



AFYA CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPI

BACHARELADO EM MEDICINA

CARLOS HENRIQUE ROSAL MIRANDA
ELVES ROCKFELLER DA SILVA ALBUQUERQUE II

**ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS PARA O MANEJO DO DISTÚRBIO
COMPORTAMENTAL DO SONO REM EM PACIENTES COM DOENÇA DE
PARKINSON: uma revisão integrativa**

CARLOS HENRIQUE ROSAL MIRANDA
ELVES ROCKFELLER DA SILVA ALBUQUERQUE II

**ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS PARA O MANEJO DO DISTÚRBIO
COMPORTAMENTAL DO SONO REM EM PACIENTES COM DOENÇA DE
PARKINSON: uma revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Afa Centro Universitário – Uninovafapi, para
obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Ana Raquel Batista de
Carvalho

Formato: Artigo científico

FICHA CATALOGRÁFICA

M672e Miranda, Carlos Henrique Rosal.

Estratégias farmacológicas para o manejo do distúrbio comportamental do sono rem em pacientes com doença de Parkinson: uma revisão integrativa / Carlos Henrique Rosal Miranda; Elvies Rockefeller da Silva Albuquerque II. – Teresina: UNINOVAFAPI, 2026.

Orientador (a): Profª. Dra. Ana Raquel Batista de Carvalho. – UNINOVAFAPI, 2026.

31.p.; 23cm.

Trabalho de conclusão (Bacharelado em Medicina) – UNINOVAFAPI, Teresina, 2026.

1. Distúrbio comportamental do sono rem. 2. Doença de parkinson. 3. Terapêutica. I. Título. II. Miranda, Carlos Henrique Rosal. III. Albuquerque II, Elvies Rockefeller da Silva.

CDD 618.833

Catálogo na publicação
Francisco Renato Sampaio da Silva – CRB/1028

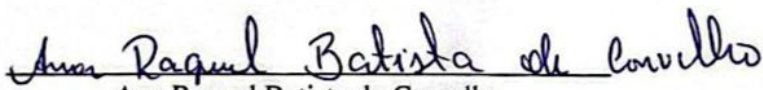
CARLOS HENRIQUE ROSAL MIRANDA
ELVES ROCKFELLER DA SILVA ALBUQUERQUE II

**ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS PARA O MANEJO DO DISTÚRBIO
COMPORTAMENTAL DO SONO REM EM PACIENTES COM DOENÇA DE
PARKINSON: uma revisão integrativa**

Trabalho Científico de Curso apresentado ao
curso de Bacharelado em Medicina do Afya
Centro Universitário UNINOVAFAPI como
requisito para obtenção do título de Médico(a).

Aprovação em: 29 / 05 / 2026

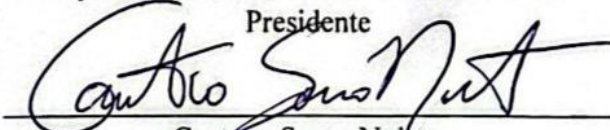
BANCA EXAMINADORA



Ana Raquel Batista de Carvalho

Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI

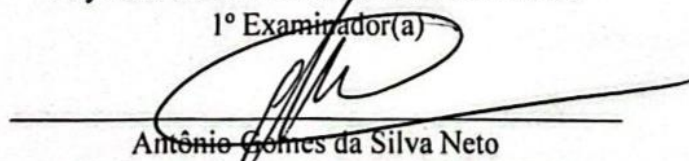
Presidente



Gustavo Sousa Noleto

Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI

1º Examinador(a)



Antônio Gomes da Silva Neto

Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI

2º Examinador(a)

TERESINA
2026

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, primeiramente, a Deus, por nos conceder força, sabedoria e perseverança ao longo desta caminhada acadêmica. Agradecemos também aos nossos familiares, amigos e professores, em especial à nossa orientadora Ana Raquel, pelo auxílio, disponibilidade e apoio durante toda esta trajetória. Estendemos nossa gratidão a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho e para a nossa formação pessoal e profissional.

Carlos Henrique manifesta sua gratidão especialmente aos seus pais Rosaura e Clayton, aos seus irmãos João Pedro e Luís Felipe, e a sua namorada Cássia pelo apoio incondicional, incentivo e compreensão durante todos os momentos desta trajetória. Agradeço a eles e aos seus amigos, por tornarem uma trajetória acadêmica tão intensa e desafiadora, mais leve e significativa, estando presentes nos momentos de dificuldade e oferecendo constante apoio, incentivo e motivação ao longo dessa caminhada. A presença e o carinho de vocês foram essenciais para que esse sonho se tornasse realidade.

Elves Rockfeller expressa sua gratidão, especialmente, aos seus pais, Lucilene e Elves, à sua irmã Stella e à sua avó Maria de Fátima, pelo apoio incondicional, incentivo e compreensão durante toda esta trajetória. Agradece também aos seus amigos, que tornaram essa caminhada acadêmica, marcada por desafios e aprendizados, mais leve e significativa. A presença, o carinho e a motivação de cada um foram essenciais nos momentos de dificuldade e nas conquistas alcançadas, contribuindo para que este sonho se tornasse realidade.

RESUMO

Introdução: O Distúrbio Comportamental do Sono REM é uma parassonia caracterizada pela perda da atonia muscular fisiológica durante o sono REM, resultando em comportamentos motores relacionados aos sonhos e vocalizações. Na Doença de Parkinson, pode preceder sintomas motores, comprometer a qualidade do sono e representar marcador clínico relevante das sinucleinopatias. **Objetivo:** Analisar de acordo com a literatura científica, as intervenções farmacológicas utilizadas no manejo do Distúrbio Comportamental do Sono REM em pacientes com Doença de Parkinson. **Métodos:** Foi conduzida revisão integrativa da literatura, conforme Whittemore e Knafl. A busca foi realizada nas bases MEDLINE via PubMed, LILACS via BVS, Web of Science e Scopus, utilizando descritores controlados e palavras-chave relacionados à Doença de Parkinson, ao Distúrbio Comportamental do Sono REM e ao manejo terapêutico. A seleção seguiu as recomendações do PRISMA. Foram incluídos estudos originais, com texto completo, em português ou inglês. **Resultados:** Foram identificados 2.476 registros, removidas 1.161 duplicatas e incluídos 12 estudos na amostra final. As evidências demonstraram resultados heterogêneos. Melatonina e clonazepam permanecem como opções frequentemente utilizadas, embora estudos controlados não tenham demonstrado superioridade consistente em relação ao placebo. Estratégias alternativas, como rivastigmina, rotigotina, canabidiol, probióticos, oxibato de sódio, 5-hidroxitriptofano e nelotanserina, apresentaram achados variáveis. **Conclusão:** O manejo deve ser individualizado, considerando resposta clínica, segurança e desfechos subjetivos e objetivos. São necessários ensaios clínicos mais robustos e padronizados para orientar a prática clínica.

Palavras-chave: Distúrbio Comportamental do Sono REM, Doença de Parkinson, Terapêutica

ABSTRACT

Introduction: REM Sleep Behavior Disorder is a parasomnia characterized by the loss of physiological muscle atonia during REM sleep, resulting in dream-enactment motor behaviors and vocalizations. In Parkinson's disease, it may precede motor symptoms, impair sleep quality, and represent a relevant clinical marker of synucleinopathies. **Objective:** To analyze, according to the scientific literature, the pharmacological interventions used in the management of REM Sleep Behavior Disorder in patients with Parkinson's disease. **Methods:** An integrative literature review was conducted according to Whittemore and Knafl. The search was performed in MEDLINE via PubMed, LILACS via BVS, Web of Science, and Scopus, using controlled descriptors and keywords related to Parkinson's disease, REM Sleep Behavior Disorder, and therapeutic management. The selection process followed the PRISMA recommendations. Original studies with full text available in Portuguese or English were included.

