença de Alzheimer e síndrome de pernas inquietas. **Metodologia:** A revisão sistemática foi guiada pelo protocolo PRISMA 2020. Foi realizada uma busca na base de dados PubMed Central utilizando os seguintes descritores cadastrados no DeCS/MeSH: “Restless legs syndrome” e “Alzheimer disease”. Foram incluídos estudos que avaliassem a associação entre Doença de Alzheimer e Síndrome de Pernas inquietas. **Resultados:** Por meio das buscas nas bases de dados, foram encontrados 725 artigos. Desses, 03 estudos atenderam aos critérios de inclusão. Kim et al. realizaram uma coorte coreana envolvendo indivíduos com idade  $\geq 60$  anos, cobrindo 12 anos até 2013. A SPI foi definida usando o código G25.8 da CID-10. Para precisão diagnóstica, pacientes com SPI foram definidos como aqueles que foram diagnosticados pelo menos duas vezes com esse código (  $n = 5.940$ ), desses, os autores excluíram aqueles com diagnóstico de demência antes do primeiro diagnóstico de SPI (  $n = 586$ ). Nesse estudo, demência por todas as causas foi definida como DA (CID-10 F00 ou G30). Esse estudo mostrou que o risco de demência por todas as causas foi 1,74 vezes maior no grupo SPI do que no grupo controle Além disso, a presença de SPI foi significativamente associada a um risco aumentado de DA (aHR 1,38, IC 95% 1,11–1,72). A curva de sobrevida de Kaplan–Meier com o teste de Gray revelou que o grupo SPI apresentou maior incidência de demência por todas as causas do que o grupo controle durante o período de observação. No estudo de Guarnieri, et al., SPI foi clinicamente definida quando os pacientes que responderam positivamente a quatro perguntas que representam os critérios para o diagnóstico clínico de SPI de acordo com o International RLS Study Group. O diagnóstico de demência foi feito de acordo com os critérios do DSM-IV-TR. Participaram do estudo, 431 pacientes, desses 204 (47,3%) tinham DA, com média da idade = 70 anos, e 6,1% tinham SPI. Guarnieri, et al. não encontraram associação entre SPI e DA. Lin, et al. conduziram estudo retrospectivo com o objetivo de investigar a associação de distúrbios do movimento relacionados ao sono (SRMD) e risco de demência usando os dados do Longitudinal Health Insurance Database (LHID) (Taiwan National Health Research Institute). Um total de 604 pacientes diagnosticados com SRMD e 2.416 controles pareados por gênero e idade para comparação foram incluídos neste estudo de coorte. Lin et al. reportaram um risco 5,769 maior (IC 95% = 2,01-6,12) de desenvolver DA em indivíduos com distúrbios do sono relacionados ao movimento ( $p < 0,05$ ). **Conclusão:** A presente revisão sistemática foi capaz de demonstrar que SPI associa-se a um risco aumentado de desenvolver demência. Nesse sentido, é imprescindível que mais estudos prospectivos que investiguem a real associação entre essas duas condições. No entanto, o presente estudo aponta a necessidade de medidas preventivas para DA, em pacientes com SPI

**Palavras-chave:** Síndrome de pernas inquietas. Doença de Alzheimer. Idosos.

## ABSTRACT

**Introduction:** An increase in the incidence of Alzheimer Disease (AD) has been observed, and restless legs syndrome (RLS) may be an early sign of the risk of this dementia. Objective: To investigate the association between restless legs syndrome and Alzheimer disease. **Methods:** This systematic review was carried out using the PRISMA 2020 protocol. A search was conducted in the PubMed Central database using the following descriptors registered in DeCS/MeSH: "Restless legs syndrome" and "Alzheimer disease". Studies evaluating the association between Alzheimer disease and restless legs syndrome were included. **Results:** By searching the databases, 725 articles were found. Of these, 03 studies met the inclusion criteria. The main results observed were: Kim et al. conducted a Korean cohort study involving individuals aged  $\geq 60$  years, covering 12 years up to 2013. RLS was defined using ICD-10 code: G25.8. For diagnostic accuracy, patients with RLS were defined as those diagnosed at least twice with this code ( $n = 5,940$ ); from these, the authors excluded those with a diagnosis of dementia before the first diagnosis of RLS ( $n = 586$ ). In addition, all-cause dementia was defined as AD (ICD-10: F00 or G30). The study showed that the risk of all-cause dementia was 1.74 times higher in the RLS group than in the control group. Furthermore, the presence of RLS was significantly associated with an increased risk of AD (HR 1.38, 95% CI 1.11-1.72). The Kaplan-Meier survival curve with Gray's test revealed that the RLS group had a higher incidence of all-cause dementia than the control group during the observation period. In the study by Guarnieri et al., RLS was clinically defined when patients responded positively to four questions representing the criteria for the clinical diagnosis of RLS according to the International RLS Study Group. The diagnosis of dementia was made according to the DSM-IV-TR criteria. A total of 431 patients participated in the study, of whom 204 (47.3%) had AD, an average age of 70 years, and 6.1% had RLS. Guarnieri et al. found no association between RLS and AD. Lin et al. conducted a retrospective study to investigate the association between sleep-related movement disorders (SRMD) and the risk of dementia using data from the Longitudinal Health Insurance Database (LHID) (Taiwan National Health Research Institute). A total of 604 patients diagnosed with SRMD and 2,416 controls matched by gender and age for comparison were included in this cohort study. Lin et al. reported a 5.769 higher risk (95% CI = 2.01-6.12) of developing AD in individuals with sleep-related movement disorders ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** This systematic review demonstrated that RLS is associated with an increased risk regarding the development of dementia. In this sense, further prospective studies investigating the actual association between these two conditions are essential. However, this study points out the need for preventive measures for AD in patients with RLS.

**Keywords:** Restless legs syndrome. Alzheimer disease. Elderly.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>9</b>
<b>3.1</b>	<b>Doença de Alzheimer</b>	<b>9</b>
<b>3.2</b>	<b>Síndrome de pernas inquietas</b>	<b>11</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>14</b>
<b>4.1</b>	<b>Estratégia de busca</b>	<b>14</b>
<b>4.2</b>	<b>Critérios de inclusão</b>	<b>14</b>
<b>4.3</b>	<b>Critérios de exclusão</b>	<b>14</b>
<b>4.4</b>	<b>Identificação e seleção dos estudos</b>	<b>14</b>
<b>4.5</b>	<b>Extração de dados</b>	<b>14</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<b>5.1</b>	<b>Identificação e seleção dos estudos</b>	<b>16</b>
<b>5.2</b>	<b>Características gerais dos estudos</b>	<b>17</b>
<b>5.3</b>	<b>Análise da qualidade dos estudos</b>	<b>17</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>26</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>30</b>
	<b>ANEXO A – PRISMA 2020</b>	<b>37</b>
	<b>ANEXO B – FERRAMENTA <i>NEWCASTLE-OTTAWA SCALE</i> PARA ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS</b>	<b>40</b>
	<b>ANEXO C – STROBE</b>	<b>42</b>
	<b>ANEXO D – PRODUÇÃO CIENTÍFICA DECORRENTE DE TCC</b>	<b>44</b>
	<b>APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA</b>	<b>45</b>
	<b>APÊNDICE B – PLANILHA COM AS VARIÁVEIS ANALISADAS NOS ARTIGOS</b>	<b>47</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, estima-se que a prevalência das demências na população global seja em torno de 50 milhões de pessoas. Em 2050, é projetado que este número será triplicado, sendo que a maior parte dos doentes estarão alocados em países de baixa ou média renda.<sup>1</sup> O custo anual de cuidados de um único paciente com doença de Alzheimer (DA) avançada é estimado em mais de 50 mil dólares. Tendo em vista que a DA é a principal causa de demência, é possível afirmar que se trata de uma doença altamente prevalente, especialmente na população idosa, associada a uma elevada morbimortalidade e onerosa ao sistema de saúde, evidenciando a relevância dessa condição clínica no cenário contemporâneo.<sup>2</sup>

A prevalência da DA aumenta constantemente com a idade, chegando a valores entre 20% e 40% na população acima dos 85 anos. O avanço do conhecimento científico aprimorou a prática médica e possibilitou o aumento da longevidade, elevando o número de idosos. Nas últimas décadas, é perceptível o aumento da adesão a um estilo de vida não saudável, com consumo de dietas hipercalóricas, uso abusivo de bebidas alcólicas, tabagismo e sedentarismo. Essa mudança nos hábitos de vida favorece o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis sabidamente associadas à DA. É possível citar como exemplo o diabetes, que triplica o risco de desenvolver essa condição. Nesse sentido, considerando os fatores mencionados, é possível compreender, ao menos parcialmente, alguns dos motivos por trás das projeções que apontam para o aumento do número de casos dessa patologia nos próximos anos.<sup>2</sup>

Cerca de 24,5% a 55,9% dos pacientes com demência apresentam distúrbios do sono que acarretam prejuízo funcional.<sup>3,4</sup> A síndrome de pernas inquietas (SPI) é um dos distúrbios mais comuns, afetando entre 4% e 24% dos pacientes com demência.<sup>5,6</sup> A SPI tem impacto significativo na qualidade de vida, representando a quarta principal causa de insônia.<sup>7</sup> Embora possua prevalência significativa na população geral, variando entre 5% e 12%, e repercussões relevantes no bem-estar dos indivíduos, a SPI ainda não foi integralmente compreendida.<sup>8,9</sup> Apesar do progresso proporcionado pela atenção da comunidade científica a essa problemática nos últimos anos, os mecanismos fisiopatológicos ainda não foram completamente esclarecidos e as alternativas de tratamento são limitadas a longo prazo.

A DA e a SPI são condições prevalentes, com relevância clínica e consequências notórias na qualidade de vida dos pacientes. A abordagem aos distúrbios do sono na DA tende a ser inespecífica, principalmente pela dificuldade de investigação devido à capacidade cognitiva limitada dos pacientes. Nessa perspectiva, conhecer as perturbações do sono com maior grau

de associação à DA se torna valioso, permitindo direcionar a atenção tanto na prática médica individual, facilitando a enumeração de hipóteses diagnósticas e aumentando as chances de optar por uma terapia eficaz, quanto na produção de conhecimento científico, auxiliando a identificar os distúrbios que precisam ser pesquisados de maneira mais enfática dentro do contexto da DA. Motivado pelas questões previamente pontuadas, o presente estudo objetiva avaliar as evidências existentes na literatura com o intuito de investigar uma possível associação entre a DA e a SPI.

