

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO**

CARLOS MAURÍCIO OLIVEIRA DE ALMEIDA

**Canabidiol no tratamento do transtorno comportamental do sono
REM associado à doença de Parkinson: um ensaio clínico duplo-
cego placebo controlado**

Ribeirão Preto

2021

CARLOS MAURICIO OLIVEIRA DE ALMEIDA

**Canabidiol no tratamento do transtorno comportamental do sono
REM associado à doença de Parkinson: um ensaio clínico duplo-
cego placebo controlado**

Versão corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Neurologia.

Pós-Graduação em Neurologia e Neurociências

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Prof. Dr. Alan Luiz Eckeli

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a divulgação deste trabalho para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

De Almeida, Carlos Maurício Oliveira

Título: Canabidiol no tratamento do transtorno comportamental do sono REM associado à doença de Parkinson: um ensaio clínico duplo-cego placebo controlado. Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil, 2021.

145f.: Il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia. Subárea: Neurologia Clínica.

Orientador: Eckeli, Alan Luiz

1. Doença de Parkinson
2. Canabidiol
3. Transtorno comportamental do sono REM
4. Sono

Nome: Carlos Mauricio Oliveira de Almeida

Título: Canabidiol no tratamento do transtorno comportamental do sono REM associado à doença de Parkinson: um ensaio clínico duplo-cego placebo controlado.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Neurologia.

Aprovado em: 19/04/2021

Banca Examinadora

Prof.Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

O fruto deste árduo trabalho, minha tese, é dedicada à minha família, minha esposa Priscila, minhas filhas Gabriela e Daniela e aos meus pais, Fernando Almeida e Regina Célia Almeida, que sempre me incentivaram ao longo da vida.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar os mais sinceros agradecimentos a tantas pessoas que contribuíram, de forma direta ou indireta, para a realização deste estudo:

Ao meu orientador Prof ALAN ECKELI, tenho muita gratidão aos conhecimentos e experiência e paciência compartilhados;

A todos os pacientes que colaboraram para a realização deste estudo;

Aos meus co-orientadores, Prof CRIPPA e Prof.VITOR;

A Universidade de São Paulo (USP-RP);

A Universidade Estadual do Amazonas (UEA) a qual sou professor;

A Polícia Militar do Amazonas, ao qual pertenço;

A SANDRA BERNARDO, técnica do laboratório, responsável pela confecção das cápsulas do estudo e randomização;

A toda equipe do Sono e da Neurofisiologia, Dra HEIDE, ISIS, LAYS, Prof. REGINA e funcionários, ELZA CHAGAS, NILZA CAMPOS, pela ajuda durante a pesquisa;

A toda equipe do ambulatório de transtorno do movimento (AEXP), médicos Dra. Manuelina, enfermeira Ângela e residentes;

A HAYALA CAVENAGUE, pela seriedade e profissionalismo com que se envolveu nas análises estatísticas.

“O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior – Brasil (CAPES)- código de financiamento 001”

"...In this stage, the sleep becomes much disturbed. The tremulous motion of the limbs occurs during sleep, and augment until they awaken the patient, and frequently with much agitation and alarm. ... but even when exhausted nature seizes a small portion of sleep, the motion becomes so violent as not only to shake the bed-hanging, but even the floor and sashes of the room..."

James Parkinson, 1817

RESUMO

Almeida Oliveira, CM de. **Canabidiol no tratamento do transtorno comportamental do sono REM associado à doença de Parkinson: um ensaio clínico duplo-cego placebo controlado.** 2021. 145f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Introdução: O transtorno comportamental do sono REM (TCSR) é uma parassonia crônica com manifestações potencialmente violentas decorrente da perda da atonia do sono REM e com tratamento limitado a duas classes de medicamentos apenas. O Canabidiol (CBD) é um Fitocanabóide e um dos principais componentes não psicoativos da *Canabis sativa*. o CBD potencializa a via endocanabinoide e pode representar uma nova alternativa ao tratamento desse transtorno do sono. **Métodos:** foi realizado um ensaio clínico de fase II/III, duplo-cego, placebo controlado em 36 pacientes com transtorno comportamental do sono REM associado a doença de Parkinson (DP). Três pacientes do grupo CBD foram excluídos por falta do diário do sono, assim 17 pacientes pertencentes ao grupo que CBD e 16 paciente do grupo placebo foram analisados segundo a intenção de tratamento. Os pacientes do grupo CBD receberam doses progressivas de 75 até 300mg de CBD e o grupo placebo receberam cápsulas contendo óleo de milho. Os pacientes foram acompanhados durante 12 semanas consecutivas. Os desfechos primários foram noites com transtorno comportamentais e a impressão clínica global (CGI). **Resultados:** observamos que o CBD não demonstrou diferença em relação aos desfechos primários escolhidos. Em relação aos desfechos secundários, observamos apenas uma melhora da satisfação média do sono na dose de 300mg durante a 4^a e 8^a. semana de tratamento versus placebo ($p=0,0497$ e $p=0,038$) e uma melhora do sono pela escala PDSS na 4^a semana ($p=0,014$). **Conclusão:** o CBD não demonstrou melhora em relação às manifestações do transtorno comportamental versus o placebo em pacientes com DP. Foi notado uma melhora temporária na satisfação do sono nos pacientes com DP e TCSR que fizeram uso do CBD.

Palavras-chaves: Sono; Canabidiol, Transtorno comportamental do sono REM, Doença de Parkinson.

ABSTRACT

Almeida Oliveira, CM de. **Cannabidiol in the treatment of REM sleep behavior disorder associated with Parkinson's disease: a double-blind placebo controlled clinical trial.** 2020 145f. Thesis (Doctorate) - Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Introduction: REM sleep behavior disorder (RBD) is a chronic parasomnia with potentially violent manifestations resulting from the loss of REM sleep atony and with treatment limited to two classes of drugs. Cannabidiol (CBD) is a phytocannabinoid and one of the main non-psychoactive components of *Cannabis sativa*. It probably acts through the endocannabinoid system and may represent a new alternative for treating this sleep disorder. **Methods:** a double-blind, placebo-controlled phase II/III clinical trial was conducted in 36 patients with REM sleep behavior disorder associated with Parkinson's disease and diagnosed according to ICSD-3. Three patients in the CBD group were excluded for lack of sleep diaries, so 17 patients belonging to the CBD group and 16 patients in the placebo group were analyzed according to the intention to treat. Patients in the CBD group received progressive doses of 75 to 300mg of CBD, and the placebo group received capsules containing corn oil. Patients were followed up for 12 consecutive weeks. The primary outcomes were the frequency of nocturnal manifestations and the clinical global impression (CGI). **Results:** We observed that CBD showed no difference in relation to the chosen primary outcomes. Regarding secondary outcomes, we observed only a transient improvement in average sleep satisfaction at a dose of 300mg during the 4th and 8th week of treatment versus placebo ($p= 0,0497$ and $p=0.038$) and 4th week by PDSS's sleep scale ($p=0,014$). **Conclusion:** CBD showed no improvement over placebo in the RBD manifestations in patients with PD. A transient improvement in sleep satisfaction was noted in patients with PD + RBD treated with CBD.

Keywords: Sleep; Cannabidiol, REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -Vias prováveis envolvidas na atonia do sono REM.....	21
Figura 2 -Sistema endocanabinoide, receptores (CB ₁ R) e ligantes	35
Figura 3 -Confecção das cápsulas.....	46
Figura 4 -Aparência das cápsulas.....	47
Figura 5 - Atividade fásica nos músculos flexores dos membros superiores e tibiais na polissonografia.....	54
Figura 6 -Fluxograma do estudo.....	57
Figura 7 -Noites com TCSR.....	62
Figura 8 -Gravidade pela CGI-S.....	63
Figura 9 -Melhora pela CGI-I.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -Critérios diagnósticos para o TCSR de acordo a CIDS-3.....	26
Tabela 2 -Questionários de triagem existente para o TCSR.....	27
Tabela 3 -Principais fitocanabinóides e canabinóides sintéticos.....	38
Tabela 4 -Características demográficas basais na amostra do estudo.....	58
Tabela 5 - Características demográficas basais entre os grupos.....	59
Tabela 6 -Características clínicas do TCSR.....	60
Tabela 7 - Medidas descritivas para os desfechos principais por análise longitudinal não paramétrica.....	61
Tabela 8 -Frequências absolutas e percentuais para CGI categorizado em cada momento por grupos.....	64
Tabela 9 -Medidas descritivas para PSQI, PDSS, RBDSQ, Epworth, satisfação do sono	65
Tabela 10 - Frequência absoluta e percentual para questão “Manifestações do TCSR”.....	66
Tabela 11 - Medidas descritivas para PDQ 39 e UPDRS e resultado para análise longitudinal não paramétrica (anava não paramétrica para medidas repetidas).....	67

Tabela 12- Medidas descritivas para a atividade motora fásica, tônica, épocas, mini-épocas de REM no momento basal, 12 semanas e diferença por grupos.....	69
Tabela 13- Medidas descritivas para as variáveis polissonográficas no momento basal, 12 semanas e diferença por grupos.....	70
Tabela 14- Frequência percentuais e absolutas de Mioclonia Fragmentar Excessiva.....	74
Tabela 15- Medidas descritivas a ansiedade e depressão e resultado para análise longitudinal não paramétrica (anova não paramétrica para medidas repetidas).....	76
Tabela 16- Medidas descritivas para variáveis laboratoriais basal e 12 semanas.....	77

LIST DE QUADROS

Quadro 1- Critérios diagnósticos para Doença de Parkinson segundo Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido.....	31
Quadro 2- Relação dos estudos que avaliam o tratamento do TCSR.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
2-AG	2-arachydonoyl-glicerol
EA	N-arachydonoyl-ethanolamide/anandamida
EEG	Eletronecefalograma
ENMG	Eletroneuromiografia
BDNF	Fator neurotrófico plasmático derivado do cérebro
CBD	Canabidiol
CB₁R	Receptor de canabidiol-1
CB₂R	Receptor de canabidiol-2
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>
CGI-I	<i>Clinical Global Impression-improvement</i>
CGI-S	<i>Clinical Global Impression-severity</i>
CS	<i>Cannabis sativa</i>
DAG	Diacil-glicerol
DAGL-α	Diacil-Glicerol Lipase
DP	Doença de Parkinson
FAAH	Hidrolase amido ácidos graxos
GiV	Núcleo Reticular Gigantocelular ventral
LTD	Núcleo látero-dorsal
CIDS-3	Classificação Internacional de Distúrbios do Sono-3
ImGlusRs	Receptor metabotrópico glutamatérgico classe I
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MAGL	Monoacilglicerol lipase
MPTP	1-metil 4-fenil-1,2,5,6 tetra-idropiridina
NAPE	N-arachydonoyl-fosfatidil-etanolamida
NAPE-PLD	N-arachydonoyl-fosfatidil-etanolamida- hidrozilase fosfolipase D
NAT	N-acetil-transferase
NGF	<i>Neural Groth Factor</i>
PGO	Ponto-Genículo-Occipital
PLCβ	Fosfolipase C β
PPD	Núcleo Pedunculo-pontíneo.
PLD	Fosfolipase D
PSG	Polissonografia
PSQi	Pittsburgh Sleep Quality index
SNREM	Sono não-REM
REM	Sono REM.
RSA	REM sem atonia
SLD	Região Sublátero-dorsal
SNC	Sistema Nervoso Central

SNP	Sistema Nervoso Periférico
SUS	Sistema Único de Saúde
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
TCSR	Transtorno comportamental do sono REM
TCSRi	Transtorno comportamental do sono REM idiopático
9THC	Tetra-hidrocanabinol
TRPV1	Receptor de potencial transitório tipo vanilloide-1

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Fisiologia do sono REM.....	19
1.2 Epidemiologia.....	21
1.3 Classificação do transtorno comportamental.....	22
1.4 Manifestações clínicas.....	23
1.5 Critérios diagnósticos.....	25
1.6 Diagnósticos diferenciais.....	27
1.7 A doença de Parkinson e o transtorno comportamental do sono REM.....	29
1.8 A <i>Canabis sativa</i> e a via endocanabinoide.....	32
1.9 O Tratamento do transtorno comportamental do sono REM.....	36
1.9.1 Canabidiol, neuroproteção e o transtorno comportamental do sono REM.....	37
2 OBJETIVOS	42
2.1 Objetivo geral.....	42
2.2 Objetivos específicos.....	42
3 METODOLOGIA	43
3.1 Local do estudo.....	43
3.2 Desenho do estudo.....	43
3.3 População do estudo.....	43
3.3.1 Seleção.....	43
3.3.2 Critérios de inclusão e exclusão	44
3.3.3 Alocação e cegamento.....	45
3.4 Intervenção terapêutica.....	45
3.4.1 Posologia e administração	45
3.4.2 Adesão ao tratamento.....	47
3.5 Conclusão e descontinuação dos participantes da pesquisa	48
3.6 Relato de eventos adversos.....	49
3.6 Avaliação do estudo.....	50
3.6.1 Desfechos.....	50
3.7 Estagiamento do Parkinson.....	50
3.8 Avaliação do sono e acompanhamento do estudo.....	51

3.8.1 Polissonografia noturna.....	52
3.8.2 Avaliação neuropsicológica	54
3.9 Análises dos resultados	55
4 RESULTADOS	57
4.1 Descrição da Amostra.....	57
4.2 Análises dos desfechos principais: noites com TCSR e CGI.....	61
4.3 Análises dos desfechos: qualidade do sono, sonolência e manifestações da doença.....	64
4.4 Qualidade de vida e manifestações motoras e não motoras da doença de Parkinson	67
4.5 Análises dos desfechos: atividade motora fásica, tônica e de variáveis polissonográficas.....	68
4.6 Análises da ansiedade e depressão.....	75
4.7 Eventos adversos.....	75
4.8 Análises laboratoriais.....	76
5 DISCUSSÃO.....	79
6 CONCLUSÕES.....	88
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89
APÊNDICE E ANEXOS	114

1 INTRODUÇÃO

O sono é definido como um estado fisiológico e comportamental, caracterizado por diminuição transitória da consciência, redução dos movimentos corpóreos e postura típica (DEMENT e CARSKADON, 2017; McGINTY e SZYMUSIAK, 2017). Este estado nos seres humanos é oriundo da ativação de núcleos encefálicos específico e é fundamental à vida (DEMENT e CARSKADON, 2017; STERIADE e HOBSON, 1976).