Results: A total of 2,476 records were identified, 1,161 duplicates were removed, and 12 studies were included in the final sample. The evidence showed heterogeneous results. Melatonin and clonazepam remain frequently used options, although controlled studies have not demonstrated consistent superiority over placebo. Alternative strategies, such as rivastigmine, rotigotine, cannabidiol, probiotics, sodium oxybate, 5-hydroxytryptophan, and nelotanserin, showed variable findings. **Conclusion:** Management should be individualized, considering clinical response, safety, and both subjective and objective outcomes. More robust and standardized clinical trials are needed to guide clinical practice.

Keywords: REM Sleep Behavior Disorder; Parkinson's Disease; Therapeutics

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 MÉTODO	11
2.1 Tipo de estudo	11
2.2 Questão de pesquisa	11
2.3 Critérios de elegibilidade	11
2.4 Fontes de informação e estratégias de busca	12
2.5 Coleta de dados	12
2.6 Extração e análise dos dados	14
3 RESULTADOS	15
3.1 Seleção e característica do estudo	15
3.2 Desfecho das estratégias terapêuticas	16
4 DISCUSSÃO	22
4.1 Eficácia das terapias de primeira linha	22
4.2 Terapias emergentes e alternativas	23
4.3 Desfechos subjetivos versus objetivos	25
4.4 Heterogeneidade metodológica dos estudos	25
5 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

O sono constitui um processo biológico fundamental para a manutenção da homeostase do organismo, desempenhando papel essencial na regulação metabólica, consolidação da memória, recuperação tecidual, equilíbrio emocional e funcionamento cognitivo. Alterações na arquitetura, duração ou continuidade do sono podem desencadear diferentes distúrbios do sono, os quais apresentam elevada prevalência na população geral e importante impacto sobre a qualidade de vida, funcionalidade e saúde mental dos indivíduos. Entre essas condições, destacam-se as parassonias, caracterizadas por comportamentos, experiências ou eventos fisiológicos anormais que ocorrem durante o sono ou nas transições entre sono e vigília.¹

Dentre as parassonias, o Distúrbio Comportamental do Sono REM (DCSREM), também denominado REM *Sleep Behavior Disorder* (RBD), representa uma das condições mais relevantes na prática neurológica contemporânea. O transtorno é caracterizado pela perda da atonia muscular fisiológica típica da fase REM do sono, permitindo que o indivíduo execute movimentos relacionados ao conteúdo onírico, frequentemente acompanhados de vocalizações, gesticulações e comportamentos motores complexos. As manifestações clínicas podem variar desde movimentos discretos até episódios vigorosos, potencialmente traumáticos para o paciente e para o parceiro de cama, comprometendo significativamente a qualidade do sono e a segurança durante o repouso noturno.²

Nos últimos anos, o DCSREM passou a receber grande atenção científica devido à sua forte associação com as sinucleinopatias, especialmente a Doença de Parkinson (DP). Evidências recentes demonstram que o transtorno pode anteceder em vários anos o surgimento dos sintomas motores clássicos da DP, sendo atualmente considerado um dos mais importantes marcadores prodrômicos de neurodegeneração associada à deposição de alfa-sinucleína. A fisiopatologia envolve degeneração progressiva de estruturas do tronco encefálico responsáveis pela indução da atonia muscular durante o sono REM, permitindo a expressão motora dos sonhos. Além disso, estudos sugerem que pacientes com DP associada ao DCSREM apresentam fenótipo clínico mais agressivo, com maior comprometimento cognitivo, pior qualidade de vida e progressão mais acelerada da doença.³⁻⁵

A prevalência do DCSREM em pacientes com DP tem sido amplamente investigada, sendo observadas taxas significativamente superiores às da população geral. Estudos com videopolissonografia demonstram elevada especificidade do transtorno para as sinucleinopatias, reforçando sua relevância diagnóstica e prognóstica. Além do impacto sobre o sono, o DCSREM está associado ao aumento do risco de lesões traumáticas, prejuízo

funcional, sonolência diurna, alterações cognitivas e maior carga para cuidadores e familiares, configurando importante problema clínico e assistencial.⁶

Diante desse cenário, diferentes estratégias terapêuticas têm sido empregadas para o manejo do DCSREM em pacientes com DP, incluindo intervenções farmacológicas e medidas não farmacológicas voltadas à redução do risco de acidentes e à melhora da qualidade do sono. Entre os tratamentos farmacológicos, destacam-se a melatonina e o clonazepam, frequentemente recomendados como terapias de primeira linha em diretrizes clínicas internacionais. Entretanto, apesar de seu amplo uso na prática clínica, estudos recentes demonstram resultados heterogêneos quanto à eficácia dessas intervenções, especialmente quando avaliadas por métodos objetivos, como a videopolissonografia.⁷⁻⁹ Além disso, terapias emergentes, como rivastigmina, rotigotina, canabidiol, probióticos e outros moduladores neuroquímicos, vêm sendo investigadas, porém ainda apresentam evidências limitadas e inconsistentes.⁷⁻⁹

Observa-se, portanto, importante lacuna científica relacionada à efetividade, segurança e aplicabilidade clínica das estratégias terapêuticas disponíveis para o manejo do DCSREM em pacientes com DP. A heterogeneidade metodológica dos estudos, a variabilidade dos desfechos clínicos avaliados, a discrepância entre medidas subjetivas e objetivas dificultam a consolidação de recomendações terapêuticas robustas. Nesse contexto, torna-se necessária a realização de sínteses críticas da literatura que permitam compreender de forma mais ampla as evidências disponíveis e suas implicações para a prática clínica.

Diante desse cenário, torna-se necessária uma análise crítica e sistematizada das evidências científicas disponíveis acerca do manejo do distúrbio comportamental do sono REM em pacientes com DP. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar de acordo com a literatura científica as intervenções farmacológicas utilizadas no manejo do Distúrbio Comportamental do Sono REM em pacientes com Doença de Parkinson.

2 MÉTODO

2.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, que seguiu os passos operacionais propostos por Whitemore e Knafl (2005), que incluem: elaboração da questão de pesquisa; definição das bases de dados e dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos; extração das informações relevantes dos estudos selecionados; avaliação da qualidade metodológica; interpretação dos resultados; e apresentação da síntese do conhecimento.⁸

2.2 Questão de pesquisa

A formulação da questão de pesquisa foi delimitada a partir do acrônimo PICO, sendo P = População (Pacientes com doença de Parkinson), I = Fenômeno de interesse (Estratégias terapêuticas para o manejo do distúrbio comportamental do sono REM), Co = Contexto (Contexto clínico ou assistencial voltado ao cuidado de pacientes com DP): Quais estratégias terapêuticas têm sido empregadas para o manejo do distúrbio comportamental do sono REM em pacientes com doença de Parkinson?

2.3 Critérios de elegibilidade

A revisão integrativa foi composta por estudos que atenderam a critérios específicos de inclusão, sendo eles: artigos originais relacionados às estratégias terapêuticas para o manejo do distúrbio comportamental do sono REM em pacientes com DP, com texto completo disponível para consulta online e publicados nos idiomas português, espanhol e/ou inglês. Após essa triagem inicial, foi realizada a leitura integral de cada artigo com o objetivo de selecionar apenas aqueles que efetivamente respondessem à questão central dessa revisão.

Foram excluídos os trabalhos que não configuram pesquisas originais, tais como revisões de literatura, artigos de opinião, reflexões teóricas, dissertações, capítulos de livros, editoriais, cartas ao editor, estudos de opinião e resumos publicados em anais de congressos. Também foram desconsiderados estudos com metodologia inadequada, ausência de critérios diagnósticos claramente definidos para DCSREM ou DP, ou que não apresentassem dados relacionados aos desfechos terapêuticos avaliados, como resposta clínica, redução da frequência dos episódios, melhora do sono, segurança ou eventos adversos

2.4 Fontes de informação e estratégias de busca

Foram selecionadas as seguintes bases de dados eletrônicas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PubMed, *Web of Science*, Scopus, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Foram utilizados descritores e palavras-chave relacionados aos termos e foram aplicados de acordo com as particularidades de cada base de dados, sendo obtidos por meio de consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH).