## **2 OBJETIVO**

Investigar a associação entre a Síndrome de Pernas Inquietas e a Doença de Alzheimer.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Doença de Alzheimer

A DA é a principal causa de demência, sendo essa a etiologia por trás de mais da metade dos quadros demenciais.<sup>1</sup> As demências são caracterizadas clinicamente por declínio em dois ou mais domínios cognitivos, diferindo dos casos de declínio cognitivo leve por acarretar a perda da independência do indivíduo.<sup>10</sup> A DA é mais prevalente em idosos, principalmente a partir dos 65 anos, e mulheres.<sup>11,12</sup>

Na DA, a importância da hereditariedade é bem comprovada. Um estudo foi capaz de demonstrar, através de irmãos gêmeos, que o risco de DA aumenta em cerca de 60-80% por conta de fatores genéticos.<sup>13</sup> O gene da Apolipoproteína E  $\epsilon$ 4 (APOE- $\epsilon$ 4) é o que possui associação mais sólida com a DA, no entanto, sabe-se que a presença desses alelos no genoma, por si só, não é determinante para a evolução da doença.<sup>14</sup> Aqueles com uma cópia do alelo tem uma chance 3 vezes maior de progressão para a doença, enquanto os que possuem duas cópias, aumentam o risco em 7 vezes.<sup>15</sup>

A DA é uma doença neurodegenerativa que provoca atrofia cortical através de mecanismos fisiopatológicos que ainda não foram completamente esclarecidos. A deposição de placas senis amiloides no interstício e novos neurofibrilares no citoplasma provocam, inicialmente, disfunção neuronal, e à medida que esses processos avançam, morte dos neurônios. As placas senis são formadas a partir de erros no processamento da Proteína Precursora de Amiloide (PPA). A PPA é clivada pela  $\beta$ -secretase, e então, pela  $\gamma$ -secretase, dando origem aos fragmentos A $\beta$ 1-40 e A $\beta$ 1-42. Fisiologicamente, esse processo origina uma maior proporção de A $\beta$ 1-40. No entanto, mutações genéticas podem resultar em uma maior quantidade de A $\beta$ 1-42, isoforma que se agrega mais facilmente e, conseqüentemente, tem uma tendência à formação de placas.<sup>16</sup> O acúmulo de proteína A $\beta$ , aliado a um mecanismo de depuração ineficiente, favorece a formação das placas senis no interstício, que prejudicam a plasticidade neuronal e resultam em morte celular.<sup>17,18</sup>

Outro fator importante na patogênese da DA são os novos neurofibrilares, formados por agregados de proteína tau hiperfosforilada.<sup>19</sup> A proteína tau fornece estabilidade aos microtúbulos que compõem o citoesqueleto celular. Em estados anormais, a hiperfosforilação diminui a afinidade da proteína tau pelos microtúbulos.<sup>20</sup> Essas proteínas, então, se agregam e se depositam no citoplasma neuronal, acarretando a perda da estrutura celular e provocando a sua disfunção. Eventualmente, a célula se degenera.<sup>21</sup>

A hipótese da cascata amiloide propõe que a deposição de placas senis amiloide leva à formação de agregados anormais de proteína tau (i. e. novos neurofibrilares). Essas alterações, então, provocam injúria neuronal, que resultam em prejuízo cognitivo e funcional.<sup>22</sup> Com a descoberta dos biomarcadores, a hipótese da cascata amiloide vem sendo contestada. Existem evidências de que a degeneração neuronal pode ocorrer antes da amiloidose em indivíduos com DA prodromática.<sup>23,24</sup> Ainda, foi demonstrado em um estudo que 23% dos pacientes da amostra possuíam evidências de degeneração neuronal mesmo com níveis de amiloide normais.<sup>22</sup> Atualmente, as evidências sugerem fortemente que a deterioração dos neurônios na DA pode não depender de amiloidose prévia.<sup>24,25</sup>

A hipótese do continuum sugere que o processo patológico se inicia com a formação de um pré-enovelamento nas regiões mais baixas do tronco encefálico, com as primeiras alterações patológicas visíveis ocorrendo no *locus coeruleus*.<sup>26</sup> Postula-se, nessa hipótese que o enovelamento se propaga para o lobo médio temporal através de projeções específicas do *locus coeruleus*, possivelmente por meio de propagação célula-célula, bem antes da amiloidose.<sup>27</sup> Como o diagnóstico anatomopatológico de Alzheimer exige a presença de patologia amiloide, argumenta-se que as placas senis amiloides provavelmente se depositam após o desenvolvimento de enovelamentos neurofibrilares em locais associados com a DA.<sup>28</sup>

Nos últimos 20 anos, foram feitos avanços para identificar biomarcadores in vivo de DA. A habilidade de detectar e de medir A $\beta$  e proteína Tau no LCR foi aprimorada. O uso de biomarcadores no diagnóstico aumentou a acurácia de detecção de casos de DA antes da instalação dos sintomas cognitivos e facilitaram a diferenciação entre DA e outras patologias que podem levar a quadros demenciais.<sup>29</sup> Proteína Tau fosforilada 181 pode ser usada como biomarcador confirmatório e para avaliar o prognóstico.<sup>30,31</sup> O *Pittsburgh-compound B* se liga à A $\beta$  e é utilizado em métodos funcionais de neuroimagem para revelar deposição cerebral de amiloides.<sup>32</sup> Apesar dos biomarcadores estarem disponíveis, apenas um seleto grupo de pacientes é submetido a esses testes em consequência dos custos elevados e da restrição ao acesso.<sup>21</sup>

Atualmente, o diagnóstico de DA depende primariamente de métodos de tomografia emissores de pósitrons (PET) de marcadores moleculares e de análise proteica do LCR. O PET *scan* especializado chega à 100% de especificidade e 96% de sensibilidade no diagnóstico de DA.<sup>33</sup> Os métodos que buscam proteína Tau, A $\beta$ -42 e proteína Tau total no LCR têm 85-90% de acurácia no diagnóstico de DA.<sup>34,35</sup> Os dois métodos, tanto a neuroimagem funcional quanto a análise do LCR, são boas opções em termos de acurácia. Dessa forma, a escolha entre os

métodos diagnósticos dependerá das preferências do paciente e do profissional, da existência de estabelecimentos qualificados e do custo.<sup>36</sup>

Como previamente exposto, a DA acarreta o funcionamento inadequado e a perda de tecido neuronal. Entre as suas diversas funções, os neurônios são responsáveis pela síntese de neurotransmissores. Dentro dessa perspectiva, é possível supor que as condições neurodegenerativas podem provocar a disfunção de diversos sistemas de neurotransmissores, inclusive do sistema dopaminérgico.<sup>5</sup> Além disso, a atividade do sistema glinfático aumenta durante o sono, sendo este responsável por parte da depuração de metabólitos e compostos neurotóxicos, como a proteína A $\beta$ . Neste sentido, é possível entender que padrões de sono disfuncionais podem prejudicar o sistema glinfático, levando ao acúmulo de A $\beta$ .<sup>37</sup>

### **3.2 Síndrome de pernas inquietas**

A SPI é um distúrbio caracterizado por impulsos incoercíveis durante o repouso, atenuados ou extinguidos pela movimentação, com piora dos sintomas durante a noite.<sup>38</sup> Com relação à epidemiologia, é notório que a SPI é mais prevalente em mulheres e em idosos.<sup>2,39</sup> Considerando a idade de aparecimento dos sintomas, é possível distinguir a SPI entre início precoce (<45 anos) ou tardio (>45 anos). Nos casos de início precoce, geralmente existe história familiar e curso insidioso, enquanto no início tardio, os sintomas apresentam evolução rápida e a doença normalmente está associada a outras comorbidades, como deficiência de ferro.<sup>40</sup>

A SPI parece ter um padrão autossômico dominante de herança.<sup>41,42</sup> Os loci genéticos associados à SPI são variantes em MEIS1, BTBD9, MAP2K/LBXCOR1 e PTPRD, no entanto, os mecanismos ainda carecem de esclarecimento.<sup>2,39</sup> Existe um alelo de risco no locus BTBD9 associado à redução da ferritina sérica e à doença de movimento periódico dos membros independente de SPI.<sup>43</sup>

A fisiopatologia da SPI pode ser explicada pela hipótese da deficiência de ferro<sup>2,39</sup>. Na maioria dos pacientes com SPI, a ferritina sérica está dentro da normalidade, sugerindo que o status de ferro no sistema nervoso central tem maior relevância na patogênese da doença do que o nível periférico.<sup>44-48</sup> Nessa tese, o ferro não é capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica de maneira adequada, além de existir uma falha no mecanismo de importação do ferro para algumas células neuronais críticas, como as células produtoras de neuro melanina da substância nigra.<sup>49-51</sup> A redução da quantidade de ferro cerebral resulta em hipóxia, uma vez que o transporte de oxigênio depende de ferro.<sup>51</sup> A hipóxia, por sua vez, pode provocar a ativação de vias dopaminérgicas.<sup>7</sup>

O aumento de produção da dopamina acarreta um feedback negativo, reduzindo a quantidade de receptores e a produção intracelular. Como o nível de dopamina varia de acordo o ritmo circadiano, a regulação mencionada anteriormente auxilia na elucidação dos mecanismos por trás do padrão cíclico dos sintomas da SPI. A produção de dopamina aumenta durante o dia e diminui à noite. Assim, quando os níveis de dopamina se encontram mais elevados, pela manhã, a resposta regulatória é eficaz, no entanto, com a redução da secreção ao passar do dia, essa resposta se torna exagerada. Nesse sentido, é possível compreender por que mesmo em face a um distúrbio que aumenta a quantidade de dopamina circulantes, sintomas relativos a um déficit aparecem durante a noite. Ainda, a deficiência de ferro cerebral é capaz de induzir a desmielinização, uma vez que a produção de mielina é dependente de ferro. A diminuição de substância branca pode explicar os sintomas da SPI, especialmente aqueles relacionados à integração sensorio motora.<sup>51</sup>

O diagnóstico de SPI é essencialmente clínico, baseado em critérios estabelecidos pelo *International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG). O diagnóstico é definitivo quando 4 critérios essenciais são atendidos, enquanto três critérios adicionais podem auxiliar no diagnóstico diferencial em casos de dúvida.<sup>38</sup>

**Tabela 1** – Critérios diagnósticos de Síndrome de Pernas Inquietas

<b>Critérios Essenciais</b>
1. Necessidade de mover as pernas, usualmente acompanhada ou causada por uma sensação desagradável nas pernas
2. A necessidade de se mover ou sensação desagradável começa ou piora em períodos de inatividade como sentar ou deitar
3. A necessidade de se mover ou sensação desagradável é total ou parcialmente aliviada por movimentos como andar ou se alongar, ao menos pelo período de tempo em que a atividade está sendo executada
4. A necessidade de se mover ou sensação desagradável piora no final do dia ou à noite, ou ocorre apenas no final do dia ou à noite
<b>Critérios Adicionais</b>
1. História familiar
2. Resposta a drogas dopaminérgicas
3. Movimento periódico dos membros durante a vigília ou o sono

Fonte: Allen et al.<sup>38</sup>, 2003 (Tradução nossa)

Considerando que o diagnóstico de SPI em pacientes com DA pode ser dificultado pelo prejuízo às capacidades cognitivas do indivíduo, Richards et al.<sup>52</sup> (2015) desenvolveram uma ferramenta voltada às peculiaridades dessa população para permitir maior acurácia no diagnóstico desses pacientes. O BIT-RL é composto por 6 indicadores clínicos, obtidos a partir da família, prontuário e cuidadores, e 8 indicadores comportamentais, observados por assistentes de pesquisa treinados. Os indicadores do BIT-RL serão detalhados na Tabela 2. O BIT-RL foi validado em um estudo de acurácia diagnóstica, com 78% de sensibilidade e 79% de especificidade, sendo considerado um diagnóstico de SPI positivo quando o escore total > 6 ou presença de mais de 3 indicadores comportamentais.<sup>52,53</sup>