Nos seres humanos, o sono compreende duas fases distintas e cíclicas que se alternam ao longo da noite, em 4 a 6 ciclos, o sono REM (*Rapid Eye Movement*) e o sono não-REM (N-REM) (DEMENT e CARSKADON, 2017). O sono não-REM subdivide-se em estágios N1, N2 e N3, este último é conhecido também como sono de ondas lentas (DEMENT e CARSKADON, 2017).

Os distúrbios de sono são muito frequentes entre os pacientes com Doença de Parkinson (DP) desde o momento do seu diagnóstico e ao longo de sua progressão, causando um substancial redução da qualidade de vida entre os pacientes (SCHENCK et al.,2011; SOBREIRA-NETO et al 2017; VISSER et al., 2009). Dentre os diferentes tipos de distúrbios de sono associadas a DP, o Transtorno comportamental do sono REM (TCSR) é um dos mais importantes em virtude das características potencialmente violentas ou semi-violentas de suas manifestações que envolvem pacientes e ou acompanhantes (FERNANDEZ-ARCOS et al. 2016; SCHENCK et al.,2009).

Segundo a classificação internacional de distúrbios do sono-3 (CIDS-3), o TCSR pertence ao grupo das parassonias (AASM,2014). Este transtorno foi descrito há pouco mais de três décadas por Schenk et al., (1986) e caracteriza-se pela presença de um complexo de comportamentos motores e ou vocalizações decorrentes da perda da atonia fisiológica do sono REM (ARNULF,2012; AASM,2014). Nos dias atuais, o TCSR, é considerado um marcador prodromico e uma das manifestações não-motoras mais importantes, antecedendo em vários anos ou até décadas, o surgimento de doenças que se caracterizam por acúmulo anormal de alfasinucleína e hoje em dia denominadas de sinucleinopatias, sendo a Doença de Parkinson (DP) o exemplo mais importante (IRANZO et al 2006, 2013; POSTUMA et al., 2015; SCHENCK et al.,1996, 2002,2013). Sendo assim, o correto diagnóstico

desta condição pode representar uma janela terapêutica para os pesquisadores no desenvolvimento de novas terapias neuroprotetoras que possam modificar o curso natural da doença, ao contrário dos tratamentos atuais vigentes (SCHENCK et al.,2013).

Apesar do crescente reconhecimento clínico do TCSR, o manejo terapêutico dessa parassonia ainda é muito limitada, em virtude da restrita opção terapêutica e da baixa evidência científica existente (AURORA et al., 2010; DE ALMEIDA et al., 2018). Até o momento, o clonazepam e a melatonina ainda são os medicamentos mais usados (AURORA et al., 2010; DE ALMEIDA et al., 2018). No entanto em 10 a 20% das vezes, há um controle inadequado dos sintomas. Logo, a pesquisa por novos medicamentos, com outros mecanismos de ação, como o Canabidiol (CBD), que é um fitocanabinoide não psicoativo e que potencializa a via endocanabinoide, se faz necessária.

1.1 FISILOGIA DO SONO REM

O sono REM foi descoberto por Aserinsky e Kleitman há mais de meio século (ASERINSKY e KLEITMAN, 1953). Este estágio do sono diferencia-se do sono N-REM e da vigília por apresentar vias neuroanatômicas, neurofisiológicas e neurotransmissores próprios, o que torna essa fase muito peculiar (SIEGEL, 2017; VERTES,1984). Por exemplo, no sono REM há uma intensa dessincronização da atividade cerebral, com um eletroencefalograma (EEG) demonstrando sinais de baixa amplitude e alta frequência, semelhante ao que ocorre na vigília, por isso, essa fase também é denominada de sono paradoxal (JOUVET et al., 1959). Durante este estágio, várias manifestações fisiológicas ocorrem e são agrupadas em duas categorias: a. Fenômenos fásicos e b. Fenômenos tônicos. O primeiro, caracteriza-se por ocorrer de maneira intermitente durante o sono REM e podem ser assim enumerados: movimento rápido de olhos, abalos motores leves em extremidades, movimento de língua, variabilidade na atividade autonômica (cardíaca e respiratória) e ondas ponto-geniculo-occipitais (PGO) (ASERINSKY e KLETIMAN, 1953; CHOKROVERTY,1980; PESSAH e ROFFWARG,1972). O segundo, caracteriza-se por ocorrer durante toda a fase do mesmo e caracteriza-se por: supressão da atividade eletromiográfica (EMG), EEG dessincronizado, elevado limiar de despertar, atividade

teta rítmica hipocampal, poiquiloterma e ereção peniana (FISHER et al., 1965; HODES e SUZUKI, 1965; HUTTENLOCHER, 1960; STERIADE e HOBSON, 1976; VERTES, 1984; WILLIAMS et al., 1962).

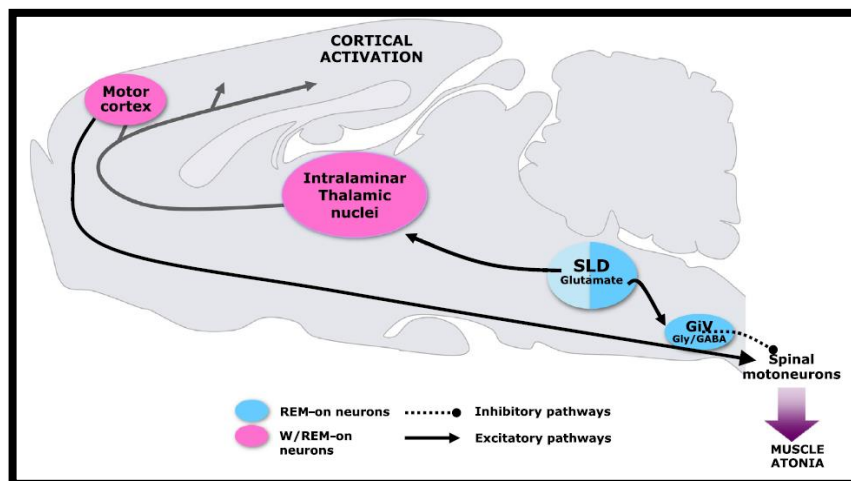
Logo após a descoberta do sono REM, Jouvet e Delorm (1965) demonstraram que lesões bilaterais na ponte em gatos, próximo a região do *Locus ceruleus*, também denominada de subceruleus ou sublatero-dorsal (SLD), desencadeava o surgimento de fenômenos físicos, como abalos motores nas patas, comportamentos de ataque e locomoção durante o sono REM, muito semelhantes ao que ocorre no TCSR humano. Posteriormente esses achados foram também demonstrados por outros pesquisadores (HENDRICKS et al., 1982; HENLEY e MORRISON, 1974; SASTRE e JOUVET, 1979).

Para o desencadeamento do sono REM, algumas populações de neurônios se tornam ativos ao nível do tronco cerebral e são chamados por convenção de células *REM-on* (GREENE et al., 1989; STERIADE et al., 1990). Entre essas células podemos enumerar: neurônio da região SLD, núcleo tegmental latero-dorsal (LTD) e pedúnculo-pontino (PPD) (GREENE et al., 1989; JOUVET, 1965; SAKAI et al., 2001; STERIADE et al., 1990). Os núcleos LTD e PPD, são formados por neurônios essencialmente colinérgicos, enquanto os da região SLD são glutamatérgicos (CLEMENT et al., 2011; GREENE et al., 1989; LUPPI et al., 2011; STERIADE et al., 1990; VERRET et al., 2005). Eles são também responsáveis pela ativação cortical durante a vigília (FORT et al., 2009). O núcleo SLD contém projeções eferentes, uma rostral para os núcleos intralaminares talâmicos, que por sua vez são responsáveis pela ativação cortical durante o sono REM e uma outra caudal, para a formação reticular ventral especificamente para os Núcleos Reticular Gigantocelular (GiV) (LUPPI et al., 1988; FORT et al., 1990, 1993; SAKAI et al., 1996) (FIG. 1).

Estudos com gravação dos potenciais intracelulares, tem demonstrado que durante o sono REM, os neurônios motores espinais, os neurônios hipoglosso e do trigêmio são tonicamente hiperpolarizados por potenciais pós-sinápticos inibitórios e tais efeitos são revertidos com o uso da estriquina, um antagonista da glicina (CHASE et al., 1989; SOJA et al., 1991). Além disso, os níveis de glicina e GABA são elevados nesses respectivos neurônios motores durante o sono REM, o que torna provável que tais neurotransmissores são responsáveis pelo fenômeno da atonia do REM (KODAMA et al., 2003). Esses neurônios gabaérgicos e glicinérgicos responsáveis por

esses efeitos, estão localizados provavelmente na formação reticular bulbar ou na medula espinhal, mais precisamente nos núcleos magnos da rafe, núcleo ventral e GiV (KATO et al., 2006) (FIG.1). A Infusão de antagonista do aspartato ou a lesão citotóxica desses respectivos núcleos em gatos, leva ao surgimento do REM sem atonia nesses animais (HOLMES et al., 1994; KATO et al.,2006; SCHENKEL et al.,1989).

Figura 1- Vias prováveis envolvidas na atonia do sono REM



Fonte: Luppi et al.,2013

Além do envolvimento GABA e da Glicina, a serotonina e a noradrenalina parecem também modular a atonia do REM (FENIK et al., 2005; JELEV et al.,2001; NEUZERET et al.,2009). Tem sido observado, por exemplo, uma redução desses neurotransmissores nos neurônios motores espinhais e hipoglosso durante o sono REM (FENIK et al., 2005). A microinfusão de serotonina, noradrenalina e da histamina ou de seus agonistas ou antagonistas nos núcleos do hipoglosso modulam o tônus do genioglosso (FENIK et al., 2005; JELEV et al.,2001; NEUZERET et al.,2009). Além disso, já é conhecido o surgimento de um TCSR secundário com a utilização de certos antidepressivos, como os tricíclicos e inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (THOMAS et al.,2007).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A exata prevalência do TCSR na população geral é desconhecida (CHIU et al., 2000; BOOT et al.,2012; KANG et al., 2013; HABA-RUBIO et al., 2018; MAHLKNECHT

et al., 2015). Uma das razões para isso é que os estudos populacionais ainda são escassos e os atuais critérios necessitam obrigatoriamente de uma Vídeopolissonografia (PSG) para o seu diagnóstico, tornando os estudos em grandes populações onerosos (AASM,2014).

O TCSR normalmente é comumente diagnosticado entre 50 e 85 anos e raro antes dos 50 anos (ARNULF et al.,2012; FERNANDES-ARCOS et al.,2016; SCHENCK et al.,2002).