Durante o processo de busca, os descritores foram cruzados entre si utilizando os operadores booleanos "OR" e "AND". Eles foram inseridos em inglês, uma vez que todos os periódicos indexados nas bases de dados utilizam esse idioma em seus descritores. A exceção foi a BVS, na qual os descritores foram aplicados em inglês, espanhol e português. As palavras-chave foram selecionadas a partir das sugestões dos vocabulários controlados e de leitura prévia minuciosa acerca da temática (Quadro 1).

Quadro 1. Estratégia de busca nas bases de dados. Teresina, PI, Brasil, 2025.

Base de Dados	Estratégia de Busca
MEDLINE, via PubMed	((("Parkinson Disease"[Mesh]) OR ("Parkinson's disease"[tiab]) OR (parkinson*[tiab])) AND (("Sleep Disorders, REM"[Mesh]) OR ("REM sleep behavior disorder"[tiab]) OR (RBD[tiab]) OR ("REM behavior disorder"[tiab])) AND (("Therapeutics"[Mesh]) OR ("Drug Therapy"[Mesh]) OR ("Pharmacological Treatment"[tiab]) OR ("Treatment Outcome"[Mesh]) OR (therapy[tiab]) OR (management[tiab]))
LILACS, via BVS	(MH:"Doença de Parkinson" OR "Enfermidade de Parkinson" OR "Mal de Parkinson" OR "Parkinson Disease") AND (mh:"Distúrbios do Sono REM" OR "Distúrbio Comportamental do Sono REM" OR "Transtorno do Comportamento do Sono REM" OR "REM Sleep Behavior Disorder" OR "RBD") AND (MH:"Terapêutica" OR "Tratamento" OR "Terapia farmacológica" OR "Tratamento medicamentoso" OR "Manejo clínico" OR "Cuidado ao paciente")
Web of Science	TS = (("Parkinson Disease" OR "Parkinson's disease" OR parkinson*) AND ("REM Sleep Behavior Disorder" OR "Sleep Disorders, REM" OR "RBD") AND ("Therapeutic Strategies" OR "Therapy" OR "Treatment" OR "Pharmacological Treatment" OR "Clinical Management"))
Scopus	TITLE-ABS-KEY (("Parkinson disease" OR "Parkinson's disease" OR parkinson*) AND ("REM sleep behavior disorder" OR "REM sleep behavior disorders" OR "REM sleep behavior disorder" OR RBD) AND ("treatment" OR "therapy" OR "therapeutics" OR "management" OR "pharmacological treatment" OR "drug therapy"))

2.5 Coleta de dados

A busca foi realizada por dois pesquisadores de forma independente, que padronizaram a sequência de utilização dos descritores e dos cruzamentos em cada base de dados e, em seguida, compararam os resultados obtidos. Eventuais divergências foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, com a mediação de um terceiro revisor.

A seleção dos estudos seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁹, com o objetivo de assegurar a transparência e a reprodutibilidade do processo de revisão. O PRISMA fornece um checklist composto por 27 itens e um diagrama de fluxo que orientam as etapas essenciais da revisão, garantindo clareza e rigor metodológico.⁹

Os estudos identificados foram importados para o software de gerenciamento de referências Rayyan, utilizado para organizar os registros e eliminar possíveis duplicatas. Após a remoção dessas duplicatas, foi realizada a triagem dos estudos primários conforme a questão norteadora e os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos.

A extração dos dados dos estudos incluídos foi conduzida por meio de um instrumento previamente elaborado e validado pelos pesquisadores, desenvolvido especificamente para esta revisão. Esse formulário contemplou informações consideradas essenciais para a análise e síntese dos resultados, incluindo as principais características metodológicas e clínicas de cada investigação.

Os estudos incluídos foram ainda classificados quanto ao nível de evidência, de acordo com a hierarquia baseada no delineamento metodológico. O nível 1b corresponde a ensaios clínicos randomizados individuais, considerados de alta qualidade metodológica e maior confiabilidade para inferência causal. O nível 2b refere-se a estudos de coorte ou ensaios clínicos de menor qualidade, com maior risco de vieses quando comparados aos randomizados. Já o nível 4 engloba séries de casos e estudos descritivos, que, embora relevantes para a geração de hipóteses, apresentam menor poder de evidência científica. Essa categorização permite compreender o grau de robustez dos achados analisados, favorecendo uma interpretação crítica dos resultados e das recomendações terapêuticas propostas.

Entre os dados coletados, foram registradas informações referentes aos autores, ano de publicação, delineamento metodológico e período de coleta de dados. Também foram extraídas as características da população estudada, abrangendo os critérios de inclusão dos participantes, o tamanho amostral e o perfil clínico dos indivíduos com Doença de Parkinson associada ao Distúrbio Comportamental do Sono REM (RBD).

Foram igualmente descritas as estratégias terapêuticas empregadas, incluindo as abordagens farmacológicas. Essas informações permitiram comparar os resultados clínicos, a

eficácia e os efeitos adversos dos diferentes tratamentos medicamentosos avaliados nos estudos selecionados.

2.6 Extração e análise dos dados

Primeiramente, os dados dos estudos selecionados foram extraídos e organizados em planilhas eletrônicas, e posteriormente foi realizada a análise qualitativa desses dados, com foco na identificação de padrões, eficácia terapêutica e variabilidade entre as intervenções analisadas. A análise buscou comparar a efetividade, segurança e impacto clínico das diferentes estratégias terapêuticas empregadas no manejo do RBD em pacientes com DP, bem como identificar fatores que possam influenciar a resposta ao tratamento ou contribuir para o aprimoramento das abordagens terapêuticas.

Os resultados foram agrupados de forma temática, sendo realizada uma síntese descritiva dos dados por meio de quadros ou tabelas comparativas, de modo a facilitar a visualização das informações e a interpretação dos achados. Foram discutidas semelhanças e divergências entre os estudos, considerando as possíveis influências metodológicas. Por fim, a análise crítica permitiu identificar tendências, lacunas na literatura e implicações clínicas, servindo como base para as conclusões da revisão integrativa.