**Tabela 2** – Indicadores clínicos e comportamentais do BIT-RL

<b>Indicadores clínicos</b>	<b>Indicadores comportamentais</b>
1. Desconforto na perna	1. Utilizar a mão para segurar ou esfregar a perna ou o pé
2. Dificuldade de adormecer	2. Esfregar pernas/pés um no outro
3. Cansaço diurno	3. Chutes
4. Histórico de deficiência de ferro	4. Fazer força contra alguma superfície
5. História familiar de SPI	5. Se alongar ou se endireitar
6. Diabetes	6. Cruzar e descruzar pernas/pés
	7. Realizar um movimento como se apertasse um pedal
	8. Inquietação

Fonte: Richards et al.<sup>52</sup>, 2015 (Tradução nossa)

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Estratégia de busca**

As buscas nas bases de dados eletrônicas *MEDLINE/ PubMed, Embase, The Cochrane Library, CINAHL, Web of Science, Scopus* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foram realizadas por meio da combinação de descritores, incluindo termos do *Medical Subject Headings (MeSH)*, dos Descritores em Ciências da Saúde (DECs): “Síndrome de pernas inquietas”; “*Restless legs syndrome*”; “Doença de Alzheimer”; “*Alzheimer Disease*” e contrações de descritores. A revisão sistemática incluiu artigos em inglês. Será utilizado o protocolo PRISMA 2020 como guia para a revisão sistemática. A combinação de termos usados para busca será: ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer"[All Fields]) AND ("restless legs syndrome"[MeSH Terms] OR ("restless"[All Fields] AND "legs"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "restless legs syndrome"[All Fields]). Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho e à revisão sistemática. As buscas foram realizadas de julho de 2023 a agosto de 2023.

### **4.2 Critérios de inclusão**

Foram incluídos estudos que avaliem a associação entre a SPI, diagnosticada pelos critérios do IRLSSG<sup>38</sup> e a DA, diagnosticada pelos critérios do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association*<sup>54</sup> (NINCDS-ADRDA), em idosos de ambos os sexos.

### **4.3 Critérios de exclusão**

Foram excluídos resumos, revisões da literatura, revisões sistemáticas e anais de conferências.

### **4.4 Identificação e seleção dos estudos**

Duas duplas de autores realizaram a leitura dos títulos e dos resumos encontrados pela busca, de maneira independente, com o fito de selecionar apenas os estudos que se adequaram integralmente aos critérios de inclusão. Após a seleção, os quatro autores foram responsáveis pela leitura dos artigos, buscando avaliar se os critérios da revisão sistemática foram, de fato, respeitados. Para solucionar eventuais divergências entre os autores, foram realizadas discussões na presença de um quinto autor.

### **4.5 Extração de dados**

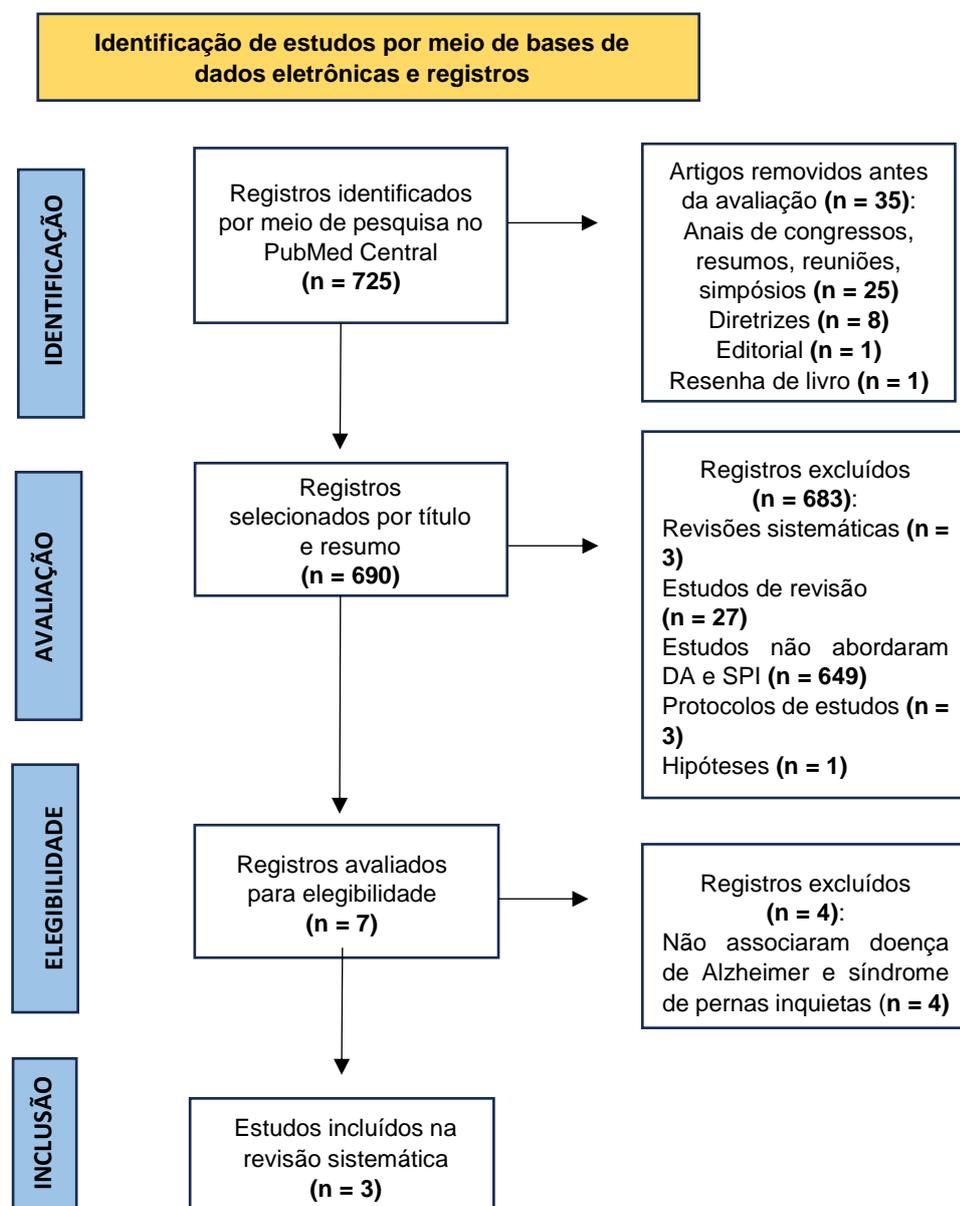
Três autores coletaram os dados por meio de um formulário de coleta pré-definido. Um quarto autor independente revisou os dados extraídos. As características dos estudos extraídos incluem: data de publicação, origem geográfica, título, desenho do estudo. Registraram-se dados sobre os participantes de cada trabalho número de participantes, gênero, idade, uso de medicamentos, comorbidades associadas, idade de diagnóstico da DA e a prevalência de SPI. A qualidade de cada estudo foi avaliada pela ferramenta *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*<sup>55</sup> (STROBE) para estimar a qualidade metodológica. Os estudos de coorte também foram analisados a partir da ferramenta *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies*<sup>56</sup>. O questionário analisa a seleção dos grupos controle e exposição, a homogeneidade entre os grupos, o ajuste para possíveis fatores de confusão, a forma de avaliação dos desfechos e o tempo de seguimento.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Identificação e seleção dos estudos

Das 725 referências coletadas por meio da estratégia de busca, 35 artigos foram excluídos antes da avaliação, restando 690 artigos para seleção por meio da leitura do título e resumo. Após essa etapa, apenas 7 artigos foram lidos integralmente, sendo 3 deles elegíveis para compor a presente revisão sistemática. Nenhum estudo foi identificado pela busca manual dos artigos selecionados para análise qualitativa.

**Figura 1** – Fluxograma de seleção dos artigos da presente revisão sistemática.



Fonte: Fluxo PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram buscas em bases de dados, registros e outras fontes.

## 5.2 Características gerais dos estudos

As principais características dos estudos incluídos na presente revisão sistemática estão relatadas na Tabela 3. Os estudos selecionados são de caráter observacional, sendo duas coortes retrospectivas e um estudo transversal. As amostras variaram de 431 a 12.748 participantes. Os três estudos incluíram indivíduos de ambos os gêneros, com apenas um estudo relatando predomínio expressivo do gênero feminino. Somente um artigo não referenciou as comorbidades dos participantes. A duração máxima dos estudos foi de 13 anos, enquanto a duração mínima foi de 6 meses.

**Tabela 3** – Características gerais dos estudos selecionados

Autores	Ano	País	Tamanho da amostra	Gênero	Idade média (em anos)	Comorbidades	Duração
Kim et al. <sup>57</sup>	2023	Coreia do Sul	12.478	M/F	73,4 ± 5,25	Esquizofrenia, transtornos de humor, transtorno de ansiedade, doença de Parkinson, anemia por carência de ferro, distúrbios do sono	4 anos
Guarnieri et al. <sup>58</sup>	2012	Itália	431	M/F	74,9 ± 8,1	NR	6 meses
Lin et al. <sup>59</sup>	2015	China	604	M/F	57,11	Hipertensão, diabetes mellitus, cardiopatia isquêmica, dislipidemia, obesidade, fibrilação atrial, doença de Parkinson, acidente vascular encefálico e depressão	13 anos

NR: Não relatado

## 5.3 Análise da qualidade dos estudos

A qualidade dos três estudos foi avaliada utilizando a ferramenta STROBE<sup>55</sup>. A ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale*<sup>56</sup>, reservada para estudos de coorte, pode ser aplicada em apenas dois dos artigos incluídos. Os dados da avaliação de cada estudo estão relatados nas Figuras 2 e 3.

O estudo de melhor desempenho foi o de Kim et al.<sup>57</sup>, atendendo 19 itens da lista STROBE<sup>55</sup>, sendo 17 deles contemplados de maneira integral. Como principal limitação do seu estudo, foi mencionada a impossibilidade de aplicação dos critérios diagnósticos, considerando que isso viabiliza a inclusão de pacientes que simularam demência e SPI. Apesar disso, o estudo menciona que provavelmente a seleção de pacientes com SPI teve alta sensibilidade, já que a

doença é comumente subdiagnosticada, principalmente em países asiáticos, e a prevalência encontrada no estudo foi inferior à reportada em outros estudos epidemiológicos. Os critérios rígidos adotados e a amostra, predominantemente feminina e maior que 60 anos, podem ter originado viés de seleção. Embora o estudo tenha sido ajustado para covariáveis, é possível que os resultados tenham sido confundidos por outros fatores. Além disso, a gravidade da SPI, que poderia interferir nas variáveis de desfecho, não estava disponível nos dados analisados.