Em dois estudos populacionais realizados em pessoas idosas, entre 60 e 97 anos, e baseados essencialmente em questionários clínicos, a prevalência de TCSR idiopático (TCSRi) variou de 4,6 a 7,7% (BOOT et al.,2012; MAHLKNECHT et al., 2015). No entanto, tais estudos possam ter superestimado o diagnóstico com resultados falsos positivos, pois muitas condições mimetizam o seu diagnóstico, como Apneia obstrutiva do sono (AOS) grave, movimento periódico de pernas e outras formas de parassonias. Em outros estudos, que utilizaram critérios clínicos e polissonográficos, que é o padrão ouro para o diagnóstico, a prevalência de TCSRi foi menor, permanecendo entre 0,3 e 1,15% entre idosos acima de 60 anos (CHIU et al., 2000; KANG et al., 2013).

Em relação ao sexo, o TCSRi tem uma forte predominância sobre o gênero masculino, com mais de 70% dos pacientes diagnosticados em centros terciários são homens. A razão para isso ainda é incerta (FERNANDEZ-ARCOS et al., 2016; IRANZO et al., 2007). Uma hipótese hormonal ligando os comportamentos violentos noturnos aos níveis anormais de testosterona entre os pacientes já foi afastada (IRANZO et al., 2007). Talvez a sintomatologia mais branda no sexo feminino, em comparação aos homens, possa também justificar uma menor procura aos especialistas gerando uma subnotificação nesse gênero (FERNANDEZ-ARCOS et al.,2016; SCHENCK et al.,2002).

1.3 CLASSIFICAÇÃO DO TRANSTORNO COMPORTAMENTAL

O TCSR é classificado como primário ou criptogênico quando não há uma etiologia clara definida ou secundário, quando há uma etiologia conhecida. Entre as causas secundárias há lesões de qualquer natureza que afetem as vias regulatórias no tronco cerebral que controlam o tônus do sono REM, como lesões vasculares, tumorais, desmielinizantes, traumas além também de medicamentos (AASM, 2014).

No entanto cada vez mais sabemos que o TCSR não é uma parassonia benigna e que na grande maioria das vezes prediz o surgimento de alguma sinucleinopatia (IRANZO et al 2006, 2013; SCHENCK et al.,1996, 2013). Logo, termos como TCSR isolado e prodrômico tem sido cada vez mais usado para a sua denominação no lugar de idiopático (HOGL et al., 2018).

1.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As características clínicas do TCSR até o momento descritas, são baseadas em algumas séries de casos oriundos normalmente de centros terciários, logo, podem representar, por exemplo, uma parcela de pacientes mais graves com essa condição (ARNULF et al.,2012; FERNANDEZ-ARCOS et al.,2016; SCHENCK et al.,1996; SCHENCK et al.,2002; SOBREIRA-NETO ,2014).

O TCSR pode se manifestar com graus variados de manifestações, aqueles com uma forma mais severa, procuram atendimento por já ter sofrido alguma injúria em si ou em terceiros durante a atuação nos sonhos, outros, talvez a maioria, apresentem uma forma mais branda e só serão diagnosticados durante uma avaliação polissonográfica rotineira ou talvez nunca sejam (ARNULF et al.,2012; SCHENCK et al.,1996; SCHENCK et al.,2002). Em um estudo, Fernandez-Arcos et al., (2016), observaram que 44% dos pacientes não relatavam qualquer lembrança de manifestação do TCSR até o momento da PSG.

As manifestações clínicas típicas do TCSR se caracterizam por um espectro de comportamentos motores, vocalizações e ou queixas de sonhos desagradáveis (IRANZO et al., 2016). Tais manifestações podem predominar no último terço da noite, onde há uma consolidação maior do sono REM, mas podem apresentar uma grande variabilidade diária na frequência, intensidade e de comportamentos apresentados ao longo do tempo (FERNANDEZ-ARCOS et al.,2016; SCHENCK et al.,2002).

Os comportamentos motores são caracterizados por movimentos abruptos de pequena a alta amplitude, que duram normalmente alguns segundos, sendo comumente de enredo violento, como chutar, morder, socar, pular com queda inclusive do leito em casos mais severos (FERNANDEZ-ARCOS et al.,2016; SCHENCK et al.,2002). Comportamentos motores não violentos e de pequena amplitude como gesticular, movimento finos de extremidades são também frequentes

enquanto outros mais elaborados como sentar-se, comer, fumar e andar podem ser eventualmente encontrados (FERNANDEZ-ARCOS et al., 2016; OUDIETTE et al., 2009). Os comportamentos violentos podem resultar em lesões físicas como contusões, equimoses, lacerações, entorses, fraturas e até hematomas subdurais e ocorrem em 25 a 50% dos pacientes e terceiros (SCHENCK et al., 2009; SOBREIRA-NETO, 2014). Uma das características importantes também do TCSR é que normalmente os eventos são restritos ao leito, na grande maioria das vezes (AASM, 2014; SCHENCK et al., 2013).

Ao lado das manifestações motoras, as vocalizações, são também variadas como gritos, conversas, choro, gargalhadas entre outros (FERNANDEZ-ARCOS et al., 2016; IRANZO et al 2016; SOBREIRA-NETO, 2014).

Na maior série de casos descritos até o momento, com 203 pacientes com TCSR, Fernandez-Arcos et al., (2016), observaram que entre os comportamentos motores mais frequentes observados foram: socos (87,2%), chutes (81,8%) e queda da cama (77,3%) e entre as vocalizações a fala (95,6%), os gritos (90,1%) e gemidos (64%) foram os mais observados. Em 58% e 21% houve registro de lesões sofridas pelos pacientes e parceiros de cama respectivamente. Na maioria dos casos os comportamentos foram restritos a cama com o paciente deitado ou menos raramente sentado (35,5%) e mais raramente fora do leito (24,1%)

Na tese de doutorado pela Universidade de São Paulo na cidade de Ribeirão Preto, Sobreira-Neto (2014) estudou 55 pacientes com TCSR associado a DP diagnosticado por critérios clínicos e PSG. As manifestações mais comuns observadas foram: conversar (71,4%), gritar (60,7%), rir (42,9%), chutar (41,1%), esmurrar (37,5%) e chorar (32,1%). Em 25,4% e 20% dos pacientes já havia machucados os (as) companheiros (as) de cama e se machucados durante os episódios de atuação nos sonhos respectivamente. Apenas em 8,9% dos pacientes exibiam comportamentos fora do leito.

A outra queixa referida neste transtorno é em relação a características dos sonhos (IRANZO et al., 2016). Schenck acredita que há uma alteração no processamento e conteúdo dos sonhos no TCSR (SCHENCK et al., 2002). Normalmente os sonhos são mencionados como desagradáveis, vívidos e intensos e de curta duração e são caracterizados por ataques, ameaças, brigas e perseguições sofridas por pessoas ou até por animais, sendo na grande maioria das vezes o paciente a vítima

(FERNANDEZ-ARCOS et al.,2016; FANTINI et al., 2005; SCHENCK et al.,2002; UGUCCIONI et al., 2013; WING et al., 2008). No entanto em 5 a 10% dos pacientes não há qualquer lembrança dos sonhos durante as manifestações (FERNANDEZ-ARCOS et al.,2016; FANTINI et al., 2005; SCHENCK et al.,2002; UGUCCIONI et al., 2013; WING et al., 2008).

Apesar do comportamento muitas vezes violento dessas manifestações, ao contrário do que se imagina, a maioria dos pacientes relata uma boa qualidade de sono (70% na coorte de Fernandez-Arcos et al., 2016). Em mais de 40% dos pacientes não há lembra de qualquer atuação durante os sonhos, o que torna imprescindível a presença do acompanhante durante a anamnese e a PSG com vídeo sincronizado para o seu correto diagnóstico (FERNANDEZ-ARCOS et al.,2016; IRANZO et al 2016).

1.5 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Apesar do custo elevado e da pouca disponibilidade de leitos de Polissonografia (PSG) no sistema único de saúde (SUS) brasileiro, a PSG ainda é o método padrão para o diagnóstico do TCSR (AASM,2014). Estudos tem demonstrado que a PSG é capaz de determinar o diagnóstico em mais de 80% dos pacientes (FERNANDEZ-ARCOS et al.,2016). Ela permite a quantificação do REM sem atonia (RSA) e a caracterização dos comportamentos motores e ou vocalizações típicas da doença (AASM, 2014).

Para aumentar a sensibilidade na quantificação da atividade motora do sono REM, além da eletromiografia (EMG) mentoniana e pernas, já utilizadas rotineiramente, a versão mais recente do manual do estagiamento da Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) vem propondo a utilização da EMG em músculos acessórios, como os flexores ou extensores comuns dos membros superiores, que foram baseadas no estudo SINBAR (BERRY et al., 2016; IRANZO et al., 2011). Iranzo et al., (2011) demonstraram que tal montagem aumentou a sensibilidade para 94% e especificidade de 47% com valor preditivo negativo de 95% e positivo de 41% para o diagnóstico de TCSR.

Além disso, faz se necessária a utilização de um sistema audiovisual sincronizado ao traçado do exame (vídeo-Polissonografia) o que permite assim a

melhor caracterização dos comportamentos motores/vocalizações (BERRY et al., 2016).

Segundo a última Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (CIDS-3) (AASM,2014), o diagnóstico de TCSRi considera a presença obrigatória dos critérios de A à D presentes na tabela 1.

Tabela 1- Critérios diagnósticos para o TCSR de acordo a CIDS-3.

A.	Episódios repetidos de vocalizações e/ou comportamentos motores complexos durante o sono.
B.	Esses comportamentos devem ser documentados pela polissonografia durante o sono REM ou baseado na história clínica, presumidos ocorrerem durante o sono REM.
C.	Registro polissonográfico demonstra REM sem atonia.
D.	O distúrbio não é mais bem explicado por outra doença do sono, mental, medicamentos ou uso de substâncias.

Fonte: AASM, 2014

CIDS-3: classificação internacional de distúrbios do sono-3; TCSR: transtorno comportamental do sono REM

Durante a investigação clínica é necessário lembrar que apenas a presença do Rem sem atonia (RSA) não permite o diagnóstico do TCSR (AASM,2014). Além disso, vários medicamentos como os antidepressivos (tricíclicos, inibidores da recaptção da serotonina e noradrenérgicos), betabloqueadores lipofílicos como o propranolol, promovem um aumento do RSA, podendo desencadear uma forma TCSR secundária (LEE et al., 2016; ZHANG et al., 2013). Nesses casos, a repetição da PSG algumas semanas após a suspensão dos mesmos e a melhora dos sintomas e o retorno da atonia do REM podem ajudar na confirmação diagnóstica.

Nos últimos anos, alguns questionários de rastreio para o TCSR têm sido desenvolvidos e já validados em algumas populações (BOEVE et al.,2011; FRAUSCHER et al.,2012; LI et al., 2010; POSTUMA et al.,2012; STIASNY-KOLSTER et al.,2007). Dentre esses há o *REM Behavior Disorder Screen Questionnaire* (RBD-SQ), *REM Behavior Disorder Questionnaire–Hong Kong* (RBD-HK), *Mayo Sleep Questionnaire* (MSQ), o *REM Sleep Behavior Disorder Single Question* (RBD1Q), *Innsbruck REM Sleep Behavior Disorder Inventory* (BOEVE et al.,2011; FRAUSCHER et al.,2012; LI et al., 2010; POSTUMA et al.,2012; STIASNY-KOLSTER et al.,2007). Alguns possuem uma boa sensibilidade e especificidade, permitindo assim o rastreio

clínico e epidemiológico em grandes amostras, incluindo também o monitoramento clínico dos sintomas, como é o caso do RBD-HK (LI et al., 2010), no entanto não substituem de fato a PSG, que ainda é o método padrão para o diagnóstico do TCSR (AASM,2014) (TABELA 3). Até o momento o único questionário traduzido e validado ao português foi o *REM Behavior Disorder Screen Questionnaire* (RBDSQ) (STIASNY-KOLSTER et al.,2007; PENA-PEREIRA, 2015).

Tabela 2- Questionários de triagem existente para o TCSR

Escalas	RBDSQ-BR	MSQ	RBD-HK	RBD1Q	RBDI
No. Itens	13	16	13	1	9
Entrevistados	P; A	A	P; A	P; A	P; A
Uso potencial	Rastreio	Rastreio	Rastreio/ Seguimento	Rastreio	Rastreio
Tipo de resposta	Sim/Não	Sim/Não	Sim/Não	Sim/Não	Sim/Não
Validação	N=69 TCSR com DP versus DP sem TCSR	N=81 TCSR + demência	N=107 TCSRi; TCSR 2 ^a .	N=242 TCSRi	N=70 TCSRi/ 2 ^a
Diagnóstico	PSG - TCSR; entrevista nos controles saudáveis	PSG	PSG	PSG	PSG
<i>Cut off</i>	4/13	--	19/100	---	0,25
Sensibilidade	84%/57%	98%/72%	82%/86%	93%/87%	91%/85%
Especificidade					

Fonte: Modificado de Lam et al., (2013).