3 RESULTADOS

3.1 Seleção e característica do estudo

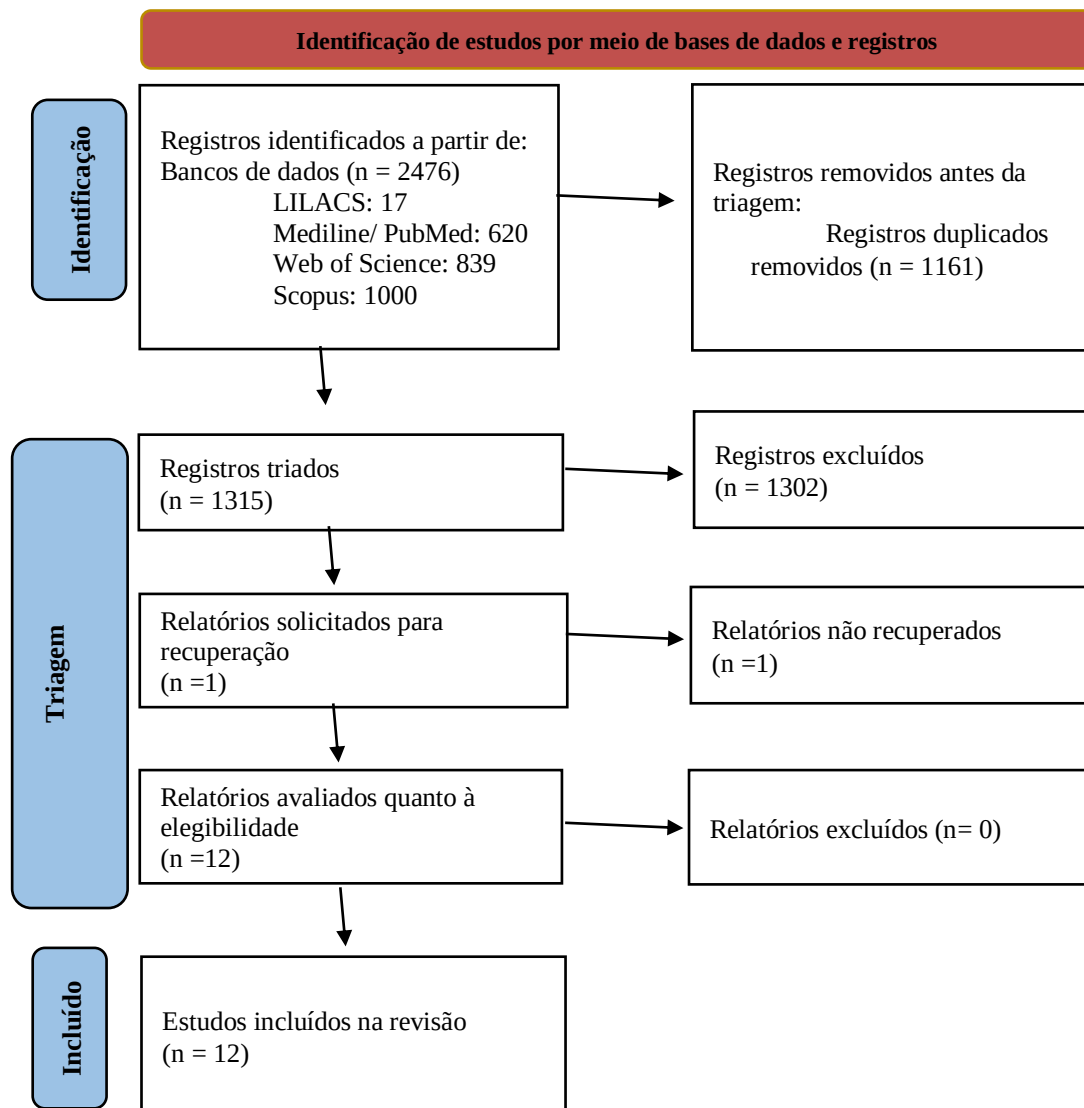
A busca nas bases de dados LILACS, Scopus, Medline/PubMed e *Web of Science* resultou em um total de 2476 registros, distribuídos entre LILACS (n = 17), Scopus (n = 1000), PubMed (n = 620) e *Web of Science* (n = 839). O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos está apresentado na Figura 1.

Inicialmente, foram excluídos 1161 registros por duplicidade, sobrando 1315 para triagem, dos artigos triados, 1302 estudos foram excluídos após leitura de título e resumo, sendo os principais: não atendimento à temática proposta (n = 1178), estudos de revisão (n = 124). Dessa forma, 13 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra, desses, 1 relatório foi solicitado para recuperação, porém não foi recuperado. Por fim, 12 artigos foram incluídos na amostra final da revisão.

Foram incluídos na análise final 12 estudos publicados entre os anos de 2012 e 2025, contemplando diferentes delineamentos metodológicos e níveis de evidência. Observou-se predominância de ensaios clínicos randomizados, majoritariamente duplo-cegos e controlados por placebo, além de estudos observacionais, estudos prospectivos *open-label*, séries de casos e relato de caso.

As amostras apresentaram variação considerável, com tamanhos entre 1 e 60 pacientes, refletindo a heterogeneidade dos desenhos dos estudos e das populações avaliadas. Em relação ao nível de evidência, a maioria dos estudos concentrou-se nos níveis 1b e 2b, indicando evidências moderadas a altas, embora também tenham sido identificados estudos com menor nível de evidência, como séries de casos (nível 4) e relato de caso (nível 5).

Figura 1 - Fluxograma para revisões integrativas que incluíram buscas apenas em bases de dados e registros de acordo com o PRISMA 2020.



Fonte: Elaborado pelos autores, com base no PRISMA 2020.

3.2 Desfecho das estratégias terapêuticas

Quanto aos principais resultados evidenciados no quadro 2, os achados foram heterogêneos entre os estudos incluídos. Predominaram os ensaios clínicos, totalizando 8 estudos, sendo cinco ensaios clínicos randomizados duplo-cegos controlados por placebo, um ensaio clínico randomizado, um ensaio clínico randomizado crossover e um ensaio clínico piloto duplo-cego crossover. Os demais estudos corresponderam a um estudo prospectivo open-label, um estudo observacional, uma série de casos e um relato de caso. Parte dos ensaios clínicos demonstrou redução significativa dos episódios de DCSREM e melhora de parâmetros do sono, além de ganhos motores em alguns casos. No entanto, diversos estudos randomizados não evidenciaram

diferença estatisticamente significativa em comparação ao placebo, embora alguns tenham apontado melhora subjetiva da qualidade do sono ou benefícios transitórios.

Quadro 2. Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre estratégias terapêuticas para o manejo do DCSREM em pacientes com Doença de Parkinson.

AUTOR	REVISTA	DESENHO DE ESTUDO	AMOSTRA	COMPARADOR	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
Di Giacopo <i>et al.</i> , 2012	<i>Movement Disorders</i>	Ensaio clínico piloto duplo-cego crossover	12 pacientes	Placebo	2b
Almeida <i>et al.</i> , 2021	<i>Movement Disorders</i>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo	33 pacientes	Placebo	1b
Shin <i>et al.</i> , 2019	<i>Journal of Neurological Sciences</i>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo	40 pacientes	Placebo	1b
Du <i>et al.</i> , 2025	<i>CNS Neuroscience & Therapeutics</i>	Ensaio clínico randomizado	50 pacientes	Grupo controle	2b
Wang <i>et al.</i> , 2016	<i>Journal of Clinical Sleep Medicine</i>	Estudo prospectivo open-label	11 pacientes	Grupo controle	2b
Lyashenko <i>et al.</i> , 2015	<i>Zhurnal Nevrologii</i>	Estudo observacional	60 pacientes	Grupo controle	2b
Gilat <i>et al.</i> , 2019	<i>Movement Disorders</i>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo	30 pacientes	Placebo	1b
Stefani <i>et al.</i> , 2021	<i>Sleep Medicine</i>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo	34 pacientes	Placebo	1b
Chagas <i>et al.</i> , 2014	<i>Journal Clinical Pharm</i>	Série de casos	4 pacientes	Não se aplica	4

During <i>et al.</i> , 2023	<i>Sleep</i>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo	24 pacientes	Placebo	1b
Meloni <i>et al.</i> , 2021	<i>Sleep and Breathing</i>	Ensaio clínico randomizado crossover	18 pacientes	Placebo	1b
Kunz <i>et al.</i> , 2018	<i>Neuropsychobiology</i>	Relato de caso	1 paciente	Não se aplica	5

O quadro 3, apresenta a síntese dos desfechos clínicos avaliados nos estudos incluídos, seguindo a ordem dos artigos o quadro anterior e destacando a diversidade de métodos utilizados para mensuração da eficácia terapêutica no manejo do DCSREM em pacientes com DP. Observa-se que os estudos empregaram tanto medidas subjetivas, como relatos de pacientes e cuidadores, escalas clínicas (RBDQ-HK, CGI), quanto medidas objetivas, especialmente a videopolissonografia.