No estudo de Guarnieri et al.<sup>58</sup>, como os pacientes estudados se apresentaram de maneira espontânea nos centros neurológicos, algumas características específicas podem ter influenciado na seleção, embora as características gerais clínicas e demográficas da população estudada sejam similares às reportadas previamente em pacientes diagnosticados primariamente com demência. Outra limitação ponderada pelos autores é o uso exclusivo de ferramentas clínicas. A utilização de exames complementares, como a polissonografia, permitiria uma investigação mais completa dos distúrbios do sono. No entanto, esses exames são complexos, caros e difíceis de serem realizados em larga escala.

Lin et al.<sup>59</sup> pontuaram diversas limitações em seu estudo. Não foi possível validar os diagnósticos e obter medidas objetivas dos distúrbios do movimento relacionados ao sono. Também mencionaram que na base de dados fonte, os códigos podem ter sido atribuídos de maneira equivocada. Como o estudo foi conduzido de maneira retrospectiva, os autores não tiveram acesso aos dados com relação aos medicamentos usados, que poderiam surtir efeitos tanto nos distúrbios do sono quanto na demência. Além disso, como o risco basal foi utilizado, mudanças no perfil de fatores de risco durante o seguimento devem ser consideradas. Os autores foram incapazes de distinguir a relação causal entre demência e DSRM na população do estudo. A falta de informação sobre fatores de risco modificáveis, como atividade física, dieta, depressão, educação e engajamento social pode levar à interpretação errônea dos resultados.

**Figura 2** – Avaliação dos estudos com base na ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale*<sup>56</sup>

Tópico	Kim et al. (2023) <sup>57</sup>	Lin et al. (2015) <sup>59</sup>
<b>Seleção</b>	★★★	★★★
<b>1) Representatividade da coorte exposta</b>		
a) Verdadeiramente representativa (uma estrela)	✓	✓
b) Relativamente representativa (uma estrela)		
c) Grupo selecionado		
d) Ausência de descrição da derivação da coorte		
<b>2) Seleção da coorte não exposta</b>		
a) Extraída da mesma comunidade da coorte exposta (uma estrela)	✓	✓
b) Extraída de uma fonte diferente		
c) Ausência de descrição da derivação da coorte não exposta		
<b>3) Verificação da exposição</b>		
a) Registro seguro (por exemplo, registro cirúrgico) (uma estrela)	✓	✓
b) Entrevista estruturada (uma estrela)		
c) Autorrelato escrito		
d) Sem descrição		
e) Outros		
<b>4) Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo</b>		
a) Sim (uma estrela)	✓	✓
b) Não		
<b>Comparabilidade</b>	★★	★★
<b>1) Comparabilidade de coortes com base no desenho ou análise controlada para fatores de confusão</b>		
a) O estudo controla idade, sexo e estado civil (uma estrela)	✓	✓
	✓	✓
b) Controles do estudo para outros fatores (listar) (uma estrela)	Doença cardíaca, cerebrovascular, insuficiência renal, doença hepática, neoplasias malignas, diabetes mellitus, esquizofrenia, transtornos do humor, transtorno de ansiedade, doença de parkinson, anemia por carência de ferro e distúrbios do sono	Hipertensão, diabetes, cardiopatia isquêmica, dislipidemia, tabagismo, alcoolismo, obesidade, fibrilação atrial, doença de parkinson, acidente vascular encefálico, depressão e doença renal crônica

c) As coortes não são comparáveis com base no desenho ou análise controlada para fatores de confusão		
<b>Resultado</b>	★★	★★
<b>1) Avaliação do resultado</b>		
a) Avaliação cega independente (uma estrela)	✓	✓
b) Vinculação de registro (uma estrela)		
c) Autorrelato		
d) Sem descrição		
e) Outros		
<b>2) Acompanhamento foi longo o suficiente para que os resultados ocorressem</b>		
a) Sim (uma estrela)		
b) Não	✓	✓
Indique a duração média do acompanhamento e uma breve justificativa para a avaliação acima	4 anos - Essa duração de acompanhamento pode não ser suficiente para demonstrar relação causal entre SPI e DA	Não informa
<b>3) Adequação do acompanhamento das coortes</b>		
a) Acompanhamento completo – todos os assuntos contabilizados (uma estrela)	✓	✓
b) Indivíduos perdidos no acompanhamento provavelmente não apresentarão viés – número de perdas menor ou igual a 20% ou descrição dos perdidos sugeridos não diferentes daqueles seguidos (uma estrela)		
c) Taxa de acompanhamento inferior a 80% e nenhuma descrição dos perdidos		
d) Nenhuma descrição		

Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas no domínio de seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio de resultado/exposição

Qualidade razoável: 2 estrelas no domínio de seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio de resultado/exposição

Má qualidade: 0 ou 1 estrela no domínio de seleção OU 0 estrelas no domínio de comparabilidade OU 0 ou 1 estrela no domínio de resultado/exposição

---

Fonte: baseado no *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies*<sup>56</sup>

**Figura 3** – Avaliação dos estudos com base nos itens da iniciativa STROBE<sup>55</sup>

Tópico	Item	Kim et al. <sup>57</sup> (2023)	Guarnieiri et al. <sup>58</sup> (2012)	Lin et al. <sup>59</sup> (2015)
<b>Título e Resumo</b>	1	●	●	●
<b>Introdução</b>				
Contexto/ Justificativa	2	●	●	●
Objetivos	3	●	●	●
<b>Métodos</b>				
Desenho do Estudo	4	●	●	●
Contexto (setting)	5	●	●	●
Participantes	6	●	●	●
Variáveis	7	●	●	●
Fontes de dados/Mensuração	8	●	●	●
Viés	9	●	●	●
Tamanho do Estudo	10	●	●	●
Variáveis Quantitativas	11	●	●	●
Métodos Estatísticos	12	●	●	●
<b>Resultados</b>				
Participantes	13	●	●	●
Dados descritivos	14	●	●	●
Desfecho	15	●	●	●
Resultados principais	16	●	●	●
Outras análises	17	●	●	●
<b>Discussão</b>				
Resultados principais	18	●	●	●
Limitações	19	●	●	●
Interpretação	20	●	●	●
Generalização	21	●	●	●
<b>Outras Informações</b>				
Financiamento	22	●	●	●

- Item integralmente atendido pelo artigo
- Item parcialmente atendido pelo artigo
- Não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo

#### 5.4 Informações individuais dos estudos incluídos nesta revisão sistemática

Kim et al.<sup>57</sup> pesquisaram a associação SPI e demência por todas as causas por meio de dados oriundos do NHIS-EC, uma coorte representativa da população de indivíduos maiores de 60 anos. O estudo foi realizado de maneira retrospectiva, com observação dos participantes por um período de 12 anos. A coorte-fonte tem 558.147 participantes, selecionados aleatoriamente entre os idosos que utilizam o seguro nacional de saúde mandatório da Coreia do Sul e o programa de auxílio médico. As informações registradas na base de dados dessa coorte não possibilitaram a aplicação formal do critério diagnóstico do IRLSSG<sup>38</sup>.

Nesse contexto, a presença de SPI foi determinada a partir da 10ª revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde<sup>60</sup> (CID-10). Os pacientes com SPI foram identificados por meio do diagnóstico com o código G25.8 no mínimo duas vezes (n=5.940). Os controles sem SPI foram definidos como indivíduos que nunca foram diagnosticados com esse código (n=538.046). Os pacientes diagnosticados com demência antes do diagnóstico de SPI foram excluídos (n=590). Para minimizar o viés de detecção, foi estabelecido um intervalo mínimo de dois anos entre o primeiro diagnóstico de SPI e o surgimento de qualquer tipo de demência. Sendo assim, foram excluídos pacientes com o primeiro diagnóstico entre 2012 e 2013 (n=2.361) ou diagnosticados com demência dentro de 2 anos após o diagnóstico de SPI (n=329). Pacientes observados no primeiro ano da coorte também foram excluídos (n=22). Os pacientes do grupo exposição foram pareados aos controles na proporção máxima de 1:4 baseados em idade, sexo e data de inclusão. Dessa forma, foram incluídos 2.501 pacientes com SPI e 9.977 controles no estudo.

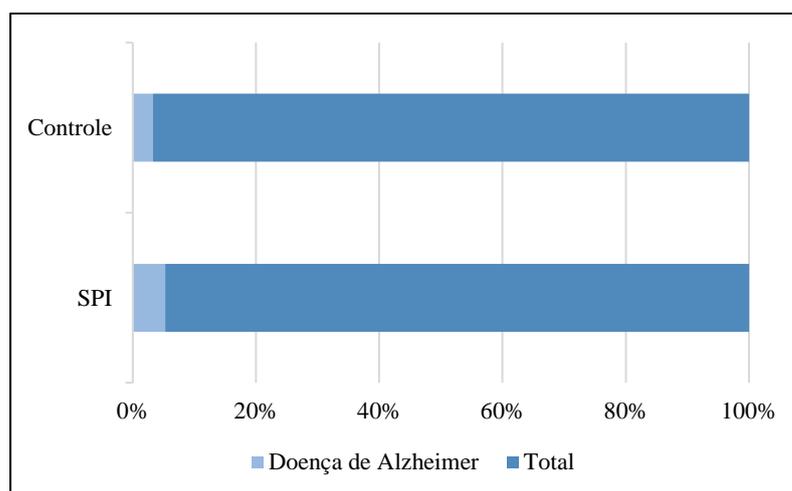
Os pacientes com demência foram determinados a partir de dois diagnósticos com os códigos do CID-10<sup>60</sup>, sendo que os pacientes com DA foram selecionados a partir da classificação com os códigos F00 ou G30. Caso o paciente recebesse simultaneamente os códigos de demência vascular e DA, ele seria classificado como portador de demência vascular. Entre os casos de demência por todas as causas, 54,4% (n=475) eram de DA.

O algoritmo de Quan do índice de comorbidades Charlson (CCI) foi utilizado para ajustar para comorbidades, excluindo demência, já que era a variável de desfecho primária do estudo. Ademais, história de esquizofrenia, distúrbios do humor, transtornos de ansiedade, doença de Parkinson, anemia por carência de ferro e distúrbios do sono foram considerados covariáveis. As características gerais dos grupos controle e exposição foram comparadas por meio do Qui quadrado (variáveis categóricas) e do teste Mann-Whitney *U* (variáveis contínuas). Após o

ajuste, os modelos de regressão proporcional Cox foram aplicados para avaliar a associação entre SPI e o risco de demência.

A média de idade foi de 73,4 anos e 65,1% dos participantes eram do sexo feminino. A incidência de demência por todas as causas foi maior no grupo com SPI (10,4%) em comparação ao controle (6,2%). Dentro desse contexto, a incidência de DA no grupo de pacientes com SPI (5,6%) também foi maior do que no grupo controle (3,4%). O risco de doença de Alzheimer foi significativamente maior no grupo com SPI (aHR 1,38, IC 95% 1,11-1,72). A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier com teste de Gray revelou que o grupo com SPI teve maior incidência de demência por todas as causas e DA durante o período de observação.

**Gráfico 1 – Incidência DA nos grupos SPI e controle**



Fonte: Elaborado pela autora com os dados do estudo de Kim et al.<sup>57</sup>

Guarnieri et al.<sup>58</sup> realizaram um estudo transversal com o objetivo de descrever a frequência e as características dos distúrbios do sono em uma grande coorte de indivíduos com demência ou declínio cognitivo leve. O diagnóstico de demência foi realizado a partir do critério do DSM-IV<sup>61</sup>. A DA foi diagnosticada pelo critério do NINCS-ARDRA<sup>54</sup>. Pacientes com expectativa de vida menor que 6 meses, uma pontuação de gravidade maior que 3 na escala clínica de avaliação de demência e que não possuíam um cuidador confiável foram excluídos.