P: pacientes; A:acompanhantes; No: número; PSG: polissonografia; RBDSQ: REM Behavior Disorder Screen Questionnaire; RBD-HK: REM Behavior Disorder Questionnaire–Hong Kong; MSQ: Mayo Sleep Questionnaire; RBD1Q: REM Sleep Behavior Disorder Single Question; RBDI: REM Behavior Disorder Inventor; TCSR: transtorno comportamental do sono REM; TCSRi: transtorno comportamental do sono REM idiopático; TCSR 2^a: transtorno comportamental do sono REM secundário.

1.6. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Durante a investigação de quaisquer comportamentos motores violentos noturnos é necessária uma cuidadosa anamnese colhida preferencialmente junto com o (a) companheiro (a) de quarto (IRANZO et al.,2016). Além disso, um outro ponto importante é o início das manifestações. Sabemos por exemplo que o TCSRi é comumente diagnosticado entre os 50 a 85 anos, é rara antes da quinta década de

vida (ARNULF et al.,2012; FERNANDEZ-ARCOS et al.,2016; SCHENCK et al.,1996; SCHENCK et al.,2002). A presença de TCSR em indivíduos antes dos 50 anos, uma forma secundária como a narcolepsia, esclerose múltipla, desordens autoimunes ou o uso de medicamentos podem ser as causas (THOMAS et al.,2007; TIPPMANN-PEIKERT et al.,2005; SABATER et al 2014; VALE et al.,2016; ZHANG et al., 2013).

A epilepsia do lobo frontal e outras formas de parassonias, como o sonambulismo, terror noturno e outros distúrbios motores do sono também devem descartadas (DERRY, 2009; IRANZO et al.,2016). O sonambulismo e o terror noturno são parassonia do sono NREM que normalmente iniciam-se na infância e ou adolescência e às vezes persistem na vida adulta, no entanto, normalmente apresentam um histórico familiar positivo em parentes próximos. Essas parassonias emergem durante o sono de ondas lentas e mantem a atonia durante o sono REM, diferenciando-se do TCSR (AASM,2014). Em um estudo, Fernandez-Arcos et al., (2016) demonstraram que em 84% dos pacientes com TCSRi, exibiam as manifestações restritas ao leito e apenas 24% fora do mesmo. A presença de manifestações fora do leito é mais comum nas parassonias NREM do que no TCSR.

A apnéia obstrutiva do sono (AOS), na sua forma grave, pode manifestar-se também com movimentos e abalos motores violentos associados aos eventos respiratórios e muitas vezes pode mimetizar o TCSR (forma TCSR-símile) (IRANZO e SANTAMARIA,2005). Nesse caso o uso de aparelhos de pressão positiva e a eliminação dos eventos obstrutivos com a repetição da PSG noturna, demonstrando o desaparecimento dos sintomas, pode ajudar no correto diagnóstico (IRANZO e SANTAMARIA,2005).

Recentemente um grupo de pesquisadores de Barcelona descreveram oito pacientes que apresentavam uma forma de parassonia associada ao sono REM e N-REM (*overlapping parasomnia*). Esses pacientes possuíam TCSR associado a estridor e AOS, juntamente com a presença de anticorpos da classe IgG4 (IgLON5), direcionados a um antígeno da superfície neuronal, até então de função incerta. Esta nova desordem está associada a depósitos da proteína tau hiperfosforilada na superfície no tegmento hipotalâmico (SABATER et al.,2014).

1.7 A DOENÇA DE PARKINSON E O TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM

A Doença de Parkinson (DP) é uma afecção neurodegenerativa descrita em 1817 por James Parkinson e categorizada melhor cinquenta anos depois, por Jean-Martin Charcot, o qual cunhou o termo Doença de Parkinson (DP) em referência ao médico britânico (GOETZ 2011; PARKINSON, 1817).

A DP é considerada a segunda doença degenerativa mais comum em idosos, só abaixo da Doença de Alzheimer e é a principal causa de parkinsonismo (WINDERFELDT et al., 2011; WRAAJL, 1988). Ela acomete aproximadamente 1% da população acima de 60 anos e 4 a 5% dos indivíduos com mais de 85 anos (TOLOSA et al., 2006).

Sua etiologia provavelmente é multifatorial, participando para isso fatores intrínsecos e extrínsecos (HIRSCH et al., 2013; PRZEDBORSKI 2015; SULZER e SURMEIER, 2013). Dentre os fatores intrínsecos podemos enumerar a predisposição genética, o envelhecimento, prováveis disfunções mitocondriais, lisossomais, o estresse oxidativo e a neuroinflamação. Já os fatores extrínsecos envolvidos provavelmente são representados pelas toxinas ambientais, metais pesados e produtos químicos (ANTONY, 2013; HIRSCH et al, 2013; HINDLE, 2010; HWANG, 2013).

Hoje em dia, apesar da herança gênica já estabelecida, com mais de 18 locis gênicos descritos (PARK 1 ao PARK 18), em 90% dos casos, a apresentação esporádica e idiopática ainda é a forma mais frequente (ANTONY et al., 2013).

O Parkinson se caracteriza por uma progressiva perda dos neurônios dopaminérgicos nigro-estriatais da *pars compacta*, levando ao surgimento dos sinais clássicos da doença (PORRITT et al., 2006; KALIA e LANGE, 2015). No entanto tal processo degenerativo se caracteriza patologicamente por acúmulo de uma proteína pré-sináptica intracitoplasmática com cerca de 140 aminoácidos e denominada de α -sinucleína (JAKES et al., 1994; MAROTEAUX et al., 1988). Essa proteína é codificada pelo gene SNCA, localizado no cromossomo 4q21 (SPILANTINI et al., 1995). A α -sinucleína anômala é capaz de formar agregados conhecidos como corpúsculos de Lewi (SPILANTINI et al., 1995). De acordo com alguns modelos experimentais, ela é capaz de se propagar para outras áreas não infectadas, se comportando como uma

verdadeira proteína priônica (LUK et al.,2012; MASUDA-SUZUKAKE et al, 2014; TARUTANI et al.,2016).

O processo neurodegenerativo na DP se inicia provavelmente em uma sequência caudo-rostral descrita por Braak et al., (2003). Este processo ocorreria primeiramente nos núcleos motores dorsais do vago e bulbos olfatórios (estágio I), seguido do acometimento dos núcleos dorsais da rafe, *locus ceruleus* (estágio 2). No estágio 3 e 4, os corpúsculos de Lewy já são encontrados no limite do tegmento pontíneo e na *pars compacta* da substância nigra. Nos estágios 5 e 6, consideradas fases tardias da doença, há o acometimento do neocórtex (KALIA e LANGE,2015).

Os critérios diagnósticos da DP, atualmente aceitos, são aqueles do banco de cérebros da sociedade de Parkinson do Reino Unido e oriunda dos estudos de Hughes et al (1992 e 2001). Hughes et al., (1992) avaliando cem cérebros de pacientes diagnosticados clinicamente por neurologistas britânicos com DP, obteve a confirmação anatomopatológica em apenas 75% dos casos. Quando os critérios do Banco de Cérebros britânicos foram utilizados conseguiu-se aumentar a fidedignidade diagnóstica para mais de 90%. Segundos tais critérios, o diagnóstico de DP, envolve três etapas: I. A confirmação da síndrome parkinsoniana; II. Exclusão de outras formas de parkinsonismo; III. Confirmação diagnóstica baseada na resposta a levodopa e a evolução da doença (Quadro I). O paciente então terá diagnóstico de DP se apresentar bradicinesia, associada a tremor ou rigidez ou instabilidade postural. Além disso, é necessário que não tenha nenhum critério de exclusão (grupo 2) e tenha pelo menos três critérios de suporte positivos (grupo 3) (Quadro 1) (HUGHES et al., 1992, 2001).

Atualmente outros critérios alternativos têm sido desenvolvidos, como aqueles propostos pela Sociedade internacional de distúrbios do Movimento (MDS- *Movement Disorder Society*) (POSTUMA et al., 2015). Segundo tal critério (MDS-DP), o diagnóstico de DP pode ser classificado como clinicamente estabelecido ou provável. De acordo com esse critério, o primeiro critério essencial é o parkinsonismo, o qual é definido como a presença de bradicinesia, em combinação com pelo menos tremor de repouso ou rigidez. A Instabilidade postural foi retirada dos critérios essenciais, ao contrário do critério do banco de cérebros britânico (HUGHES et al., 1992, 2001). Para o diagnóstico de DP clinicamente estabelecida segundo a MDS-DP, são necessários ausência de critérios de exclusão absolutos, pelo menos dois critérios de suporte e ausência de sinais de alerta (*red flags*). Já no diagnóstico de DP clinicamente provável

deve haver ausência de critérios de exclusão absolutos e presença de sinais de alerta (*red flags*) contrabalanceados pelos critérios de apoio. No entanto mais estudos serão necessários para validação do MDS-DP (POSTUMA et al.,2015).

Quadro I- Critérios para a DP segundo Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido.

I. Critérios necessários para a DP
<ul style="list-style-type: none"> • Bradicinesia e pelo menos um dos seguintes sintomas abaixo: • Tremor em repouso • Rigidez • Instabilidade postural
II. Critérios excludentes para a DP
<ul style="list-style-type: none"> • História de acidente vascular cerebral de repetição • História de traumatismo craniano grave • História definida de encefalite • Crises oculogíricas • Tratamento prévio com neurolépticos • Remissão espontânea dos sintomas • Quadro clínico estritamente unilateral após três anos • Paralisia supranuclear do olhar • Sinais cerebelares • Sinais autonômicos precoces • Demência precoce • Liberação piramidal com sinal de Babinski • Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante • Resposta negativa a altas doses de levodopa • Exposição a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP)
III. Critérios de suporte positivo para o diagnóstico de DP (três ou mais são necessários para o diagnóstico)
<ul style="list-style-type: none"> • Início unilateral • Presença do tremor de repouso • Doença progressiva • Persistência da assimetria dos sintomas • Boa resposta à levodopa • Presença de discinesias induzidas por levodopa • Resposta à levodopa por cinco anos ou mais • Evolução clínica de dez anos ou mais

Fonte: Hughes et al., (1992); DP: Doença de Parkinson.

Antecedendo o diagnóstico da DP, há um conjunto de manifestações ditas não-motoras variadas que precedem em vários anos os sintomas motores clássicos (FANTINI et al., 2006; FERINI-STRAMBI et al.,2004; POSTUMA et al., 2011, 2012; TERZAGHI et al.,2013; ZHOU et al., 2017). Tais sinais e sintomas tem ganhado importância fundamental na prática clínica em virtude do reconhecimento precoce da DP. Entre as manifestações não-motoras reconhecidas há: a hiposmia, a depressão, constipação, as disfunções cognitivas e as queixas de sono entre outros (FANTINI et al., 2006; FERINI-STRAMBI et al.,2004; POSTUMA et al., 2011, 2012, 2015; TERZAGHI et al.,2013; ZHOU et al., 2017). Dentre estes a hiposmia e o TCSR são os mais bem estudados e conforme dito anteriormente, podem representar a disseminação caudo-rostral do processo patológico dentro do SNC (BRAAK et al., 2003). O envolvimento precoce do diencéfalo e do tronco cerebral justificaria então o surgimento dos transtornos do olfato e do TCSR como manifestações premonitórias da DP, por isso, há a necessidade da redefinição dos conceitos atuais da DP (POSTUMA et al., 2015).

Vários estudos têm demonstrado que o TCSRi possa representar um estágio pré-motor das sinucleinopatias (IRANZO et al 2006, 2013; SCHENCK et al., 1996, 2002, 2013; ZHOU et al., 2017). No estudo pioneiro, Schenck et al., (1996) em 29 pacientes diagnosticados com TCSRi, 38% desenvolveram DP em quatro anos. Em outro trabalho posterior, após 16 anos de seguimento desta mesma coorte, o mesmo autor demonstrou que 81% desses pacientes foram diagnosticados com DP, Demência por corpúsculo de Lewy ou atrofia de múltiplos sistemas (AMS) (SCHENCK et al., 2002). Após isso, vários outros pesquisadores têm comprovado tais achados (IRANZO et al., 2006, 2013; ZHOU et al., 2017). De uma forma semelhante ao encontrado em pacientes com DP, pacientes com TCSRi já apresenta muitas alterações em biomarcadores clínicos entre os quais podemos citar: a hiposmia, sintomas neuropsiquiátricos, baixa captação dos transportadores dopaminérgicos estriatais, sinais parkinsonianos sutis, hipercogenicidade nigral pelo doppler transcraniano, entre outros (POSTUMA et al., 2011, 2012, 2015).