De forma geral, os resultados demonstraram heterogeneidade importante, com intervenções apresentando desde redução significativa dos episódios até ausência de diferença em comparação ao placebo. Destaca-se ainda a recorrente discrepância entre melhora subjetiva e ausência de alterações em parâmetros objetivos, o que reforça a complexidade na avaliação do DCSREM e evidencia limitações metodológicas relevantes na literatura atual.

Quadro 3. Síntese dos desfechos clínicos avaliados e interpretação dos efeitos terapêuticos.

Intervenção	Desfechos avaliados	Resultado sobre DCSREM	Resultado sobre sono/motor
Rivastigmina	Diário do parceiro, frequência de episódios	Redução significativa dos episódios	Sem mudança objetiva consistente na PSG
Canabidiol	Frequência de noites com DCSREM, CGI	Sem redução em ensaio clínico	Melhora transitória da satisfação do sono
Clonazepam	CGI-I, RBDQ-HK, avaliação clínica	Sem diferença significativa vs placebo	Melhora em ambos os grupos

Probióticos	RBDQ-HK, UPDRS, microbiota, metabólica	Redução significativa do RBDQ-HK	Melhora dos sintomas motores
Rotigotina	RBDQ-HK, entrevistas, vPSG	Melhora subjetiva dos sintomas	Melhora do sono e parkinsonismo; sem mudança objetiva no RBD
Melatonina 3–6 mg	Sintomas clínicos, PSG em parte da amostra	Melhora relatada em 84%	Redução de sonolência, ansiedade e depressão
Melatonina prolonga 4 mg	Diário semanal, eventos/semana	Sem redução vs placebo	Efeitos adversos leves
Nelotanserina	Videopolissonografia, movimentos/vocalizações	Sem diferença vs placebo	Não demonstrou efeito objetivo
Canabidiol série de casos	Relato clínico de episódios	Redução rápida dos eventos	Sem efeitos adversos relatados
Oxibato de sódio	Diário, gravidade, vPSG	Redução intragrupo, sem diferença significativa vs placebo	Sinal de benefício, mas resposta inconsistente
5-HTP	PSG, CGI, autorrelato, UPDRS	Sem redução robusta dos episódios	Aumento do sono REM e melhora funcional
Melatonina 2 mg	PSG, relato clínico, DaTSCAN	Remissão clínica no caso descrito	Normalização do sono REM com atonia

O Quadro 4, sistematiza os principais mecanismos de ação das intervenções terapêuticas investigadas e sua relação com os desfechos clínicos observados. Verifica-se que os tratamentos avaliados atuam em diferentes vias fisiopatológicas envolvidas no DCSREM, incluindo modulação GABAérgica, dopaminérgica, serotoninérgica, colinérgica e do eixo intestino-cérebro.

Apesar dessa diversidade de alvos terapêuticos, os resultados clínicos permanecem inconsistentes, sugerindo que o DCSREM apresenta uma fisiopatologia multifatorial que não é completamente abordada por intervenções isoladas. Nesse contexto, observa-se que terapias com ação mais ampla sobre a regulação do sono tendem a promover melhora subjetiva, enquanto abordagens direcionadas a mecanismos específicos, como a via colinérgica.

Quadro 4. Mecanismo de ação das intervenções terapêuticas e relação com os desfechos clínicos no DCSREM em pacientes com Doença de Parkinson

Intervenção	Mecanismo de ação	Posologia	Efeito observado no DCSREM	Interpretação
Melatonina de liberação prolongada	Regulação do ritmo circadiano e sono REM	4 mg/noite por 8 semanas	Resultados inconsistentes	Atua no sono, não diretamente no controle motor do REM
Clonazepam	Potencialização GABAérgica	0,5 mg/noite ao deitar por 4 semanas	Sem superioridade vs placebo	Reduz atividade motora, mas efeito pode ser inespecífico
Rivastigmina	Inibição da acetilcolinesterase	Adesivo transdérmico de 4,6 mg/24h por 3 semanas	Redução de episódios	Atua diretamente nos circuitos do REM
Rotigotina	Agonista dopaminérgico	Dose média diária ao final: 12,36	Melhora subjetiva	Atua mais nos sintomas motores gerais
Canabidiol	Modulação endocanabinoide	75 a 300 mg/dia	Sem efeito robusto	Impacto indireto (sono/percepção)
5-HTP	Precursor de serotonina/melatonina	50 mg/dia	Sem redução de episódios	Atua na arquitetura do sono
Oxibato de sódio	Agonista GABA-B	6,55 g/noite	Redução intragrupo	Pode melhorar estabilidade do sono
Nelotanserina	Antagonista 5-HT _{2A}	80 mg/dia	Sem efeito	Mecanismo não suficiente isoladamente
Probióticos	Modulação eixo intestino-cérebro	2 cápsulas de <i>Bacillus licheniformis</i> 3 vezes ao dia + 4 cápsulas de BIFICO 2 vezes ao dia, por 12 semanas	Redução significativa	Nova via terapêutica promissora

Canabidiol	Modulação endocanabinoide	75 mg/dia em três pacientes e 300 mg/dia em um paciente por 6 semanas	Sem efeito robusto	Impacto indireto (sono/percepção)
Melatonina de liberação lenta	Regulação do ritmo circadiano e sono REM	2 mg/dia, 30 minutos antes do horário de dormir	Remissão clínica no caso descrito	Normalização do sono REM com atonia
Melatonina	Regulação do ritmo circadiano e sono REM	3 – 6 mg/dia por 4 semanas	Melhora relatada em 84%	Melhora da sonolência, depressão e ansiedade

4 DISCUSSÃO

4.1 Eficácia das terapias de primeira linha

A discussão dos estudos incluídos evidência que, embora clonazepam e melatonina permaneçam como estratégias frequentemente mobilizadas no manejo do distúrbio comportamental do sono REM (DCSREM) na doença de Parkinson (DP), os trabalhos anexados não sustentam uma superioridade terapêutica uniforme quando submetidos a desenho controlado, sobretudo nos ensaios randomizados. No estudo placebo-controlado com clonazepam 0,5 mg/noite por quatro semanas, houve tendência de melhora clínica tanto no grupo ativo quanto no placebo, sem diferença significativa no desfecho primário (CGI-I) nem nos desfechos secundários relacionados ao sono, cognição e sintomas motores.¹⁰

De modo semelhante, o ensaio randomizado com melatonina de liberação prolongada 4 mg por oito semanas não demonstrou redução dos eventos de DCSREM em comparação ao placebo, com médias praticamente superponíveis no desfecho principal (3,4 versus 3,6 eventos/semana)¹¹. Esses achados, quando analisados em conjunto, relativizam a percepção de eficácia universal dessas terapias e sugerem que a sua posição no manejo clínico deve ser interpretada com cautela, especialmente quando a decisão terapêutica depende de benefício sintomático mensurável.^{10,11}

Ressalta-se, todavia, que os próprios estudos controlados apontam limitações metodológicas, como a amostra pequena, avaliação por apenas desfechos subjetivos, tempo limitado que podem ter contribuído para os resultados negativos. No ensaio com clonazepam, os autores destacam possível efeito placebo inflado, uso de dose fixa relativamente baixa (0,5 mg) e emprego de desfechos clínicos pouco sensíveis, baseados em relato do cuidador.¹⁰

De forma análoga, o estudo com melatonina de liberação prolongada utilizou diário semanal como desfecho primário e amostra modesta, além de ter sido concebido com tamanho amostral definido por restrição orçamentária, o que enfraquece o poder para detectar diferenças pequenas, porém clinicamente relevantes.¹¹

Assim, a ausência de superioridade estatística não equivale, necessariamente, à demonstração definitiva de ineficácia, mas indica que a evidência disponível, na forma como foi produzida nesses artigos, permanece insuficiente para sustentar recomendação forte dessas intervenções em todos os pacientes com DP e DCSREM.^{10,11}