A gravidade da demência foi estimada a partir da aplicação do mini-mental. O sono foi avaliado a partir da aplicação de questionários diretamente ao paciente ou ao cuidador. A presença de SPI começou a ser investigada a partir da pergunta: “Ao anoitecer, sentado ou ao deitar na cama, você já teve a sensação de urgência para movimentar as pernas com o objetivo de obter alívio?”. Além disso, também foi perguntado se essa situação causava dificuldade no início ou

na manutenção do sono. Em pacientes que respondessem sim, o diagnóstico de SPI clinicamente definida era considerado naqueles que atendiam aos critérios diagnósticos do IRLSSG. Nesses pacientes, a qualidade do sono foi avaliada a partir da aplicação do questionário *Pittsburgh Sleep Quality Index*<sup>62</sup> (PSQI).

As variáveis contínuas foram avaliadas a partir da análise de variância com ajuste Bonferroni para múltiplas comparações. A força da associação entre qualquer distúrbio do sono e tipo de demência foi estimada como risco relativo e foi calculada como *odds ratio*, considerando os pacientes com DA como referência. As estimativas de risco relativo foram ajustadas para idade, sexo, gravidade cognitiva, prejuízo funcional e sintomas depressivos com análise de regressão logística.

Dos 431 participantes do estudo, 204 (47,3%) tinham DA. Houve predomínio de mulheres entre os pacientes com DA. A média de idade foi acima de 70 anos em todos os grupos. Embora houvesse diferença na pontuação do PSQI<sup>62</sup> entre os diferentes diagnósticos, a significância estatística não foi alcançada. O distúrbio do sono menos frequente foi a SPI (6,1%), com prevalência coerente com a observada em idosos normais. Nesse estudo, 13 pacientes (6,4%) com DA eram portadores de SPI, valor próximo tanto da prevalência na população idosa em geral quanto da observada amostra total. Nesse sentido, os autores não encontraram associação entre DA e SPI.

Lin et al.<sup>59</sup> analisaram de maneira retrospectiva os dados do *Longitudinal Health Insurance Database* (LHID) de Taiwan com o objetivo de investigar a associação entre distúrbios do sono relacionados ao movimento (DSRM) e o risco de demência. A base de dados contém registros do período de 1997 a 2010 e utiliza a classificação CID-9<sup>63</sup> para o diagnóstico de doenças. As coortes exposição e controle foram extraídas a partir do LHID. O grupo exposição foi composto por pacientes que receberam o diagnóstico de DSRM por meios dos códigos CID-9<sup>63</sup> 327.5 ou 333.9 pela primeira vez entre 2000 e 2005 (n=604). Pacientes com o diagnóstico de DSRM antes de 2000 foram excluídos. A data de inclusão foi determinada a partir do primeiro diagnóstico de DSRM dos pacientes.

Neste estudo, 2.416 participantes foram aleatoriamente selecionados e pareados em idade, sexo, comorbidades (hipertensão, diabetes, cardiopatia isquêmica, dislipidemia, tabagismo, alcoolismo, obesidade, doença de Parkinson, fibrilação atrial, acidente vascular encefálico, depressão maior, doença renal crônica e data de inclusão) com o grupo exposição. Cada paciente foi seguido da data de inclusão até o diagnóstico de demência. Aqueles que não

desenvolveram demência foram acompanhados até a retirada do seguro de saúde ou o último dia do período do estudo. A DA foi detectada a partir do diagnóstico com os códigos do CID-9<sup>63</sup> 290.1 e 331.0.

Com relação à análise estatística, as variáveis contínuas foram apresentadas como uma média ( $\pm$  desvio padrão) e as variáveis categóricas como frequências e porcentagens. Diferenças entre os grupos controle e exposição foram examinadas pelo teste Qui-quadrado/Fisher. O modelo de regressão proporcional Cox foi utilizado para calcular o *hazard ratio* ajustado (aHR), com intervalos de confiança de 95%. Para investigar a interação de covariáveis, também calcularam o aHR estratificado por idade, sexo e tempo de seguimento. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Não houveram diferenças significativas em idade, sexo e comorbidades entre os dois grupos. Em 5 anos de seguimento, 12,7% (n=77) dos pacientes com DSRM desenvolveram demência por todas as causas, comparado a 3,7% (n=89) do grupo controle. Pacientes com DSRM tem um risco 3,952 vezes maior de desenvolver demência por todas as causas em comparação ao grupo controle. O risco de desenvolver DA foi 5,769 (IC 95% = 2,01-6,12) vezes maior no grupo exposição (p < 0,05).

Nesse sentido, os estudos conduzidos por Kim et al.<sup>57</sup> e Lin et al.<sup>59</sup> reportaram associação entre DA e SPI, enquanto Guarnieri et al.<sup>58</sup> obtiveram um desfecho negativo. Os achados de cada estudo e as perspectivas dos autores sobre o tema foram resumidos na Tabela 4.

**Tabela 4** – Presença de associação entre Doença de Alzheimer e de Síndrome de Pernas Inquietas nos estudos avaliados.

<b>Autores</b>	<b>Associação entre DA e SPI</b>	<b>Perspectivas</b>
Kim et al. <sup>57</sup>	Sim	Os achados deste estudo sugerem a possibilidade de SPI ser um fator de risco ou sinal prodromico de demência.
Guarnieri et al. <sup>58</sup>	Não	A prevalência de SPI nos pacientes com demência foi similar à observada em idosos saudáveis
Lin et al. <sup>59</sup>	Sim	Este estudo sugere que os distúrbios do sono relacionados ao movimento são um fator de risco dependente de gênero e de tempo para demência.

## 6 DISCUSSÃO

Na presente revisão sistemática, foi obtida uma amostra total de 688 pacientes com DA, selecionados a partir da atribuição do código da CID<sup>60,63</sup> ou da utilização de critérios diagnósticos do NINCS-ADRA<sup>54</sup>. Guarnieri et al.<sup>58</sup> relataram uma prevalência de 6,4%. Esse resultado foi inferior à prevalência observada na população idosa em geral, que varia de 3,5 a 39,4%.<sup>64-68</sup> Celle et al.<sup>64</sup> utilizaram uma versão adaptada dos critérios propostos pelo IRLSSG<sup>38</sup>, acrescentando questionamentos acerca da frequência dos sintomas de SPI, encontrando uma prevalência de 24,2% de SPI na amostra estudada. Szklarek et al.<sup>65</sup> avaliaram a prevalência de SPI em duas populações de idosos distintas, uma delas no Reino Unido e a outra na Polônia. Os critérios diagnósticos utilizados foram os do IRLSSG<sup>38</sup>. Nesse estudo, a prevalência observada foi de 31,3%, sendo maior nos habitantes do Reino Unido (39,4%) do que nos da Polônia (25,4%). Fawale et al.<sup>66</sup> decidiram conduzir um estudo para avaliar a prevalência de SPI em idosos africanos, utilizando os critérios mínimos de 2003 do IRLSSG<sup>38</sup>, e obtiveram o resultado de 3,5%. Rothdach et al.<sup>67</sup> realizaram um estudo na Alemanha, utilizando os critérios do IRLSSG<sup>38</sup>, e relataram uma prevalência de SPI de 9,8% na população do estudo. Além disso, foi observada uma maior prevalência entre mulheres (13,9%) do que em homens (6,1%). Safak et al.<sup>68</sup> estimaram a prevalência de SPI em idosos em uma residência comunitária na Turquia, por meio da aplicação dos critérios do IRLSSG<sup>38</sup>, obtendo o resultado de 15,8%.

No estudo de Lin et al.<sup>59</sup>, foi reportada uma incidência de DA de 2,24 a cada mil por ano em pacientes com SPI. Na população geral, esse número variou de 2,7 a 23,8 a cada mil/ano, sendo os achados deste estudo inferiores aos reportados previamente na literatura para a população geral.<sup>69-73</sup> Niu et al.<sup>69</sup> realizaram uma meta-análise com o objetivo de avaliar a prevalência e a incidência de DA na Europa, estimando uma incidência de 11,08 a cada mil/ano. Letenneur et al.<sup>70</sup> conduziram um estudo longitudinal com uma amostra de 2.792 indivíduos para avaliar a prevalência e a incidência de demência, DA e demência vascular em uma população do sul da França. O critério diagnóstico utilizado para detectar a DA foi o do NINCS-ADRDA<sup>54</sup>. A incidência de DA encontrada pelos autores foi de 11,4 a cada mil/ano, variando com a idade. Em indivíduos entre 65 e 69 anos de idade, a incidência relatada foi de 0,7 a cada mil/ano, enquanto naqueles com idade superior a 90 anos, a incidência observada foi de 66 a cada mil/ano. Brayne et al.<sup>71</sup> acompanharam uma coorte de indivíduos de 75 anos para reportar a incidência de subtipos de demência com base no

diagnóstico clínico. A incidência de DA documentada no estudo foi 2,7 a cada mil/ano em homens e de 3,3 em mulheres. Ravaglia et al.<sup>72</sup> conduziram um estudo prospectivo para avaliar a incidência de DA, demência e demência vascular em uma amostra de 937 indivíduos baseada na população idosa italiana. A taxa de incidência observada foi de 23,8 a cada mil/ano. Yoshitake et al.<sup>73</sup> acompanharam uma amostra de 828 idosos japoneses por 7 anos. O diagnóstico inicial de demência foi feito com base no DSM-III e o de DA, por meio dos critérios do NINCS-ADRDA<sup>54</sup>. Os autores obtiveram uma incidência de DA de 5,1 a cada mil/ano para homens e de 10,9 para mulheres. O resultado obtido por Lin et al.<sup>59</sup> pode ter sido influenciado por apenas 18,38% da amostra analisada ter idade  $\geq 65$  anos, já que, como mencionado anteriormente, a incidência de DA é expressivamente influenciada pela idade. Outro fator que pode ter contribuído é o tempo de acompanhamento do estudo, que pode não ter sido suficiente para detectar o aparecimento da DA em todos os pacientes. Ainda, é válido mencionar que a incidência de DA observada no grupo controle, ou seja, sem DSRM, do estudo de Lin et al.<sup>59</sup> foi de 0,39 a cada mil/ano.

Um dos estudos analisado nesta revisão sistemática, realizado por Guarnieri et al.<sup>58</sup>, reportou uma prevalência de 6,4% de SPI em pacientes com doença de Alzheimer. Talarico et al. realizaram um estudo transversal com 339 pacientes diagnosticados com doença de Alzheimer a partir dos critérios do NINCS-ADRA<sup>54</sup>, e estimaram uma prevalência de SPI de 4% em pacientes com DA. O resultado encontrado por Guarnieri et al.<sup>58</sup>, se aproxima do relatado por Talarico et al.<sup>5</sup>, no entanto, ambos se baseiam nos critérios diagnósticos de SPI do IRLSSG, não validados para utilização em pacientes com demência.