1.8 A CANNABIS SATIVA E A VIA ENDOCANABINÓIDE

O cultivo da *Cannabis sativa* (CS) é ligado intimamente à história humana (BRUNNER, 1973; LI, 1973; MORNINGSTAR, 1985). Antes da descoberta de suas

propriedades farmacológicas, a CS já era cultivada para a fabricação de fibras (DEVINSKI et al 2015). Com a descoberta de seus efeitos médicos, o seu uso foi disseminado ao longo da civilização antiga. Na China e na Índia pré-cristã, era usada no tratamento da epilepsia, malária, tuberculose e depressão (ADAMS et al., 1940; LI, 1973; MORNINGSTAR, 1985). Médicos gregos e romanos a usaram durante os períodos clássicos e ao longo de todo o período medieval a CS também foi largamente empregada no tratamento dos enfermos (BRUNNER, 1973; DEVINSKI et al 2015).

Com o advento da era moderna, em virtude principalmente do desconhecimento dos seus mecanismos de ação, da forte política antidrogas e da descoberta de novos medicamentos, como os barbitúricos, hipnóticos e antidepressivos, no início do século XX, o uso médico da CS declinou (ITAI BAB, 2011).

Após a década de 60, com o isolamento do Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC), substância responsável pelos seus efeitos psicoativos, pelo professor Raphael Mechoulam e Yechiel Gaoni em Israel (MECHOULAM e GAONI, 1965; MECHOULAM et al., 1970) e posteriormente, anos mais tarde, de seus ligantes endógenos no Sistema Nervoso Central (SNC), a atenção para a CS retornou novamente para o centro da ciência moderna (DEVANE et al 1992; MECHOULAM et al., 1995, 1996).

Após 1970 novas substâncias, além THC, foram isoladas a partir da cannabis (AIZPURUA-OLAIZOLA et al., 2016; AIZPURUA-OLAIZOLA et al., 2017). Hoje conhecemos mais de 100 substâncias ativas produzidas a partir da CS, além do THC e do CBD (CBD) (AIZPURUA-OLAIZOLA et al., 2016; KARNIOL et al., 1974). No entanto, o CBD, ainda é o mais estudado, sendo presente em grande quantidade na CS e não possuindo efeitos psicoativos típicos do THC (KARNIOL et al., 1974). Talvez muitos dos efeitos terapêuticos da CS relatados até o momento, sejam devidos ao próprio CBD (BRUKI et al., 2015; CRIPPA et al., 2010; LEWEKE et al., 2007; ZUARDI et al., 1995).

O sistema endocanabinoide (SE) é um termo criado para definir um grupo de moléculas e receptores canabinóides e de enzimas endógenas, presente do Sistema nervoso central e periférico, que desempenham um papel importante na neuromodulação e talvez em muitos processos homeostáticos, como a plasticidade cerebral, o aprendizado e memória, a regulação do processo sono-vigília, o humor, a regulação do apetite e metabolismo e a termogênese entre outros (CASTILLO et al., 2012; KANO et al., 2009; MACARRONE et al., 2015; MAROSO et al., 2016). Esse

sistema foi descoberto no final da década de 80 e início da década de 90 (DEVANE et al 1992; MECHOULAM et al., 1995, 1996, 2010)

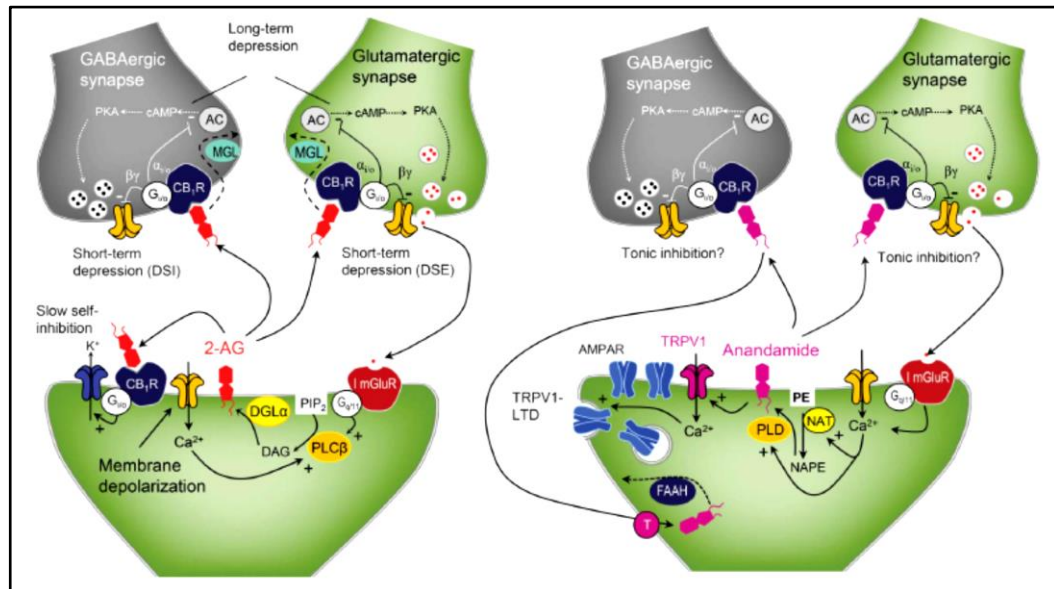
O SE atualmente conhecido é formado pelos seus ligantes endógenos, o 2-arachydonoyl-glicerol (2-AG) e o N-arachydonoyl-ethanolamide ou anandamida (EA) (KATONA & FREUND 2012; PIOMELLI et al 2014), pelos seus receptores acoplados a proteína G: o receptor de canabinóide tipo-1 (CB₁R), o receptor de canabinóide tipo-2 (CB₂R) e o receptor de potencial transitório tipo vanilóide-1 e 2 (TRPV1/V2) e por enzimas ligadas à sua biossíntese como o Diacil-Glicerol Lipase (DALG- α), a N-arachydonoyl-fosfatidil-etanolamida-hidrozilase (NAPE-PLD), bem como aquelas relacionadas a sua degradação, como a Hidrolase amido de ácidos graxos (FAAH) e a Monoacilglicerol Lipase (MAGL) (MATSUDA et al., 1990; MUNRO et al., 1993; MECHOULAM e PARKER, 2013; SMART e JERMAN, 2000).

O 2-AG e o EA são considerados os principais representantes do SE (KATONA & FREUND 2012; PIOMELLI et al., 2014). Eles são derivados dos fosfolipídios da membrana e são produzidos nos dendritos ou no soma de neurônios pós-sinápticos, em resposta a atividade excitatória (BENARROCH et al 2014; CASTILLO et al., 2012; KATONA & FREUND 2008, 2012; KANO et al 2009). O 2-AG e a EA agem como verdadeiros mensageiros retrógrados desse sistema, promovendo uma inibição curta (inibição supressão despolarização induzida-DSI; excitação supressão despolarização induzida-DSE) via bloqueio de canais voltagem dependente de Ca⁺ (tipo P/Q) ou mais duradoura, via CB₁R em terminais pré-sinápticos gabaérgicos ou glutamatérgicos através da via Adenosina Monofosfato Cíclico/Adenil ciclase (AMP_c/AC) (Figura 2) (BENARROCH et al., 2014; IREMONGER et al., 2013; OHNO-SHOSAKU & KANO 2014). Talvez, com estes achados, o SE seja um importante modulador da plasticidade sináptica (CASTILLO et al., 2012; MACARRONE et al., 2015; MAROSO et al., 2016).

Os dois principais estímulos celulares para a produção de 2-AG são o influxo de Ca⁺ associada a despolarização dos neurônios pós-sináptico e ativação dos receptores metabotrópicos glutamatérgicos classe-I (ImGlusRs) (PIOMELLI et al., 2014). A síntese de 2-AG é um mecanismo complexo e envolve a hidrólise do 4,5-bifosfato de fosfatidil-inositol (PIP₂) presente na membrana celular, pela fosfolipase C β (PLC β) levando a formação de diacil-glicerol (DAG) que é hidrolisada posteriormente pela diacil-glicerol lipase- α (DGL α) formando o 2-AG (CASTILLO et al., 2012; KATONA & FREUND 2008, 2012; KANO et al 2009). Já a síntese de anandamida pode envolver

várias vias (PIOMELLI et al., 2014). Uma das delas é provavelmente através do precursor N-arachidonoyl-fosfatidil-ethanolamide (NAPE) que é gerado pela enzima N -acetil-transferase ativada pelo Ca^{2+} (NAT) e é posteriormente hidrolisada pela fosfolipase D(PLD) originando a anandamida (PIOMELLI 2014; UEDA et al., 2013).

Figura 2- Sistema endocanabinoide, receptores (CB_1R) e ligantes



Fonte: Benarroch, 2014.

Entre os receptores endocanabinóides, o CB_1 , é o mais estudado até o momento, tendo uma ampla distribuição dentro do sistema nervoso central (SNC) como nos hipocampus, hipotálamos, amígdalas, estriatum, globos pálidos, pars reticulata, córtex cerebral (especialmente nas áreas associativas), coluna dorsal e núcleos do trato solitário e parabraquial (GLASS et al.,1997; KANO et al 2009; HERKENHAM et al., 1990). É expresso especialmente em sinapses gabaérgicas e em menor número, nas glutamatérgicas. Diferente do CB_1R , a expressão dos CB_2R é mais limitada aos órgãos periféricos do sistema imune, como baço, células sanguíneas. No SNC, estes receptores se encontram principalmente na micrógliia, astrócitos ativados, na substância nigra, cerebelo, nas células progenitoras neurais, oligodendrócitos e na barreira hematoencefálica (AMENTA et al., 2012; AVRAHAM et al.,2014; STELLA, 2010; RODRIGUEZ-CUETO et al.,2014; GARCIA et al., 2016; GOMES-GALVEZ et al.,2016)

Ao nível molecular, uma vez ocorrendo a ligação dos endocanabinóides ou de agonistas, como o próprio Δ^9 THC aos seus respectivos receptores (CBR), que são receptores acoplados a proteína G (GPCR), esse composto ligante-receptor, induzem a ativação de proteínas cinases que fosforilam resíduos de serina e treonina dos GPCR, tornando-os alvo da β -arrestina, que são responsáveis pela internalização do complexo ligante-receptor, através do mecanismo de endocitose (DELGADO-PERAZA et al., 2016). Após isso, a sinalização intracelular do SE ocorreria via proteína G ou também pela β -arrestina (DELGADO-PERAZA et al., 2016).

1.9 O TRATAMENTO DO TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM.

O tratamento do TCSR inicia-se sempre com orientações aos familiares como a proteção do ambiente no momento de dormir, a retirada de objetos perfurocortantes ou contundentes próximo ao leito, a proteção de janelas, o uso de leitos mais baixos, a separação do casal até o controle adequado dos sintomas, evitando-se assim, muitas vezes, aspectos legais associados (POYARES et al., 2005; SCHENCK et al., 2019). Um outro aspecto importante é tratar também distúrbios do sono comórbidos, como a apneia obstrutiva do sono (AOS) e PLM, que fragmentam ainda mais o sono como também a retirada ou a diminuição de medicamentos que podem induzir ou potencializar o RSA, como alguns antidepressivos (tricíclicos, inibidores seletivos da receptação da serotonina e noradrenalina), betabloqueadores lipofílicos (IRANZO e et al., 2016; SCHENCK et al., 2019; ZHANG et al., 2013).

Em relação ao tratamento farmacológico, os medicamentos atualmente existentes permitem apenas o controle sintomático, não evitando assim a neurodegeneração e a conversão do TCSR para as sinucleinopatias como normalmente ocorre (AURORA et al., 2010).

O objetivo principal do tratamento visa a redução da frequência e a intensidade das manifestações motoras e conseqüentemente a prevenção das lesões aos pacientes e/ou parceiros de cama e a melhora da qualidade de vida (IRANZO et al., 2016). Até o momento a experiência acumulada é oriunda em grande parte de estudos observacionais e de série de casos, com uma evidência científica limitada (AURORA et al 2010; ANDERSON et al., 2009; BOEVE et al 2003; BONAKIS et al., 2012; ESAKI et al., 2016; FERRI et al., 2013a, 2013b; KASHIHARA et al., 2-16; KUNZ e BENS, 1997, 999; LAPIERRE e MONTPLAISIR, 1992; LIN et al., 2013; LI et al., 2016;

McCARTER et al., 2013; NOMURA et al., 2013; SCHENCK et al., 2002; TAKEUCHI et al., 2001). Esses mesmos estudos demonstram que o clonazepam e a melatonina são os medicamentos mais eficazes no controle das manifestações. No entanto em 10 a 24% dos casos, não permitem o controle adequado dos sintomas (AURORA et al 2010; ANDERSON et al., 2009; BOEVE et al 2003; FERRI et al., 2013a, 2013b; KUNZ e BENS, 1997, 1999; LIN et al., 2013; LAPIERRE e MONTPLAISIR, 1992; LI et al., 2016; McCARTER et al., 2013; SCHENCK et al., 2002; TAKEUCHI et al., 2001).