Em contrapartida, os estudos não controlados ou de menor porte tendem a mostrar resultados mais favoráveis, especialmente com melatonina em formulações e desenhos distintos. Em um estudo aberto observacional com 60 pacientes com DP e DCSREM, o uso de

melatonina 3–6 mg por quatro semanas foi associado a redução dos sintomas em 84% dos participantes, além de melhora de sonolência diurna, ansiedade e depressão.¹²

Adicionalmente, um relato de caso com melatonina de liberação lenta 2 mg/dia descreveu o desaparecimento clínico do DCSREM após seis meses e normalização polissonográfica subsequente, embora se trate de evidência individual e, portanto, não generalizável.¹³

A comparação entre esses achados e o ensaio randomizado negativo com melatonina de 4 mg sugere importante heterogeneidade entre formulação, dose, duração do tratamento e desenho metodológico, impedindo conclusão linear sobre a real magnitude do benefício da melatonina na DCSREM em pacientes com DP.^{11,12,13}

4.2 Terapias emergentes e alternativas

No que se refere às terapias alternativas, a rivastigmina se destacou como opção promissora em casos refratários. No ensaio piloto duplo-cego cruzado, com adesivo de 4,6 mg/24h em pacientes com DP e DCSREM refratário a melatonina e clonazepam, houve redução significativa da frequência média de episódios sob rivastigmina em comparação ao placebo, com melhor resposta entre os casos mais graves e boa tolerabilidade global.¹⁴ Entretanto, um subconjunto reavaliado com polissonografia não apresentou modificação do sono REM sem atonia (RSWA), da duração do sono REM ou do número de ciclos REM, indicando dissociação entre melhora clínica e marcadores neurofisiológicos.¹⁴

Do ponto de vista clínico, este achado é relevante porque sugere que, em pacientes com DP refratários ao tratamento convencional, a rivastigmina pode ser útil para reduzir eventos comportamentais noturnos mesmo sem reversão objetiva do substrato polissonográfico do transtorno.¹⁴

A rotigotina também mostrou perfil potencialmente favorável, mas com padrão de resposta parcial. No estudo prospectivo aberto com 11 pacientes, houve melhora do parkinsonismo, da qualidade subjetiva do sono e da pontuação total do RBDQ-HK, sobretudo na frequência e gravidade dos comportamentos motores anormais; adicionalmente, observaram-se aumento do tempo total de sono e redução do índice de movimentos periódicos dos membros.¹⁵

Todavia, não foram verificadas mudanças significativas nas medidas específicas de DCSREM à videopolissonografia, e os autores interpretam essa discrepância como possível reflexo da variabilidade noturna do transtorno e da limitação de registrar apenas uma noite de exame.¹⁵ Dessa forma, a rotigotina parece mais plausivelmente atuar sobre componentes

subjetivos do sono e sobre sintomas noturnos associados do que demonstrar efeito inequívoco sobre os parâmetros objetivos do DCSREM.¹⁵

Os estudos com canabidiol (CBD) ilustram de maneira muito clara a distância entre sinais preliminares e confirmação em ensaio controlado. A série de casos com quatro pacientes relatou redução rápida e substancial da frequência dos eventos relacionados ao DCSREM, sem efeitos adversos, inclusive com desaparecimento completo dos episódios em três dos quatro casos descritos.¹⁶ Entretanto, no ensaio clínico fase II/III, com 33 pacientes randomizados para CBD (75–300 mg) ou placebo, não houve diferença nos desfechos primários de frequência de noites com DCSREM nem nos escores CGI; o único sinal favorável foi melhora transitória da satisfação subjetiva com o sono entre a 4ª e a 8ª semanas.⁹

Tal contraste indica que o CBD, ao menos nas doses e no esquema avaliados, não pode ser considerado eficaz para redução das manifestações centrais do DCSREM em pacientes com DP, embora possa influenciar dimensões subjetivas do sono em subperíodos do tratamento.^{9,16}

O 5-hidroxitriptofano (5-HTP) ocupou posição intermediária. No ensaio randomizado cruzado com 18 pacientes, não houve superioridade estatística sobre placebo para manifestações clínicas e neurofisiológicas do DCSREM, apesar de aumento não significativo da porcentagem de sono REM e melhora do UPDRS parte II, além de melhora subjetiva da gravidade autorreferida sem impacto robusto sobre frequência de episódios ou CGI.¹⁷ Esses dados sugerem que o 5-HTP pode atuar mais na estabilidade do sono e na experiência funcional do paciente do que no controle direto dos comportamentos do DCSREM, motivo pelo qual seu papel terapêutico, a partir desta base, ainda deve ser considerado exploratório.¹⁷

Entre as abordagens não tradicionalmente sedativas, os probióticos constituem um achado particularmente interessante. No estudo piloto randomizado de 12 semanas, a suplementação probiótica, adicionada ao tratamento habitual, reduziu significativamente tanto os escores totais da UPDRS quanto os escores do RBDQ-HK em comparação ao grupo controle, sugerindo benefício simultâneo sobre sintomas motores e sobre o DCSREM.¹⁸

Embora o estudo enfatize também alterações na microbiota intestinal e no metaboloma sérico, do ponto de vista clínico o dado mais relevante é que a intervenção foi utilizada como adjuvante, preservando o tratamento padrão e apontando uma estratégia potencialmente complementar, e não substitutiva, para pacientes com DP.¹⁸ De todo modo, por se tratar de estudo piloto e aberto, os resultados exigem validação em amostras maiores antes de incorporação rotineira.¹⁸

O oxibato de sódio, por sua vez, mostrou resultados sugestivos, porém com extrapolação limitada para a população exclusivamente parkinsoniana. No ensaio duplo-cego controlado por

placebo, conduzido em amostra mista de DCSREM idiopático e DCSREM associado à DP, houve redução intragrupo de episódios mensais, de carga global de gravidade, de episódios severos e de atividade objetiva em videopolissonografia sob oxibato, mas sem diferença significativa entre grupos, em cenário de efeito placebo expressivo.⁸ Além disso, apenas metade da amostra era composta por pacientes com DP-RBD, o que restringe a inferência direta para a DP, apesar do interesse do sinal de benefício observado.⁸

Por fim, a nelotanserina, um agonista inverso seletivo de 5-HT_{2A}, foi avaliada em pacientes com DCSREM associado à demência com corpos de Lewy e à demência da doença de Parkinson, empregando um delineamento multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com avaliação por videopolissonografia e análise sistematizada dos comportamentos motores e vocalizações durante o sono REM. Ressalta-se, contudo, que a população avaliada incluiu pacientes com demência com corpos de Lewy e demência da doença de Parkinson, o que limita a extrapolação direta dos achados para pacientes com DP sem comprometimento cognitivo avançado. Diferentemente de parte da literatura que se apoia predominantemente em desfechos subjetivos, esse estudo utilizou medidas objetivas baseadas na frequência de eventos por 10 minutos de sono REM, com elevada confiabilidade interavaliadores.¹⁹

Ainda assim, os resultados não demonstraram diferença significativa entre nelotanserina e placebo na redução dos comportamentos clinicamente relevantes do DCSREM, tanto na amostra global quanto nos subgrupos analisados. Tal achado é particularmente relevante para a discussão, pois reforça que, mesmo quando se empregam métodos mais robustos de avaliação, a comprovação de eficácia farmacológica para o DCSREM permanece limitada.¹⁹

4.3 Desfechos subjetivos versus objetivos

Outro aspecto relevante observado nesta revisão refere-se à discrepância entre desfechos subjetivos e objetivos. Em diversos estudos, foi relatada melhora clínica baseada na percepção dos pacientes ou de seus cuidadores, sem correspondência em parâmetros objetivos obtidos por polissonografia. Essa divergência sugere que parte dos benefícios terapêuticos pode estar associada à percepção subjetiva de melhora, o que reforça a importância da utilização de métodos diagnósticos padronizados e objetivos na avaliação da eficácia das intervenções.