Em frente aos resultados previamente expostos, em que a prevalência de SPI observada em pacientes com DA é coerente, ou até mesmo inferior, com a observada na população idosa em geral, é necessário ponderar a aplicabilidade dos critérios diagnósticos em frente à pacientes com demência. Por conceito, a DA causa declínio cognitivo, prejudicando as habilidades do paciente de se expressar no que concerne aos seus sintomas. Os critérios diagnósticos do IRLSSG<sup>38</sup> são essencialmente clínicos e substancialmente subjetivos. A perda da autorreferência dos sintomas dificulta a utilização deste critério, já que apenas os três critérios adicionais podem ser relatados por outro indivíduo. Ainda assim, muitos pacientes com DA não possuem cuidadores em tempo integral, fazendo com que o diagnóstico se baseasse em informações de baixa qualidade, provenientes de familiares que conviviam pontualmente com o paciente. Nesse sentido, a prevalência de SPI em doentes

com DA pode ser expressivamente subestimada, uma vez que a ferramenta diagnóstica mais usual exibe diversas limitações em face às peculiaridades dessa população.

Considerando a problemática do diagnóstico de SPI em pacientes com demência, Rose et al.<sup>6</sup>, levantaram a hipótese SPI se manifestar nesses pacientes como agitação noturna. Para observar se a associação estava de fato, presente, realizaram um estudo transversal com 59 participantes e avaliaram o sono deles a partir da realização de polissonografia por duas noites. Além disso, para auxiliar na obtenção de um diagnóstico mais acurado de SPI em pacientes com demência, convidaram dois médicos especialistas em SPI que classificaram, independentemente, os participantes em SPI provável ou não, com base em diversos parâmetros: diagnósticos, medicações em uso, consumo de cafeína e bebidas alcólicas, reclamação do cuidador acerca do sono, entrevista diagnóstica de SPI com o cuidador, dados obtidos na polissonografia e sinais de SPI provável observadas por assistentes da pesquisa. Os pesquisadores reportaram que 24% dos idosos cognitivamente prejudicados e agitação noturna tinham SPI provável.

Richards et al.<sup>53</sup> (2021) realizaram um estudo objetivando descrever as características de idosos com DA, agitação noturna e SPI. Esse foi o único estudo a utilizar o BIT-RL, uma ferramenta diagnóstica validada para diagnosticar a SPI em pacientes com DA que não são capazes de relatar sintomas complexos. Richards et al.<sup>53</sup> concluíram que o BIT-RLS fornece as informações necessárias ao médico para que ele faça o diagnóstico de SPI em pacientes com DA e recomendam o uso sistemático da ferramenta em pacientes com agitação noturna que possam ter SPI. Essa afirmação é especialmente importante porque 79% da amostra desse estudo estava recebendo algum medicamento que exacerba a SPI. Discernir os portadores desse distúrbio possibilita a substituição das medicações para tratamento da SPI, podendo melhorar a agitação noturna, a qualidade do sono e a qualidade de vida desses pacientes.

Os estudos que realizaram um acompanhamento longitudinal, desenvolvidos por Kim et al.<sup>57</sup> e Lin et al.<sup>59</sup>, reportaram um aumento do risco de desenvolver doença de Alzheimer em pacientes diagnosticados com SPI. A literatura existente é divergente e não aborda diretamente os tópicos avaliados nesses estudos. Choe et al.<sup>74</sup> conduziram um estudo longitudinal retrospectivo para avaliar o efeito do histórico de distúrbios do sono no risco de conversão clínica para demência em pacientes com prejuízo cognitivo leve. Os pesquisadores avaliaram 391 pacientes cognitivamente saudáveis, 303 com prejuízo cognitivo leve inicial e 364 com prejuízo cognitivo leve tardio. Evidências de que SPI

aumenta o risco de prejuízo cognitivo leve ou de doença de Alzheimer não foram encontradas. Gabelle et al.<sup>75</sup> conduziram um estudo com o objetivo de investigar distúrbios do sono auto-reportados que aumentam o risco de declínio cognitivo no período de um ano em pacientes frágeis. Pacientes fragilizados, com idade superior a 70 anos, foram selecionados e acompanhados por 18 meses. Pacientes que apresentaram sonolência excessiva diurna (SED) tiveram maior risco de declínio cognitivo, com redução da pontuação no mini-mental, no entanto, a SPI não foi associada com SED. A SPI foi associada com aumento da latência, fragmentação do sono e diminuição do tempo de sono total que podem acabar acelerando a degeneração cognitiva por levar à privação de sono crônica.<sup>6,75,76</sup> Richards et al.<sup>76</sup> (2008), realizaram um estudo transversal com 102 participantes para determinar se movimento periódico dos membros era capaz de prever tempo de sono em idosos com prejuízo cognitivo e distúrbios do sono. As variáveis do sono foram avaliadas a partir de uma noite de polissonografia nos ambientes em que os pacientes estavam acostumados a dormir. Os pesquisadores concluíram que um índice de movimento periódico dos membros elevado associado com redução do tempo de sono em idosos com prejuízo cognitivo aumenta a probabilidade de SPI, sendo possível que essa condição seja uma causa de perturbação do sono em idosos com demência. Rose et al.<sup>6</sup> relataram que 37% da amostra tinha um índice de movimento periódico dos membros  $\geq 15$ , sendo reportada em estudos prévios a existência de associação entre movimento periódico dos membros e SPI.

Embora não se saiba exatamente como, existem múltiplas possibilidades que podem explicar a maneira que essas duas patologias se relacionam. As duas condições compartilham diversos fatores de risco, como idade avançada, sexo feminino, depressão, ansiedade, hipertensão e tabagismo. Além disso, apesar dos mecanismos fisiopatológicos ainda não serem completamente esclarecidos, supõe-se que o sono influencia a depuração de beta amiloide, uma vez que o ciclo sono-vigília afeta o funcionamento do sistema glinfático, responsável pela remoção de metabólitos e compostos neurotóxicos.<sup>37</sup>

Nesta revisão sistemática, os trabalhos analisados foram realizados de maneira retrospectiva. Dessa forma, a análise foi feita a partir de dados obtidos previamente ao envolvimento dos pesquisadores, limitando a execução da pesquisa aos dados disponíveis. Ainda, como mencionado anteriormente, os critérios diagnósticos utilizados para diagnóstico de SPI não foram validados em populações com demência, podendo subestimar a prevalência do distúrbio. Apesar desses fatores, os estudos apresentam excelente qualidade metodológica, sendo dois deles executados com amostras amplas.

## **7 CONCLUSÃO**

A presente revisão sistemática foi capaz de demonstrar associação entre a DA e a SPI. Na literatura atual, esse tópico não é muito discutido e as evidências disponíveis são conflitantes. A maioria dos estudos carece em abordar distúrbios específicos do sono, priorizando uma abordagem mais generalizada. Diante dos achados deste estudo, fica evidente a relevância dessa problemática e é necessário que sejam desenvolvidos estudos prospectivos destinados a avaliar a associação entre as duas condições. Profissionais da saúde devem estar atentos à presença de SPI em pacientes com DA e vice-versa, possibilitando o reconhecimento de um provável fator de risco modificável para DA ou evitando o tratamento equivocado desse distúrbio do sono com sedativos, que prejudicam o funcionamento cognitivo.

## REFERÊNCIAS

1. Patterson C. World Alzheimer Report 2018 - The state of the art of dementia research: New frontiers. London: Alzheimer's Disease International; 2018;
2. Kasper DL, Hauser. Stephen L., Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Medicina interna de Harrison. 19th ed. Porto Alegre: AMGH; 2017;
3. Moran M, Lynch C, Walsh C, Coen R, Coakley D, Lawlor B. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Med* 2005;6(4):347–352.
4. Zhou G, Liu S, Yu X, Zhao X, Ma L, Shan P. High prevalence of sleep disorders and behavioral and psychological symptoms of dementia in late-onset Alzheimer disease. *Medicine* 2019;98(50):e18405.
5. Talarico G, Canevelli M, Tosto G, et al. Restless Legs Syndrome in a Group of Patients With Alzheimer's Disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2013;28(2):165–170.
6. Rose KM, Beck C, Tsai P-F, et al. Sleep Disturbances and Nocturnal Agitation Behaviors in Older Adults with Dementia. *Sleep* 2011;
7. Vlasie A, Trifu S, Lupuleac C, Kohn B, Cristea M. Restless legs syndrome: An overview of pathophysiology, comorbidities and therapeutic approaches (Review). *Exp Ther Med* 2021;23(2).
8. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Restless Legs Syndrome among Working-Aged Women. *Eur Neurol* 2001;46(1):17–19.
9. Ulfberg J, Nyström B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: An association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Movement Disorders* 2001;16(6):1159–1163.
10. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2018;14(4):535–562.
11. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA* 1995;273(17):1354–9.
12. Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, Fozard J, Zonderman A. Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54(11):2072–2077.
13. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(2):168.
14. Tomita T. Molecular mechanisms of the genetic risk factors in pathogenesis of Alzheimer disease. *Frontiers in Bioscience* 2017;22(1):4480.
15. Katzman R, Kawas C. The Epidemiology of Dementia and Alzheimer Disease. In: *Alzheimer Disease*. 1994;

16. Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides* 2015;52:1–18.
17. Shankar GM, Li S, Mehta TH, et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 2008;14(8):837–42.
18. Malaplate-Armand C, Florent-Bécharde S, Youssef I, et al. Soluble oligomers of amyloid-beta peptide induce neuronal apoptosis by activating a cPLA2-dependent sphingomyelinase-ceramide pathway. *Neurobiol Dis* 2006;23(1):178–89.
19. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1(1):a006189.
20. Drechsel DN, Hyman AA, Cobb MH, Kirschner MW. Modulation of the dynamic instability of tubulin assembly by the microtubule-associated protein tau. *Mol Biol Cell* 1992;3(10):1141–54.
21. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol* 2020;18(11):1106–1125.
22. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9(1):119–28.
23. Braak H, Zetterberg H, Tredici K Del, Blennow K. Intraneuronal tau aggregation precedes diffuse plaque deposition, but amyloid- $\beta$  changes occur before increases of tau in cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathol* 2013;126(5):631–41.
24. Knopman DS, Jack CR, Wiste HJ, et al. Brain injury biomarkers are not dependent on  $\beta$ -amyloid in normal elderly. *Ann Neurol* 2013;73(4):472–80.
25. Jack CR, Knopman DS, Chételat G, et al. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology--concept and controversy. *Nat Rev Neurol* 2016;12(2):117–24.
26. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Tredici K Del. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011;70(11):960–9.
27. Iba M, McBride JD, Guo JL, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM-Y. Tau pathology spread in PS19 tau transgenic mice following locus coeruleus (LC) injections of synthetic tau fibrils is determined by the LC's afferent and efferent connections. *Acta Neuropathol* 2015;130(3):349–62.
28. Braak H, Tredici K Del. Are cases with tau pathology occurring in the absence of A $\beta$  deposits part of the AD-related pathological process? *Acta Neuropathol* 2014;128(6):767–72.
29. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's disease: Past, present, and future. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2017;23(9-10 Special Issue):818–831.
30. Bateman RJ, Barthélemy NR, Horie K. Another step forward in blood-based diagnostics for Alzheimer's disease. *Nat Med* 2020;26(3):314–316.

31. Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nat Med* 2020;26(3):379–386.
32. Mathis CA, Wang Y, Holt DP, Huang G-F, Debnath ML, Klunk WE. Synthesis and evaluation of <sup>11</sup>C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J Med Chem* 2003;46(13):2740–54.
33. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- $\beta$  plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11(8):669–78.
34. Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, et al. Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. *Arch Neurol* 2002;59(8):1267–72.
35. Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(1):95–102.
36. Palmqvist S, Zetterberg H, Mattsson N, et al. Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. *Neurology* 2015;85(14):1240–9.
37. Brzecka A, Leszek J, Ashraf GM, et al. Sleep Disorders Associated With Alzheimer's Disease: A Perspective. *Front Neurosci* 2018;12:330.
38. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4(2):101–19.
39. Goldman L, Schafer AI. *Goldman Cecil Medicina*. 24th ed. 2014;
40. Wijemanne S, Ondo W. Restless Legs Syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management. *Pract Neurol* 2017;17(6):444–452.
41. Trenkwalder C, Seidel VC, Gasser T, Oertel WH. Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. *Movement Disorders* 1996;11(4):389–394.
42. Lazzarini A, Walters AS, Hickey K, et al. Studies of penetrance and anticipation in five autosomal-dominant restless legs syndrome pedigrees. *Mov Disord* 1999;14(1):111–6.
43. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357(7):639–47.
44. Godau J, Klose U, Santo A Di, Schweitzer K, Berg D. Multiregional brain iron deficiency in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2008;23(8):1184–7.
45. Earley CJ, B Barker P, Horská A, Allen RP. MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome. *Sleep Med* 2006;7(5):458–61.

46. Didato G, Giacomo R Di, Rosa GJ, Dominese A, Curtis M de, Lanteri P. Restless legs syndrome across the lifespan: Symptoms, pathophysiology, management and daily life impact of the different patterns of disease presentation. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10).
47. Olgun Yazar H, Yazar T, Özdemir S, Kasko Arici Y. Serum C-reactive protein/albumin ratio and restless legs syndrome. *Sleep Med* 2019;58:61–65.
48. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54(8):1698–700.
49. Connor JR, Ponnuru P, Wang X-S, Patton SM, Allen RP, Earley CJ. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain* 2011;134(4):959–968.
50. Connor JR, Wang XS, Patton SM, et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004;62(9):1563–7.
51. Allen RP. Restless Leg Syndrome/Willis-Ekbom Disease Pathophysiology. *Sleep Med Clin* 2015;10(3):207–214.
52. Richards KC, Bost JE, Rogers VE, et al. Diagnostic accuracy of behavioral, activity, ferritin, and clinical indicators of restless legs syndrome. *Sleep* 2015;38(3):371–80.
53. Richards KC, Allen RP, Morrison J, et al. Nighttime Agitation in Persons with Dementia as a Manifestation of Restless Legs Syndrome. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22(7):1410–1414.
54. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263–9.
55. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9. PMID: 18313558
56. Wells G, Shea B, O’Connel D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [Homepage on the Internet]. Ottawa: University of Ottawa, Department of Epidemiology and Commuunity Medicine; 2011. Available from: [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
57. Kim KY, Kim EH, Lee M, Ha J, Jung I, Kim E. Restless leg syndrome and risk of all-cause dementia: a nationwide retrospective cohort study. *Alzheimers Res Ther* 2023;15(1).
58. Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, et al. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: A multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33(1):50–58.

59. Lin CC, Chou CH, Fan YM, et al. Increased risk of dementia among sleep-related movement disorders: A population-based longitudinal study in Taiwan. *Medicine (United States)* 2015;94(51).
60. Wells RHC, Bay-Nielsen H, Braun R, Israel RA, Laurenti R, Maguin P, Taylor E. *CID-10: classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde*. São Paulo: EDUSP; 2011;
61. American Psychiatry Association. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-IV*. 4a edição. Porto Alegre: Artmed; 2002;
62. Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). In: *STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales*. New York, NY: Springer New York, 2011; p. 279–283.
63. Organização Mundial da Saúde. *Classificação Estatística Internacional de Doenças: manual de lesões e causas de óbito: nona revisão*. Genebra; 1979;
64. Celle S, Roche F, Kerleroux J, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Restless Legs Syndrome in an Elderly French Population: The Synapse Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65A(2):167–173.
65. Szklarek M, Kostka T, Kostka J. Correlates of Restless Legs Syndrome in Older People. *J Clin Med* 2024;13(5):1364.
66. Fawale MB, Ismaila IA, Mustapha AF, Komolafe MA, Adedeji TA. Restless Legs Syndrome in a Nigerian Elderly Population. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2016;12(07):965–972.
67. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population. *Neurology* 2000;54(5):1064–1068.
68. Safak ED, Gocer S, Mucuk S, et al. The prevalence and related factors of restless leg syndrome in the community dwelling elderly; in Kayseri, Turkey: A cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;65:29–35.
69. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología (English Edition)* 2017;32(8):523–532.
70. Letenneur L, Commenges D, Dartigues Jf, Barberger-Gateau P. Incidence of Dementia and Alzheimer's Disease in Elderly Community Residents of South-Western France. *Int J Epidemiol* 1994;23(6):1256–1261.
71. Brayne C, Gill C, Huppert FA, et al. Incidence of Clinically Diagnosed Subtypes of Dementia in an Elderly Population. *British Journal of Psychiatry* 1995;167(2):255–262.
72. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology* 2005;64(9):1525–1530.
73. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population. *Neurology* 1995;45(6):1161–1168.

74. Choe YM, Suh G-H, Kim JW. Association of a History of Sleep Disorder With Risk of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Dementia. *Psychiatry Investig* 2022;19(10):840–846.
75. Gabelle A, Gutierrez L-A, Jaussent I, et al. Excessive Sleepiness and Longer Nighttime in Bed Increase the Risk of Cognitive Decline in Frail Elderly Subjects: The MAPT-Sleep Study. *Front Aging Neurosci* 2017;9.
76. Richards KC, Roberson PK, Simpson K, et al. Periodic leg movements predict total sleep time in persons with cognitive impairment and sleep disturbance. *Sleep* 2008;31(2):224–30.

## ANEXO A – PRISMA 2020

Tabela 1 – Itens da lista de checagem PRISMA 2020

Seção e tópico	Item	Item da lista de checagem	Localização do item relatado
<b>Título</b>			
Título	1	Identifique a publicação como uma revisão sistemática.	
<b>Resumo</b>			
Resumo	2	Veja a lista de checagem PRISMA 2020 para Resumos.	
<b>Introdução</b>			
Justificativa	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita dos objetivos ou questões abordadas pela revisão.	
<b>Métodos</b>			
Critérios de elegibilidade	5	Especifique critérios de inclusão e exclusão da revisão e como os estudos foram agrupados nas sumarizações.	
Fontes de informação	6	Especifique todas as bases de dados, repositórios de registros, sites, organizações, listas de referências e outras fontes pesquisadas ou consultadas para identificar estudos. Especifique a data em que cada fonte foi pesquisada ou consultada pela última vez.	
Estratégia de busca	7	Apresente as estratégias de busca completas para todas as bases de dados, repositórios de registros e sites, incluindo filtros ou limites usados.	
Processo de seleção	8	Especifique os métodos usados para decidir se um estudo atendeu aos critérios de inclusão da revisão, incluindo quantos revisores selecionaram cada registro e publicação recuperados, se trabalharam de forma independente e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automação utilizadas no processo.	
Processo de coleta de dados	9	Especifique os métodos usados para coletar dados das publicações, incluindo quantos revisores coletaram dados de cada publicação, se eles trabalharam de forma independente, quaisquer processos para obter ou confirmar dados com os autores do estudo e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automação utilizadas no processo.	
Lista de dados		Liste e defina todos os desfechos cujos dados foram coletados.	
	10a	Especifique se foram coletados de cada estudo todos os resultados compatíveis com cada domínio de desfecho (ex.: para todas as medidas, ponto de tempo, análises), e se não, quais os métodos usados para decidir quais resultados coletar.	
	10b	Liste e defina todas as outras variáveis cujos dados foram coletados (ex.: características dos participantes e da intervenção, fontes de financiamento). Descreva pressupostos adotados para casos de informações faltantes ou pouco claras.	

Continua

Seção e tópico	Item	Item da lista de checagem	Localização do item relatado
Avaliação do risco de viés dos estudos	11	Especifique os métodos usados para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos, incluindo detalhes da(s) ferramenta(s) usada(s), quantos revisores avaliaram cada estudo e se trabalharam de forma independente e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automação usadas no processo.	
Medidas de efeito	12	Especifique para cada desfecho a(s) medida(s) de efeito (ex.: risco relativo, diferença de médias) usadas na sumarização ou apresentação dos resultados.	
Métodos de síntese	13a	Descreva os processos usados para decidir quais estudos foram elegíveis para cada síntese [ex.: tabulação das características da intervenção do estudo e comparação com os grupos planejados para cada sumarização (item 5)].	
	13b	Descreva métodos demandados para preparar os dados para apresentação ou síntese, como manejo de dados faltantes nas estatísticas de sumarização ou conversões de dados.	
	13c	Descreva métodos usados para tabular ou ilustrar visualmente os resultados de estudos individuais e sínteses.	
	13d	Descreva métodos usados para sumarizar os resultados e apresentar justificativa para a(s) escolha(s). Se uma meta-análise foi realizada, descreva o(s) modelo(s), método(s) para identificar a presença e extensão da heterogeneidade estatística e o(s) pacote(s) de <i>software</i> utilizado(s).	
	13e	Descreva métodos usados para explorar as possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados dos estudos (ex.: análise de subgrupo, metarregressão).	
	13f	Descreva análises de sensibilidade conduzidas para avaliar a robustez dos resultados sumarizados.	
Avaliação de vieses de publicação	14	Descreva métodos usados para avaliar o risco de viés devido a resultados faltantes em uma sumarização (decorrente de vieses de publicação).	
Avaliação da certeza	15	Descreva métodos usados para avaliar a certeza (ou confiança) no corpo de evidências de um desfecho.	
<b>Resultados</b>			
Seleção dos estudos	16a	Descreva os resultados do processo de busca e seleção, desde o número de registros identificados na busca até o número de estudos incluídos na revisão, idealmente por meio de um fluxograma.	
	16b	Cite estudos que parecem cumprir os critérios de inclusão, mas que foram excluídos e explique por que foram excluídos.	
Características dos estudos	17	Cite cada estudo incluído e apresente suas características.	
Risco de viés nos estudos	18	Apresente as avaliações do risco de viés de cada estudo incluído.	