Há poucos ensaios clínicos, randomizados e controlados no TCSR e os existentes apresentam um número limitado de pacientes (KUNZ e MALHBERG, 2010; SHIN et al., 2019).

Kunz e Malhberg (2010) em um ensaio clínico, duplo-cego, placebo-controlado e com delineamento do tipo cruzado, usaram 3mg de melatonina versus placebo durante quatro semanas, em oito pacientes com o diagnóstico de TCSR seguido de um período de washout de 3 a 5 dias. Eles observaram uma redução de épocas de REM tônico em relação a linha de base (39% versus 27%; $p= 0,0012$) associada a uma melhora na avaliação clínica global pela CGI (6,1 versus 4,6; $p= 0,0024$).

1.9.1 CANABIDIOL, NEUROPROTEÇÃO E O TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM

Há alguns anos, em alguns países, já existe a livre comercialização industrial de medicamentos produzidos a partir da CS, como o Epidiolex®, um composto formado por 98% de pureza de CBD, o Nabiximol (Sativex®), um spray nasal composto por uma proporção de 1:1 de CBD e THC (Tabela 4). No Brasil, recentemente, a partir de 2014, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) permitiu a importação e a retirada da CS da lista de substância proibidas para substâncias controladas. Através da resolução no. 129, de 2 de dezembro de 2016 e publicada em dezembro de 2016, no diário oficial da união, possibilita o registro e a industrialização em solo brasileiro dos produtos derivados da CS para fins medicinais (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016). A norma estabelece ainda que produtos comercializados contenham até no máximo 30mg por mililitro de CBD ou THC (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016). Em 2017 foi aprovado o primeiro registro brasileiro do medicamento derivado da CS, o Mevatyl, um composto de THC/CBD em forma de spray liberado para o tratamento

da espasticidade na Esclerose Múltipla (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

Tabela 3- Principais fitocanabinóides e canabinóides sintéticos

Nome Farmacológico	Composição	Nome comercial
CBG	CBG	Canasol®
β -caryophylline	β -caryophylline	--
Canabinol	CBN	--
Canabidiol	CBD	Epidiolex®/ Purodiol®/ Nabidiolex®
CBD/THC	CBD/ Δ^9 -THC	Mevatyl®
CBC	CBC	--
CBV	CBV	--
Dronabinol*	Δ^9 -THC	Marinol®
Nabilone*	Δ^9 -THC	Cesamet ®
Nabiximol	CBD/ Δ^9 THC	Sativex®
Rimonabanto*	Rimonabanto	Acomplia ®
Tetra-hidrocanabinol	Δ^9 -THC	Tetrabinex®

CBD: canabidiol; CBC: cannabicromeno; CBG: cannabigerol; CBV: cannabidivarin;
 Δ^9 THC: tetrahydrocannabinol. * Canabinóides sintéticos

A Academia Americana de Neurologia em 2014 (KOPPEL et al., 2014) e mais recentemente, a Academia Brasileira de Neurologia em 2015 (BRUKI et al., 2015), publicaram uma revisão crítica sobre o uso da CBD nas principais doenças neurológicas. De acordo com tais entidades, embora já haja trabalhos que demonstrem benefícios do CBD em algumas doenças neurológicas, como nas síndromes epiléticas de difícil controle, há ainda uma escassez de trabalhos controlados, duplo-cegos e randomizados e com número amostral satisfatório, que permitam conclusões definitivas para as outras condições (BRUKI et al., 2015; KOPPEL et al., 2014). Um dos principais motivos para isso foi a restrição dos

canabinóides para fins de pesquisa, o que dificultou a realização de ensaios clínicos para responder a tais questionamentos nestas últimas décadas.

Em muitas doenças degenerativas, como a DP, a Doença de Huntington e o Alzheimer, onde o processo fisiopatogênico segue um mecanismo celular comum, com inflamação, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial e redução dos fatores tróficos neurais (FAGAN e CAMPBELL 2014), pesquisas têm demonstrado que o SE pode também ser coadjuvantes (CHAGAS et al., 2014; FERNANDEZ-RUIZ et al., 2015; IUVONE et al., 2009; SANTOS et al., 2015).

Estudos com modelos experimentais de isquemia e trauma, tem demonstrado que a administração de agonistas seletivos do CB₂R (JWH-133, O-1966) melhoraram a recuperação após o infarto, reduzindo a quebra da barreira hematoencefálica nesses animais (AMENTA et al., 2012; ZARRUK et al., 2012). Isto ocorra por uma possível neurogênese ao sítio afetado por ação desses receptores, que são expressos também em células progenitoras neurais (BRAVO-FERRER et al., 2017).

Estudos em modelos animais da DP, tem demonstrado que o CBD tem um possível efeito neuroprotetor, contrabalanceando o efeito tóxico da infusão de 6-hidroxi-dopamina na substância nigra desses animais (GARCIA-ARENCIBIA et al 2007; LASTRESS-BECKER et al., 2005).

Santos et al., (2015) demonstrou “*in vitro*” que células tratadas com CBD foram capazes de reverter o efeito neurotóxico do MPP⁺, um metabólito ativo do MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,5,6 tetra-idropiridina), uma conhecida toxina capaz de induzir parkinsonismo *in vivo*. No entanto, o mecanismo exato ainda é incerto. Uma vez que o CBD não aumentou a expressão de NGF (Neural Growth Factor) e talvez previna a apoptose por MPP⁺ por via indireta, através da ativação de receptores trkA e aumento de proteínas neuronais de crescimento axonal e sinaptogênicas.

Apesar dos estudos em animais demonstrarem um efeito promissor, os estudos em humanos ainda são mais escassos. Chagas et al., (2014) em um ensaio clínico duplo-cego, placebo-controlado, com o objetivo de testar o efeito do CBD em 21 pacientes com DP sem demência ou comorbidades psiquiátricas, usando doses de 75 mg ou 300mg por dia de CBD versus placebo durante 6 semanas, demonstraram uma melhora nas escalas de qualidade de vida e bem-estar, sem, entretanto, haver melhora das escalas motores e nos níveis de fator neurotrófico plasmático derivado

do cérebro (BNDF). No entanto, seguimento curto do estudo e o número reduzido de pacientes, podem ter sido limitantes para conclusões mais abrangentes.

As explicações pelos quais o CBD poderia ter algum neuroprotetor na DP e nas demais sinucleinopatias ainda é muito especulativo. O CBD poderia promover assim um efeito anti-inflamatório, com redução do estresse oxidativo, atenuação da ativação glial e ou talvez, promover a homeostase glutamatérgica (FERNANDEZ-RUIZ et al., 2013). Uma subclasse de receptores canabinóides, o CB₂R, são expressas em micróglia, assim como os macrófagos periféricos, são fundamentais ao equilíbrio entre um estado pro-inflamatório (M1) ou neuroprotetor (M2) (FERNANDEZ-RUIZ et al., 2015; JIA et al., 2016). Assim, a expressão de CB₂R glial, permite que o SE participe da integridade, sobrevivência e da homeostase neuronal, especialmente quando a micróglia se torna reativa (FERNANDEZ-RUIZ et al., 2007, 2015).

Estudos em modelos animais e em humanos da DP, observam-se uma hiper-regulação (*up-regulation*) dos CB₂R nas micróglia ativadas nigrais nas fases avançadas, demonstrando que o SE pode estar envolvido no processo fisiopatológico nessa doença (GOMEZ-GALVEZ et al., 2016).

Chagas et al., (2014) em um ensaio clínico aberto com 4 pacientes, com idade média de 63,5 anos, sendo dois com o diagnóstico de TCSR e dois com provável TCSR, testaram o CBD com doses de 75mg ou 300mg por dia. Os autores observaram uma melhora rápida e completa dos sintomas em três e parcial em um, durante o seguimento desses pacientes.

O mecanismo pelo qual o CBD melhora os sintomas do TCSR ainda é desconhecido e não sabemos inclusive, se são decorrentes da ação direta através dos CB₁R e CB₂R ou da ação serotoninérgica sobre os receptores 5HT_{1A} (ZANELATI et al., 2010). Sabemos, por exemplo, que os receptores CB₁R tem uma ampla distribuição dentro do SNC e em regiões promotoras do ciclo sono-vigília (HERKENHAM et al., 1990). Estudos acerca da influência da CS sobre o sono em humanos iniciaram na década de 70 (BARRATT et al., 1974; FEINBERG et al., 1975; FEINBERG et al., 1976; PIVIK et al., 1972). Esses estudos têm demonstrado que o uso tanto do extrato natural da CS ou do Δ^9 -THC, induzem uma redução na latência do sono (COUSENS e DIMASCIO, 1973), redução da vigília após o início do sono (PIVIK et al., 1972), aumento do estágio N3 (FEINBERG et al., 1975; BARRATT et al., 1974) e redução do sono REM (FEINBERG et al., 1975; FEINBERG et al., 1976; PIVIK

et al., 1972). No entanto trabalho mais recentes, usando metodologias mais rigorosas, usando o CBD, um componente não psicoativo da CS com características ansiolíticas, tem demonstrado diferentes efeitos sobre o sono, dependendo da dose. Dose mais baixas tem um efeito mais estimulatório no alerta e doses maiores do que 300mg um efeito ansiolítico e sedativo (CRIPPA et al., 2004; ZUARDI et al., 1993) o que poderia explicar em parte os resultados preliminares obtidos por Chagas et al., (2014) no TCSR.

Em virtude de poucos ensaios clínicos na literatura com o CBD, se faz necessária a realização de mais estudos clínicos, com um número maior de pacientes para poder melhor responder a questionamentos científicos acerca do tema.

2.0 OBJETIVO PRINCIPAL:

1. Verificar a eficácia do CBD no controle dos sintomas do TCSR em pacientes com DP.

2.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Avaliar se o tratamento com CBD pode melhorar a qualidade do sono, sonolência excessiva e o movimento periódico de pernas nos pacientes com DP e TCSR.
2. Avaliar se o tratamento com CBD pode melhorar o índice de REM sem atonia na PSG.
3. Avaliar se o tratamento com CBD pode melhorar a eficiência do sono, o tempo total de sono e o índice de despertar na PSG.
4. Avaliar se o tratamento com CBD pode melhorar a qualidade de vida pelo PDQ-39
5. Avaliar se o tratamento com CBD pode melhorar os sinais não motores através do UPDRS.

3.0 METODOLOGIA

3.1 LOCAL DO ESTUDO:

O estudo foi realizado no ambulatório de doenças extrapiramidais (AEXP) e no laboratório de neurofisiologia clínica do serviço de neurologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo-USP (HC-FMRP-USP) entre junho de 2017 a dezembro de 2019.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

O estudo clínico realizado foi randomizado, paralelo, duplo-cego e controlado, realizado em um único centro, com duração aproximada de 12 semanas. Foram selecionados 36 pacientes para o estudo que foram alocados para receber o tratamento ativo com CBD (Grupo CBD) ou tratamento placebo (Grupo Placebo). Foi feita uma randomização simples por sorteio pareados por idade e sexo.

3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo foi composta primariamente por pacientes com DP atendidos no ambulatório de doenças extrapiramidais do setor de neurologia (HC-FMRP-USP) e, em um segundo momento, oriundos de uma chamada pública aberta a população.

3.3.1 SELEÇÃO

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local sob o no. CAAE 66462217.2.0000.5440 e registrado na plataforma: www.ensaiosclinicos.gov.br, sob o registro: RBR-5fwhf7, em 22 de novembro de 2017.

Segundo os critérios de elegibilidade, os pacientes eram convidados para a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE em duas vias (APÊNDICE-5) caso aceitassem participar do mesmo. Foi explicado que os participantes poderiam ter o direito de retirar seu consentimento a qualquer momento, sem nenhuma penalidade ou prejuízo ao seu tratamento, conforme as diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Para o estudo foram recrutados pacientes com diagnóstico de doença de Parkinson (DP) segundo os critérios do banco de cérebros de Londres (HUGHES et al., 1992) que faziam seguimento no ambulatório de distúrbios do movimento do HC-FMRP-USP e oriundos de uma chamada pública aberta a população, divulgada nas mídias locais.