4.4 Heterogeneidade metodológica dos estudos

Além da variabilidade dos delineamentos, observou-se importante heterogeneidade nos instrumentos empregados para mensuração dos desfechos clínicos, o que reforça a limitação comparativa entre os estudos incluídos. Entre os métodos de avaliação utilizados, destacaram-se repetição de polissonografia durante ou após a intervenção, diários preenchidos por parceiros de cama, entrevistas clínicas com pacientes, avaliação por neurologista especialista, testes neuropsicológicos e escalas padronizadas. Dentre estas, a RBDQ-HK (REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire–Hong Kong) consiste em um instrumento clínico voltado ao rastreamento e à quantificação da gravidade do DCSREM, permitindo avaliar a frequência e a intensidade de comportamentos motores e vocalizações durante o sono.

A CGI-I (Clinical Global Impression–Improvement), por sua vez, é utilizada para mensurar a impressão global de melhora ou piora clínica ao longo do tratamento, com base na avaliação do examinador. Já a UPDRS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale) é amplamente empregada para mensurar a gravidade da doença de Parkinson e seu impacto funcional, abrangendo dimensões motoras e não motoras, sendo particularmente útil para verificar se determinada intervenção repercute também sobre manifestações clínicas além do distúrbio do sono.

Dessa forma, enquanto alguns estudos privilegiaram desfechos mais subjetivos, como percepção de melhora clínica e frequência de episódios observados, outros incorporaram medidas mais objetivas, como a videopolissonografia, o que evidencia que diferentes instrumentos avaliam dimensões distintas do transtorno. Essa diversidade metodológica compromete a comparação direta entre as intervenções testadas e contribui para a inconsistência dos achados, limitando a interpretação integrada dos resultados.

5 CONCLUSÃO

O Distúrbio Comportamental do Sono REM em pacientes com Doença de Parkinson representa uma condição clínica relevante, associada à pior qualidade do sono, comprometimento funcional e maior complexidade do manejo clínico. A presente revisão integrativa evidenciou que, embora melatonina e clonazepam permaneçam como as principais estratégias terapêuticas empregadas na prática clínica, os estudos analisados demonstraram resultados heterogêneos quanto à eficácia dessas intervenções, especialmente quando avaliadas por métodos objetivos, como a videopolissonografia.

Além das terapias tradicionalmente utilizadas, intervenções emergentes, como rivastigmina, rotigotina, canabidiol, probióticos, oxibato de sódio e moduladores serotoninérgicos, apresentaram resultados variáveis e, em alguns casos, potencial benefício clínico. Entretanto, as evidências disponíveis ainda são limitadas pela reduzida dimensão amostral, heterogeneidade metodológica, variabilidade dos desfechos avaliados e ausência de padronização diagnóstica entre os estudos.

Observou-se, ainda, frequente discrepância entre melhora subjetiva dos sintomas e ausência de alterações significativas em parâmetros objetivos do sono, evidenciando a complexidade fisiopatológica do DCSREM e a dificuldade de mensuração da resposta terapêutica. Esses achados reforçam a necessidade de abordagens individualizadas, considerando perfil clínico, tolerabilidade, segurança e impacto funcional de cada intervenção.

Dessa forma, conclui-se que ainda não existe consenso acerca da estratégia terapêutica mais eficaz para o manejo do DCSREM em pacientes com Doença de Parkinson. Assim, tornam-se necessários estudos clínicos mais robustos, com delineamentos metodológicos padronizados, amostras maiores e maior tempo de acompanhamento, a fim de fortalecer as evidências científicas e ampliar a aplicabilidade clínica das intervenções terapêuticas disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023 Mar-Apr;77:59-69. doi:10.1016/j.pcad.2023.02.005.
2. St Louis EK, Boeve BF. REM sleep behavior disorder: diagnosis, clinical implications, and future directions. *Mayo Clin Proc*. 2017 Nov;92(11):1723-1736. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.007.
3. Howell M, Avidan AY, Foldvary-Schaefer N, Malkani RG, During EH, Roland JP, et al. Management of REM sleep behavior disorder: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med*. 2023 Apr 1;19(4):769-810. doi:10.5664/jcsm.10426.
4. Figorilli M, Meloni M, Lanza G, Casaglia E, Lecca R, Saibene FL, Congiu P, Puligheddu M. Considering REM Sleep Behavior Disorder in the Management of Parkinson's Disease. *Nat Sci Sleep*. 2023 May 5;15:333-352. doi: 10.2147/NSS.S266071. PMID: 37180094; PMCID: PMC10167974.
5. Pavelka L, Bohnen NI, Müller MLTM, et al. Body-First Subtype of Parkinson's Disease with Probable REM-Sleep Behavior Disorder Is Associated with Non-Motor Dominant Phenotype. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(7):2141-2155. doi:10.3233/JPD-223362.
6. Dodet P, Houot M, Leu-Semenescu S, Corvol JC, Lehericy S, Mangone G, et al. Sleep disorders in Parkinson's disease, an early and multiple problem. *NPJ Parkinsons Dis*. 2024 Feb 29;10(1):46. doi:10.1038/s41531-024-00642-0.
7. Yan J, Liu A, Huang J, Wu J, Shen R, Ma H, Yang J. Pharmacological interventions for REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a systematic review. *Front Aging Neurosci*. 2021 Aug 13;13:709878. doi:10.3389/fnagi.2021.709878.
8. During EH, Hernandez B, Miglis MG, Sum-Ping O, Hekmat A, Cahuas A, et al. Sodium oxybate in treatment-resistant rapid-eye-movement sleep behavior disorder. *Sleep*. 2023 Aug 14;46(8):zsad103. doi:10.1093/sleep/zsad103.
9. de Almeida CMO, Brito MMC, Bosaipo NB, Pimentel AV, Tumas V, Zuardi AW, et al. Cannabidiol for rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2021 Jul;36(7):1711-1715. doi:10.1002/mds.28577.
10. Shin C, Park H, Lee WW, Kim HJ, Kim HJ, Jeon B. Clonazepam for probable REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled trial. *J Neurol Sci*. 2019 Jun 15;401:81-86. doi:10.1016/j.jns.2019.04.029.
11. Gilat M, Coeytaux Jackson A, Marshall NS, Hammond D, Mullins AE, Hall JM, et al. Melatonin for rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Mov Disord*. 2020 Feb;35(2):344-349. doi:10.1002/mds.27886.

12. Lyashenko EA, Levin OS, Poluektov MG. Melatonin in correction of REM-sleep behavior disorders in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015;115(6):40-43. doi:10.17116/jnevro20151156240-43.
13. Kunz D, Bes F. Twenty years after: another case report of melatonin effects on REM sleep behavior disorder, using serial dopamine transporter imaging. *Neuropsychobiology*. 2017;76(2):100-104. doi:10.1159/000488893.
14. Di Giacopo R, Fasano A, Quaranta D, Della Marca G, Bove F, Bentivoglio AR. Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Apr;27(4):559-561. doi:10.1002/mds.24909.
15. Wang Y, Yang Y, Wu H, Lan D, Chen Y, Zhao Z. Effects of rotigotine on REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *J Clin Sleep Med*. 2016 Oct 15;12(10):1403-1409. doi:10.5664/jcsm.6200.
16. Chagas MHN, Eckeli AL, Zuardi AW, Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA, Sobreira ET, et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther*. 2014 May;39(5):564-566. doi:10.1111/jcpt.12179.
17. Meloni M, Figorilli M, Carta M, Tamburrino L, Cannas A, Sanna F, et al. Preliminary finding of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the safety and efficacy of 5-hydroxytryptophan on REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep Breath*. 2022 Sep;26(3):1023-1031. doi:10.1007/s11325-021-02417-w.
18. Du Y, Wang L, Cui Y, Xu X, Zhang M, Li Y, et al. Effect of probiotics supplementation on REM sleep behavior disorder and motor symptoms in Parkinson's disease: a pilot study. *CNS Neurosci Ther*. 2025 Jul;31(7):e70541. doi:10.1111/cns.70541.
19. Stefani A, Santamaria J, Iranzo A, Hackner H, Schenck CH, Högl B. Nelotanserin as symptomatic treatment for rapid eye movement sleep behavior disorder: a double-blind randomized study using video analysis in patients with dementia with Lewy bodies or Parkinson's disease dementia. *Sleep Med*. 2021 May;81:180-187. doi:10.1016/j.sleep.2021.02.038. PMID: 33714847.