Continua

Seção e tópico	Item	Item da lista de checagem	Localização do item relatado
Resultados de estudos individuais	19	Para todos os desfechos, apresente para cada estudo: (a) estatística sumária para cada grupo (quando apropriado) e (b) estimativa de efeito e sua precisão (ex.: intervalo de confiança/credibilidade), idealmente utilizando tabelas estruturadas ou gráficos.	
Resultados das sínteses	20a	Para cada síntese, resuma brevemente as características e o risco de viés entre os estudos contribuintes.	
	20b	Apresente os resultados de todas as sumarizações estatísticas realizadas. Se meta-análises foram feitas, apresente para cada uma a estimativa resumida e sua precisão (por exemplo, intervalo de confiança/credibilidade) e medidas de heterogeneidade estatística. Se estiver comparando grupos, descreva a direção do efeito.	
	20c	Apresente os resultados de todas as investigações das possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo.	
	20d	Apresente os resultados de todas as análises de sensibilidade conduzidas para avaliar a robustez dos resultados sumarizados.	
Vieses de publicação	21	Apresente avaliações de risco de viés devido a resultados faltantes (decorrentes de vieses de publicação) para cada sumarização avaliada.	
Certeza da evidência	22	Apresente avaliações da certeza (ou confiança) no corpo de evidências para cada desfecho avaliado.	
<b>Discussão</b>			
Discussão	23a	Forneça uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências.	
	23b	Discuta limitações das evidências incluídas na revisão.	
	23c	Discuta limitações dos processos empregados na revisão.	
	23d	Discuta as implicações dos resultados para a prática, política e pesquisas futuras.	
<b>Outras informações</b>			
Registro e protocolo	24a	Forneça informações de registro da revisão, incluindo o nome do repositório e o número de registro, ou declare que a revisão não foi registrada.	
	24b	Indique onde o protocolo de revisão pode ser acessado ou indique se o protocolo não foi preparado.	
	24c	Descreva e explique quaisquer alterações nas informações fornecidas no registro ou no protocolo.	
Apoio	25	Descreva as fontes de apoio financeiro ou não financeiro para a revisão e o papel dos financiadores ou patrocinadores na revisão.	

Continua

Seção e tópico	Item	Item da lista de checagem	Localização do item relatado
Conflito de interesses	26	Declare quaisquer conflitos de interesse dos autores da revisão.	
Disponibilidade de dados, código e outros materiais	27	Relate quais dos itens a seguir estão disponíveis publicamente e onde podem ser encontrados: modelos de formulários para coleta de dados; dados extraídos dos estudos incluídos; dados usados para todas as análises; comando analítico; outros materiais usados na revisão.	

## ANEXO B – Ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* para análise de risco de viés

### Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies

Note: A study can be given a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

#### Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) Truly representative (*one star*)
  - b) Somewhat representative (*one star*)
  - c) Selected group
  - d) No description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non-exposed cohort
  - a) Drawn from the same community as the exposed cohort (*one star*)
  - b) Drawn from a different source
  - c) No description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) Secure record (e.g., surgical record) (*one star*)
  - b) Structured interview (*one star*)
  - c) Written self report
  - d) No description
  - e) Other
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) Yes (*one star*)
  - b) No

#### Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders
  - a) The study controls for age, sex and marital status (*one star*)
  - b) Study controls for other factors (list) \_\_\_\_\_ (*one star*)
  - c) Cohorts are not comparable on the basis of the design or analysis controlled for confounders

#### Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) Independent blind assessment (*one star*)
  - b) Record linkage (*one star*)
  - c) Self report
  - d) No description
  - e) Other
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) Yes (*one star*)
  - b) No

Indicate the median duration of follow-up and a brief rationale for the assessment above: \_\_\_\_\_
- 3) Adequacy of follow-up of cohorts
  - a) Complete follow up- all subject accounted for (*one star*)
  - b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias- number lost less than or equal to 20% or description of those lost suggested no different from those followed. (*one star*)
  - c) Follow up rate less than 80% and no description of those lost
  - d) No statement

Thresholds for converting the Newcastle-Ottawa scales to AHRQ standards (good, fair, and poor):

**Good quality:** 3 or 4 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain

**Fair quality:** 2 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain

**Poor quality:** 0 or 1 star in selection domain OR 0 stars in comparability domain OR 0 or 1 stars in outcome/exposure domain

## ANEXO C – STROBE

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
<b>Methods</b>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

<b>Results</b>		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<b>Discussion</b>		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
<b>Other information</b>		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

\*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

## ANEXO D – Produção científica decorrente de TCC (Trabalho submetido e aprovado no *World Sleep Congress 2023*)

WS2023: 2125

### ASSOCIATION BETWEEN RESTLESS LEGS SYNDROME AND ALZHEIMER DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW

C. Ribeiro<sup>1</sup>, B. Cunha<sup>1</sup>, A. Silva<sup>2</sup>, M. Pereira<sup>1</sup>, A. Silva<sup>1</sup>, C. Salles<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bahiana School of Medicine and Public Health (EBMSP), International Center of Clinical Sleep Medicine and Research, Salvador, Brazil, <sup>2</sup>Bahiana School of Medicine and Public Health (EBMSP), Salvador, Brazil, <sup>3</sup>Bahiana School of Medicine and Public Health (EBMSP); Federal University of Bahia; Jorge Amado University Center, International Center of Clinical Sleep Medicine and Research, University Hospital Professor Edgar Santos, Salvador, Brazil

**Topic:** Restless Legs Syndrome (RLS)

**Secondary topic:** Neurological Disorders Affecting Sleep

**Text: Introduction:** An increase in the incidence of Alzheimer disease (AD) has been observed, and restless legs syndrome (RLS) may be an early sign of the risk of this dementia.

**Materials and Methods:** This systematic review was conducted using the following descriptors: "Restless legs syndrome" and "Alzheimer disease". Inclusion criteria: studies evaluating the association between Alzheimer disease and restless legs syndrome. Studies involving secondary causes of RLS, abstracts, systematic reviews and conference proceedings were excluded. The objective of this study is to investigate the association between restless legs syndrome and Alzheimer disease.

**Results:** By searching the databases, 725 articles were found. Of these, 03 studies met the inclusion criteria. The main results observed were: Kim et al. conducted a Korean cohort study involving individuals aged  $\geq 60$  years, covering 12 years up to 2013. RLS was defined using ICD-10 code: G25.8. For diagnostic accuracy, patients with RLS were defined as those diagnosed at least twice with this code ( $n = 5,940$ ); from these, the authors excluded those with a diagnosis of dementia before the first diagnosis of RLS ( $n = 586$ ). In addition, all-cause dementia was defined as AD (ICD-10: F00 or G30). The study showed that the risk of all-cause dementia was 1.74 times higher in the RLS group than in the control group. Furthermore, the presence of RLS was significantly associated with an increased risk of AD (HR 1.38, 95% CI 1.11-1.72). The Kaplan-Meier survival curve with Gray's test revealed that the RLS group had a higher incidence of all-cause dementia than the control group during the observation period. In the study by Guarnieri et al., RLS was clinically defined when patients responded positively to four questions representing the criteria for the clinical diagnosis of RLS according to the International RLS Study Group. The diagnosis of dementia was made according to the DSM-IV-TR criteria. A total of 431 patients participated in the study, of whom 204 (47.3%) had AD, an average age of 70 years, and 6.1% had RLS. Guarnieri et al. found no association between RLS and AD. Lin et al. conducted a retrospective study to investigate the association between sleep-related movement disorders (SRMD) and the risk of dementia using data from the Longitudinal Health Insurance Database (Taiwan National Health Research Institute). A total of 604 patients diagnosed with SRMD and 2,416 controls matched by gender and age for comparison were included in this cohort study. Lin et al. reported a 5.769 higher risk (95% CI=2.01-6.12) of developing AD in individuals with sleep-related movement disorders ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** This systematic review demonstrated that RLS is associated with an increased risk regarding the development of dementia. In this sense, further prospective studies investigating the actual association between these two conditions are essential. However, this study points out the need for preventive measures for AD in patients with RLS.

**Acknowledgements:** Study funded by the Bahiana School of Medicine and Public Health; Biologix; National Foundation for the Development of Private Higher Education; Research Support Foundation of the State of Bahia; and the National Council for Scientific and Technological Development.

**1. I confirm that the abstract and that all information is correct:** Yes

**2. I confirm that the abstract constitutes consent to publication:** Yes

**3. I confirm that I submit this abstract on behalf of all authors:** Yes

**I understand that the presenting author MUST register for the congress:** Yes

## APÊNDICE A – Formulário de coleta

## Coleta de dados - Revisão sistemática

Associação entre Doença de Alzheimer e Síndrome de Pernas Inquietas

cecilialcantararibeiro@gmail.com [Alternar conta](#) 

 Não compartilhado

\* Indica uma pergunta obrigatória

DOI

Sua resposta \_\_\_\_\_

Título do artigo

Sua resposta \_\_\_\_\_

Incluído? \*

Sim

Talvez

Não

### Artigos em dúvida

Por quê?

Sua resposta \_\_\_\_\_

## Artigos excluídos

Motivo da exclusão \*

- Estudo com portadores de causas secundárias de SPI
- Estudos não avaliaram a associação entre DA e SPI
- Resumos
- Revisões sistemáticas
- Anais de congresso
- Diretrizes
- Artigo duplicado

[Voltar](#)

[Enviar](#)

[Limpar formulário](#)

## APÊNDICE B – Planilha com as variáveis analisadas nos artigos

Variáveis analisadas nos artigos incluídos nesta revisão sistemática			
Variáveis / Artigos	Kim et al. (2023)	Guarnieri et al. (2014)	Lin et al. (2015)
Pais	Coreia do Sul	Itália	China
Ano de publicação	2023	2012	2015
Desenho do estudo	Longitudinal retrospectivo	Transversal	Longitudinal retrospectivo
Tamanho amostral	12.478	431	604
Gênero	M/F	M/F	M/F
Média de idade	73,4 ± 5,25	74,9 ± 8.1	57,11
Duração	4 anos	6 meses	13 anos
Presença de associação entre DA e SPI	Sim	Não	Sim
Incidência de DA	5,6 a cada 100, em pacientes com SPI	Não se aplica	2,24 a cada 1000/ano, em pacientes com DSRM
Prevalência de SPI em pacientes com DA	Não se aplica	6,4%	Não se aplica
Autores	K. Y. Kim, E. H. Kim, M. Lee, J. Há, I. Jung, E. Kim	B. Guarnieri, F. Adomi, M. Musicco, I. Appollonio, E. Bonanni, P. Caffara, C. Caltagirone, G. Cerroni, L. Concarì, F. I. I. Constantino, S. Ferrara, S. Fermi, R. Ferri, G. Gelosa, G. Lombardi, D. Mazzei, S. Mearelli, E. Morrone, L. Murri, F.M. Nobili, S. Passero, R. Perri, R. Rocchi, P. Sucapane, G. Tognoni, S. Zabberoni, S. Sorbi	C. C. Lin, C. Chou, Y. Fan, J. Yin, C. Chung, W. Chien, Y. Sung, C. Tsai, G. Lin, Y. Lin, J. Lee
Comorbidades	Esquizofrenia, transtornos de humor, transtorno de ansiedade, doença de Parkinson, anemia por carência de ferro, distúrbios do sono	Não relatado	Hipertensão, diabetes mellitus, cardiopatia isquêmica, dislipidemia, obesidade, fibrilação atrial, doença de Parkinson, acidente vascular encefálico e depressão