3.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critérios de inclusão:

Foram incluídos no estudo pacientes atendidos consecutivamente no ambulatório de doenças extrapiramidais e de uma chamada pública que apresentassem os seguintes critérios abaixo:

1. Diagnóstico de DP segundo os critérios do banco de cérebros de Londres (HUGHES et al., 1992) em estágio 1-4 da escala Hoehn and Yahr (GOETZ et al., 2004);
2. Maiores de 18 anos de idade;
3. Diagnóstico de TCSR de acordo com os critérios da 3ª edição da Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (CIDS-3) (AASM, 2014);
4. Com gravidade e frequência suficientes para a indicação de um tratamento sintomático ou seja: com frequência de 1 ou mais noites de eventos comportamentais semanalmente, avaliados pelo diário do sono;
5. Que aceitassem participar do estudo e assinassem o TCLE.

Critérios de exclusão:

Não foram incluídos nesse estudo os pacientes:

1. Em ajuste das medicações antiparkinsonianas;
2. Com diagnóstico de demência (BERTOLUCCI et al., 1994; BRUCKI et al., 2003);
3. Apresentando alucinações significativas (score > 2 no item psicose na *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) (GOETZ et al., 2008);
4. Apresentando delírios.

5. Depressão moderada a grave (pontuação maior do que 20 pontos na escala de depressão de BECK-2) (BECK et al., 1996);
6. Sem um (a) companheiro (a) com quem divida o quarto;
7. Possuir doenças sistêmicas graves ou descompensadas;
8. Possuir provável TCSR leve, com episódios esporádicos e não significativos clinicamente pelo diário do sono: menos de 1 evento de noites comportamentais/semana);
9. Polissonografia sem evidência de sono REM e ou com tempo total de sono (TTS) menor do que 4 horas;
10. Ser etilista ou fazer uso de drogas ilícitas;
11. Pacientes com DP em estágio 5 da escala Hoehn and Yahr (GOETZ et al., 2004).
12. Pacientes que não preenchessem adequadamente o diário do sono.

3.3.3 ALOCAÇÃO E CEGAMENTO

Os participantes da pesquisa foram aleatoriamente alocados em um dos grupos de tratamento em uma proporção 1:1, com base em um esquema de randomização simples pareados por idade e sexo. Uma única pessoa pertencente ao laboratório de psicofarmacologia (SB) do departamento de neurociência e ciência do comportamento da FMRP, era responsável pela randomização e por manter o arquivo da randomização em um local seguro com o objetivo de manter a imparcialidade e confiabilidade interna. Esta mesma pessoa não participou das outras fases da pesquisa. Nem os pacientes, nem os pesquisadores sabiam dos pacientes alocados em um dos grupos. Os arquivos só foram quebrados após o término do estudo após a conclusão do banco de dados. Os códigos poderiam ser quebrados também se um tratamento de ação específica de emergência fosse prescrito aos pacientes. Nesses casos, o pesquisador em caráter de emergência poderia informar a identidade do tratamento quando acionado por um outro médico.

3.4 INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA

O Canabidiol (CBD) usado na pesquisa foi oriundo da empresa BSPG-Pharm, Sandwich (UK). O mesmo foi disponibilizado em forma de pó, com 99.6% de pureza.

Para a confecção das cápsulas, o extrato em pó contendo CBD foi dissolvido em óleo de milho e apresentando em cápsulas gelatinosas contendo 75mg ou 150mg de CBD e armazenadas em cartelas no laboratório de psicofarmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Este mesmo lote de CBD inclusive, foi utilizado em uma tese para avaliação dos seus efeitos sobre o sono em indivíduos saudáveis (LINHARES, 2017).

O placebo foi composto por cápsulas gelatinosas contendo óleo de milho idênticas ao CBD e preparados no laboratório de psicofarmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP e armazenados no freezer em frascos idênticos ao do CBD com o nome dos pacientes (Figuras 3 e 4).

Os pacientes foram instruídos a ingerirem as cápsulas de CBD ou placebo à noite, logo após o jantar, sob a supervisão de seus familiares e cuidadores, inclusive na noite de realização da polissonografia. Tanto os pacientes quanto os pesquisadores eram mantidos cegos quanto a presença do canabidiol ou placebo durante o período do estudo.

Figura 3 - Confecção das cápsulas



Figura 4 - Aparência das cápsulas

Optou-se pelo uso de placebo no estudo, pois, sem o seu uso, não seria possível obter uma conclusão confiável a respeito do ensaio clínico em questão. Segundo os pacientes não tratados, não sofreram quaisquer prejuízos, uma vez que o transtorno comportamental do sono REM é um distúrbio crônico entre os pacientes com DP e os tratamentos atuais vigentes são pouco eficientes, com um número limitado de substâncias, além disso, os mesmos foram mantidos com as drogas convencionais já em uso.

3.4.1 POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

Os pacientes do Grupo CBD (Canabidiol) foram tratados com doses iniciais noturnas de 75mg de CBD, que foram tituladas semanalmente até a dose de 300mg da seguinte forma: uma capsula contendo 75mg de CBD na primeira semana, uma cápsula contendo 150 mg de CBD na segunda semana. A partir da terceira semana, duas cápsulas contendo 150mg de CBD até a 12^a. de tratamento. Caso ocorresse algum efeito colateral durante a titulação da dosagem, seria mantida a última dose tolerada. O Grupo placebo recebeu a mesma quantidade de cápsulas.

A fase de tratamento duplo-cego durou 12 (+/- 4 semanas) semanas. Na 12^o. semana, os pacientes de ambos os grupos (CBD e placebo) tiveram a mediação ativa e placebo suspensas.

Os pacientes foram monitorados regularmente quanto ao surgimento de efeitos colaterais relacionados ao uso de CBD sob acompanhamento do comitê de ética do Hospital.

3.4.2 ADESÃO AO TRATAMENTO

Durante o acompanhamento os pacientes eram orientados a devolver os recipientes durante as visitas. A contabilidade do medicamento foi realizada em cada avaliação. Os participantes eram inqueridos para o relato de quaisquer interrupções não intencionais ou doses omitidas em cada visita

3.5 CONCLUSÃO E DESCONTINUIDADE DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Foi considerado que um participante da pesquisa concluísse o período de tratamento duplo-cego, caso ele continuasse o medicamento ou placebo até o período final das 12 semanas, de acordo com o Cronograma de eventos (APÊNDICE-3).

Um participante da pesquisa era descontinuado permanentemente do estudo se:

- O pesquisador considerou que, por motivos de segurança, como o surgimento de um evento adverso, fosse importante para o participante da pesquisa interromper o medicamento do estudo;
- O participante da pesquisa solicitasse a descontinuação permanente do estudo.

Um participante foi retirado do estudo se:

- Perda de contato (documentadas e feitas através de telefones, e-mails e mensagens instantâneas, presentes nos registros do paciente)
- Retirada do consentimento do estudo.

O medicamento do estudo podia ser temporariamente descontinuado, desde que tais interrupções fossem mínimas durante o acompanhamento. Caso um participante descontinuasse temporariamente a medicação e se ela não fosse reintroduzida antes da 12^{a.}, ele foi considerado permanentemente descontinuado do estudo.

O CBD alocado aos participantes descontinuados ou retirados não podiam ser usados em outros participantes.

3.6 RELATO DE EVENTOS ADVERSOS.

O Canabidiol é uma droga segura e já usada em pesquisas de fase 2/3, sem eventos adversos graves, conforme estudos prévios publicados pelo nosso grupo (LINHARES, 2017).

A ocorrência de eventos adversos foi acompanhada durante todo o tratamento duplo-cego e na fase de descontinuação (vide-Cronograma de Eventos). Para isso, foi considerado evento adverso, a ocorrência médica desfavorável de um participante da pesquisa que recebe um medicamento (investigacional ou não), podendo este ser qualquer sinal, sintoma ou doença desfavorável e inesperado, temporariamente associado com o uso de um medicamento. Os evento adversos não necessariamente possuem relação causal com o tratamento (CONFERÊNCIA INTERNACIONAL EM HARMONIZAÇÃO,2017).

O evento adverso foi considerado associado ao uso de medicamento se a atribuição for possível, provável ou muito provável pelas definições abaixo:

- Não relacionado: um evento adverso que não está relacionado ao uso do medicamento;
- Duvidoso: um evento adverso para qual uma explicação alternativa é mais provável;
- Possível: um evento adverso que pode ocorrer em decorrência do uso do medicamento. A relação no tempo é razoável; portanto, a relação causal não pode ser excluída. Uma explicação alternativa é inconclusiva;
- Provável: um evento adverso que pode ocorrer em decorrência do uso do medicamento. A relação no tempo é sugestiva (ex. confirmada pela retirada do medicamento). Uma explicação alternativa é menos provável;
- Muito provável: um evento adverso que está listado como possível e não pode ser razoavelmente explicado por uma explicação alternativa. A relação no tempo é muito sugestiva (ex. confirmada pela retirada e reintrodução do medicamento).

Os eventos adversos também foram classificados segundo os critérios de gravidade abaixo:

- Leve: percepção dos sintomas que são facilmente tolerados, que causam desconforto mínimo e não interferem nas atividades diárias.

- Moderado: presença de desconfortos suficientes para interferir na atividade normal.
- Severo: sofrimento extremo, que causa comprometimento significativo da função ou incapacitação que impede as atividades diárias normais.

3.6 AVALIAÇÃO DO ESTUDO

3.4.6.1 DESFECHOS

Os desfechos principais para análise de eficácia do tratamento foram:

1. Melhora da frequência do TCSREM (noites com TCSR) avaliado pelo diário do sono e melhora clínica global (CGI-I e CGI-S) (GUY, 1976).

Desfechos secundários:

1. Melhora da qualidade geral de sono através do PSQi (BUYSSE et al., 1988; BERTOLAZI et al, 2011) e pelo diário do sono;
2. Melhora da escala de sono de Parkinson (PDSS-1) (CHAUDHURI et al.,2002; MARGIS et al., 2009);
3. Melhora da escala de sonolência de Epworth (JOHNS et al.,1992);
4. Melhora do REM sem atonia na PSG;
5. Melhora do tempo total de sono (TTS), da eficiência do Sono (EF), do índice de despertar e do movimento periódico de pernas (PLMi) na PSG;
6. Melhora da qualidade de vida através do PDQ-39;
7. Melhora dos sinais não motores através do MDS-UPDRS.

3.7 ESTAGIAMENTO DO PARKINSON

Para avaliar o comprometimento funcional da população em estudo, foram utilizadas as seguintes ferramentas durante o período basal e na 12^o de tratamento: Escala Unificada para Avaliação da Gravidade da Doença de Parkinson (MDS-UPDRS) (GOETZ et al., 2008), escala de estadiamento de Hoehn-Yar (GOETZ et al., 2004) e a PDQ-39 (PETO et al.,1995). O MDS-UPDRS foi realizado durante os períodos “*on e off*”. Para o período “*off*”, foi solicitado que os pacientes ficassem sem o uso das medicações dopaminérgicas por pelo menos 12 horas antes da avaliação. A aplicação da escala foi realizada por um neurologista especializado em transtorno do movimento e cego a intervenção.

A entrevista para avaliação de demência na população estudada foi realizada pelo pesquisador CM. Foi utilizada a seguinte ferramenta: Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (BERTOLUCCI et al., 1994; BRUCKI et al., 2003).

3.8 AVALIAÇÃO DO SONO E ACOMPANHAMENTO DO ESTUDO.

Durante o estudo, todos os pacientes foram avaliados no período basal, na 4^o. semana (+/-7dias), na 8^o. semana (+/-7dias), na 12^o. semana (+/-7dias) e na 14^o. semana (+/-7dias) (Apêndice-3). Para avaliação da qualidade do sono foram utilizadas as seguintes escalas: escala de Pittsburgh (BUYSSE et. al., 1988; BERTOLAZI et al, 2011), PDSS-1 (*Parkinson Disease Sleep Scale*) (CHAUDHURI et al., 2002; MARGIS et al., 2009), escala de sonolência de Epworth (JOHNS, 1991) e escala internacional de graduação de severidade da Síndrome das Pernas Inquietas (MASUKO et al., 2008). Para a análise da frequência dos sintomas do TCSR, foi utilizado um diário semanal do sono (APÊNDICE-3). Além disso, foi utilizada uma escala de impressão clínica global (CGI) para o acompanhamento dos pacientes (GUY, 1976).