ANEXO A: DECLARAÇÃO DE REVISÃO ORTOGRÁFICA**DECLARAÇÃO DE REVISÃO ORTOGRÁFICA**

Eu, Dulcimar Vieira Nogueira Pereira, licenciada em Letras pela Universidade Estadual Vale do Acaraú (UVA), declaro, para os devidos fins, que realizei a revisão ortográfica e gramatical do artigo intitulado "ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS PARA O MANEJO DO DISTÚRBIO COMPORTAMENTAL DO SONO REM EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: uma revisão integrativa", de autoria de Carlos Henrique Rosal Miranda e Elves Rockefeller da Silva Albuquerque II, apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Médico no curso de Medicina.

Declaro, ainda, que o referido texto encontra-se em conformidade com as normas da língua portuguesa no que diz respeito à ortografia, gramática e estrutura textual.

Teresina, 10 de junho de 2026

Documento assinado digitalmente



DULCIMAR VIEIRA NOGUEIRA PEREIRA

Data: 10/06/2026 18:10:10-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

A handwritten signature in black ink that reads "Dulcimar Vieira Nogueira Pereira". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line.

Assinatura do professor(a)

ANEXO B: DECLARAÇÃO DE TRADUÇÃO DO RESUMO PARA O INGLÊS**DECLARAÇÃO**

Eu, **MANUELLE ALMADA CAVALCANTE**, inscrita sob o **CPF 600492953-06**, formada em **LETRAS E LITERATURA EM LÍNGUA INGLESA** pela **UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ (UFPI)**, **DECLARO**, para os devidos fins, que realizei a revisão ortográfica e gramatical em inglês do abstract “**ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS PARA O MANEJO DO DISTÚRBIO COMPORTAMENTAL DO SONO REM EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: uma revisão integrativa**” de responsabilidade de **ELVES ROCKFELLER DA SILVA ALBUQUERQUE II**, inscrito sob o **CPF 076.143.643-09** e **CARLOS HENRIQUE ROSAL MIRANDA**, inscrito sob o **CPF 032.453.133-81**.

Teresina, Piauí

23 de junho de 2026

_____  _____
Manuelle Almada Cavalcante

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPI**REPOSITÓRIO DA BIBLIOTECA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPI**

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO ELETRÔNICAS DE TESES, DISSERTAÇÕES E TRABALHOS DE CONCLUSÃO DE CURSO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DO CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPI

1. Identificação do Material Bibliográfico:

- ☐ Tese
☐ Dissertação
☐ Monografia
☒ TCC Artigo

2. Identificação do Trabalho Científico:

Curso de Graduação: Medicina
Programa de pós-graduação:
Título: Estratégias farmacológicas para o manejo do distúrbio comportamental do sono rem em pacientes com doença de parkinson: uma revisão integrativa
Data da Defesa: 29/05/2026

3. Identificação da Autoria:

Autor: Carlos Henrique Rosal Miranda, Elves Rockfeller da Silva Albuquerque II
Orientador: Ana Raquel Batista de Carvalho
Coorientador:
Membros da Banca: Gustavo Sousa Noleto e Antônio Gomes da Silva Neto

AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAÇÃO NO REPOSITÓRIO DA BIBLIOTECA

Autorizo ao Centro Universitário UNINOVAFAPI a disponibilizar gratuitamente, sem ressarcimento dos direitos autorais, o texto integral da publicação supracitada, de minha autoria, em seu repositório, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão pela Internet, a título de divulgação da produção científica gerada pela Centro Universitário a partir desta data. Ainda por este termo, eu, abaixo assinado, assumo a responsabilidade de autoria do conteúdo do referido trabalho científico, estando ciente das sanções legais previstas referentes ao plágio. Local: Teresina(PI) Data: 29/ 05/ 2026



Documento assinado digitalmente
ELVES ROCKFELLER DA SILVA ALBUQUERQUE II
Data: 09/06/2026 14:57:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura do(a) Autor(a):



Documento assinado digitalmente
CARLOS HENRIQUE ROSAL MIRANDA
Data: 09/06/2026 15:10:15-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura do(a) Autor(a):

ANEXO D: RELATÓRIO DE PLÁGIO



CopySpider
https://copyspider.com.br

Página 2 de 243

Versão do CopySpider: 3.5.2

Relatório gerado por: elvesrockfeller@gmail.com

Análise no modo: Web/Normal

Idioma da busca: Português

Installation ID: df0ba880c143298037f7c5509fd24cce1132183e

Arquivo de entrada: TCC modelo revista PRA APRESENTAÇÃO DA BANCA.docx

Candidato	Termos comuns	Semelhança	Agrupamento
www.rsdjournal.org/rsd/article/download/47643/37622/491631	304	Baixa	Moderado
www.scielo.br/lj/anp/a/NyW6ysTnXjDj8kRrWFKmyLp/?format=html	261	Baixa	Moderado
pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10071381	259	Baixa	Moderado
rbnp.emnuvens.com.br/rbnp/article/download/944/280	198	Baixa	Moderado
media.tghn.org/medialibrary/2025/05/Guidance_BP_Trials_WHO_Portuguese.pdf	174	Baixa	Moderado
revistas.usp.br/revistadc/pt_BR/article/download/150613/152697/346274	110	Baixa	Moderado
pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8193212	102	Baixa	Moderado
rsdjournal.org/rsd/article/view/47643	74	Baixa	Moderado
en.wikipedia.org/wiki/Selegiline	65	Baixa	Moderado
www.nature.com/articles/s41572-018-0016-5	108	Baixa	Baixo

Arquivos com problema de download

<https://neurofocus.com.br/a-neurociencia-do-sono> - Não foi possível baixar o arquivo. É recomendável baixar o arquivo manualmente e realizar a análise em conluio (Um contra todos). - (22) The requested URL returned error: 404; [csu] timeout

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/NSS.S266071> - Não foi possível baixar o arquivo. É recomendável baixar o arquivo manualmente e realizar a análise em conluio (Um contra todos). - (22) The requested URL returned error: 403; [csu] timeout

https://www.researchgate.net/publication/352660081_Diretrizes_Metodologicas_Elaboracao_de_Revisao_Sistematica_e_Meta-Analise_de_Ensaios_Clinicos_Randomizados - Não foi possível baixar o arquivo. É recomendável baixar o arquivo manualmente e realizar a análise em conluio (Um contra todos). - (22) The requested URL returned error: 403; [csu] timeout

Arquivos com problema de conversão

https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_ensaio_clinico_randomizado_1edicao.pdf - Não foi possível converter o arquivo. É recomendável converter o arquivo para texto manualmente e realizar a análise em conluio (Um contra todos).: Erro ao tentar converter: Page tree root must be a dictionary

<https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas?download=130:diretrizes-metodologicas-elaboracao-de-revisao-sistematica-e-meta-analise-de-ensaios-clinicos-randomizadosrandomizados> - Não foi possível converter o arquivo. É recomendável converter o arquivo para texto manualmente e realizar a análise em conluio (Um contra todos).: Erro ao tentar converter: Page tree root must be a dictionary

Relatório gerado por CopySpider Software

2026-05-12 11:49:18