Todos os pacientes do projeto foram avaliados através do questionário de sono de Pittsburgh (BUYSSE et. al., 1988; BERTOLAZI et al, 2011) que já fora validado para o português. O questionário de Pittsburgh é um questionário usado mundialmente nas pesquisas sobre qualidade do sono, é composto de 19 itens reunidos em 7 grandes grupos que avaliam a duração, a latência, a eficiência do sono e queixas diurnas. Cada grupo recebe uma nota de 0-3 que é somada para compor um escore final ou PSQI –*Pittsburgh Scale Questionnaire Index*, que varia de 0-21 pontos. Os escores mais altos indicam pior qualidade do sono. A escolha de tal questionário foi feita pelo fato do mesmo ser largamente utilizado e fácil de ser aplicado. Com nível de corte de 5 pontos, ele atinge uma sensibilidade de 89,6% e especificidade de 86,5 % diferenciando indivíduos saudáveis de pacientes com queixas de sono (“bom dormidor/mau dormidor”). Com o mesmo corte atinge-se uma sensibilidade para identificar insones (84,4%), pacientes com hipersonia (88%) e depressivos (97%).

Os pacientes também foram avaliados através de uma escala de sono desenvolvida e validada para a DP e denominada de PDSS-1 (*Parkinson Disease Sleep Scale*) (CHAUDHURI et al., 2002; MARGIS et al., 2009). Esta escala é composta de quinze perguntas abrangendo várias queixas de sono na DP. A

pontuação total varia de 0 até 150 pontos. Quanto maior a pontuação, melhor é a qualidade do sono.

A análise da sonolência excessiva foi realizada pela escala de sonolência de Epworth. Esta escala é composta de 8 itens que medem a propensão para o sono em várias situações cotidianas. Em cada item o paciente pontua de 0 até 3 pontos, dependendo da gravidade dos seus sintomas. A pontuação máxima é de 24 pontos e a mínima de 0. Para efeito de análise, uma pontuação maior ou igual a 10 pontos foi considerada indicativo de sonolência excessiva (JOHNS,1991).

A escala de impressão clínica global (CGI) é uma ferramenta utilizada para se avaliar a gravidade dos sintomas, resposta ao tratamento e eficácia em estudos de intervenção clínica desde a década de 70 (GUY, 1976) (APÊNDICE-5). Ela avalia a gravidade da doença (CGI-S) e a melhora (CGI-I) após uma intervenção. Ela varia de 1 a 7 pontos (GUY, 1976). No estudo em questão, ela foi aplicada por um único pesquisador (CM).

A frequência de manifestações comportamentais foi avaliada através do diário do sono aplicado aos pacientes e cuidadores durante o período do estudo (APÊNDICE-3). Os pacientes e cuidadores foram treinados antes do início do estudo e instruídos a preencherem as informações diariamente, logo ao despertarem. Para a frequência de manifestações, foram contabilizadas a frequência de eventos comportamentais (motores e vocalizações) (noites de eventos comportamentais) totais no período, divididas pelas semanas de acompanhamento.

Para a Classificação dos distúrbios do sono foi utilizada a classificação internacional de distúrbios do sono (CIDS-3) (AASM,2014).

3.8.1 POLISSONOGRAFIA NOTURNA

Todos os pacientes foram submetidos a uma polissonografia (PSG) noturna no laboratório de Neurofisiologia Clínica do HC-FMRP-USP (12ª. andar) no início da avaliação e ao final da pesquisa na 12ª semana (+/-7dias).

Foi utilizado um polígrafo digital (Sommeil-SC800, com 45 canais, Meditron Ltda, Brasil). Dados foram coletados usando eletroencefalograma (EEG) (de acordo com o sistema 10-20), com eletrodos: F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, O2-A1, O1-A2, oculograma bilateral (EOG-D, EOG-E), eletrocardiograma (ECG), EMG de superfície em músculos: mentonianos, submentonianos, tibiais anteriores direito e esquerdo,

flexores de membros superiores direito e esquerdo. A respiração foi monitorada usando transdutores de pressão e termistor nasal (Meditron, Brasil), esforço respiratório foi avaliado através de cintas torácicas e abdominais do tipo piezo-elétricas (Meditron, Brasil). A posição do corpo foi avaliada por sensor de posição corporal (Meditron, Brasil). A saturação de O₂ foi avaliada por oxímetro de pulso (oxímetro integrado, Meditron, Brasil). O vídeo foi gravado por uma câmera infravermelha sincronizado com a polissonografia (Intelbrais, Brasil).

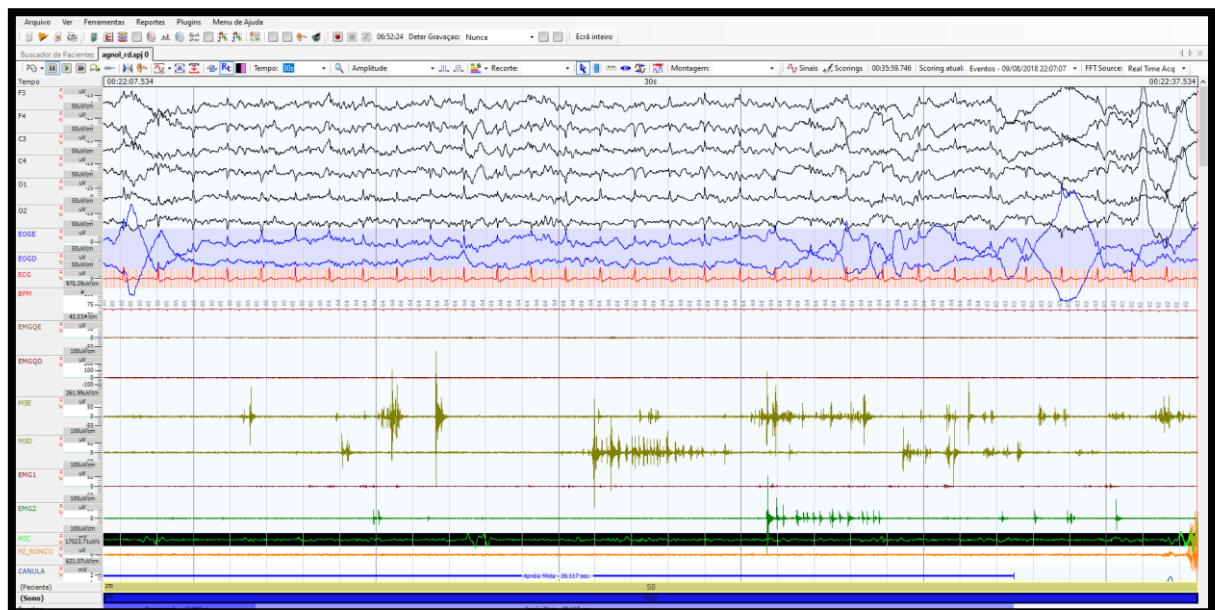
Os pacientes que apresentavam na PSG basal, um tempo total de sono (TTS) menor do que 4 horas ou ausência de sono REM, eram oferecidas uma segunda oportunidade para a sua realização, caso não aceitassem ou não atingissem tais critérios, os pacientes eram excluídos do estudo.

O estadiamento do sono foi realizado segundo os critérios da Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) por meio de médicos treinados e cegos ao estudo (BERRY et al., 2016). Para o diagnóstico de TCSR foram utilizados os critérios polissonográficos da AASM versão 2.3 (BERRY et al., 2016). Segundo ele, o TCSR foi definido pela presença de atividade muscular sustentada (tônica) de queixo e/ou atividade muscular transitória (fásica) de mento ou membros durante o sono REM (BERRY et al., 2016) (Figura 5).

Para a quantificação da atividade muscular foram utilizados os critérios usados previamente pelo grupo "SINBAR" (FRAUSCHER et al 2012; IRANZO et al., 2011). Em nosso estudo a atividade fásica dos músculos mentonianos, flexores superficiais dos membros superiores e tibiais anteriores foi visualmente quantificada durante o sono REM por pesquisadores cegos em mini-épocas de 3 segundos em todo o período do sono REM. A atividade tônica foi quantificada em épocas de 30 segundos por um aumento do tônus no mento persistente por mais de 50% da época durante o sono REM. Quando houve atividade fásica superposta a atividade tônica na ENMG de queixo, foi utilizado os mesmos critérios para a classificação da atividade fásica descrita acima. A atividade fásica foi definida como qualquer "burst" de atividade muscular nos canais de mento, flexores de membros superiores ou tibiais com duração de 0,1 a 5 segundos e que exceda duas vezes a atividade em relação a ENMG de base (FRAUSCHER et al 2012; IRANZO et al., 2011). Cada miniépoca foi estadiada em: 0 (zero) quando atividade fásica era ausente, 1 (um) quando presente. As miniépocas com artefatos foram excluídas das análises. Para o cálculo do índice

de REM sem atonia fásico foi utilizada a quantidade de mini-épocas de qualquer atividade fásica sobre as mini-épocas de REM total multiplicada por 100 e para o cálculo do index de REM tônico a quantidade de épocas de atividade tônica sobre épocas de REM total multiplicada por 100 (FRAUSCHER et al 2012; IRANZO et al., 2011). A atividade muscular foi analisada em todos os canais, usando filtros de baixa frequência a 10Hz e de alta frequência a 100Hz e com impedância de superfície menor do que 10k Ω

Figura 5: Atividade fásica nos músculos flexores dos membros superiores e tibiais na polissonografia.



3.8.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

As avaliações neuropsicológicas foram realizadas por duas neuropsicólogas pertencentes ao grupo (N e MP). As avaliações neuropsicológicas foram realizadas durante a fase de seleção e na 12^o. semana de tratamento.

Para diagnosticar os transtornos do humor e transtornos de ansiedade clinicamente significativos, os módulos E, F, G, H, I, P e A do Mini Inventário Internacional Neuropsiquiátrico (MINI) foram utilizados como padrão ouro durante a fase de seleção da pesquisa (LECRUBIER, et al., 1997).

Para avaliação da intensidade da depressão foi utilizada a escala de Depressão de BECK-II que é universalmente usada em estudos clínicos e já validada ao

português (BECK et al 1996). Esta escala é composta de 21 itens, cada um indo de 0 a 3 pontos, que abordam os sintomas somáticos e psicológicos da maior parte dos episódios depressivos maiores. Consideraremos o nível de corte > 13 para o diagnóstico de depressão, pois garante um nível de sensibilidade de 81% e especificidade de 92%. Para o estudo, consideraremos os níveis de 13-19 como depressão leve, 20-28 moderada e 29-63 como depressão grave respectivamente (BECK et al., 1996). Pacientes com pontuação de Beck maior do que 20 pontos foram excluídos da pesquisa. Além disso foi utilizada a escala de Depressão de Zung (CHAGAS et al., 2009) que é uma escala já traduzida ao português pelo nosso serviço. A escala mostra-se útil como rastreio de depressão em pacientes com DP. Com um ponto de corte de 55, mostrou-se com boa sensibilidade (89%) e especificidade (83%) e boa consistência interna (CHAGAS et al., 2009).

Para se avaliar a ansiedade foi utilizado o inventário Ansiedade de Beck (BAI) e a escala de ansiedade no Parkinson (PAS). A primeira consiste em 21 questões, com pontuação máxima de 63 pontos. Cada questão vale de 0 até 3 pontos. Foi considerado pontuação de 0-7: grau mínimo de ansiedade, 8-15: grau leve de ansiedade, 16-25: grau moderado de ansiedade e 26-63: grau severo de ansiedade (BECK et al 1988). A PAS é uma escala recentemente traduzida e validada para a ansiedade na DP. Ela avalia a ansiedade episódica, crônica e fobia social (LEENTJENS et al., 2014).

3.9 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Para a descrição de variáveis quantitativas, são apresentadas as seguintes medidas descritivas: média, desvio padrão (DP), mediana (Q50), quartil 25% (Q25) e quartil 75%(Q75). Para as variáveis qualitativas, são apresentadas frequências absolutas e percentuais.

Para a comparação de variáveis quantitativas entre grupos independentes, foram utilizados os testes T de Student ou de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição das variáveis. Para testar a normalidade das variáveis, foi considerado o teste de Shapiro Wilk. Para a comparação de variáveis categóricas entre grupos independentes foi utilizado o teste exato de Fisher.

Para avaliar a hipótese de que existe diferença na evolução dos indivíduos ao longo do tempo nos dois grupos, foi utilizada a Anova não paramétrica para dados longitudinais em fatores (BRUNNER et al., 2002) que permitem que permite avaliar efeitos “entre” e “intra” sujeitos, similar à Anova para medidas repetidas paramétrica. Nessa análise, são apresentados p-valores referentes a três possíveis efeitos: tempo (T), grupo (G) e interação (I) entre os fatores tempo e grupo. A existência de efeito de interação evidencia que a evolução ao longo do tempo de um grupo ocorre de forma diferente da evolução do outro grupo. Quando não há efeito de interação, podemos avaliar os efeitos de tempo e grupo separadamente.

No box plot criado para as variáveis noites de TCSR, CGI-I, CGI-S, a medida de tendência central escolhida foi a média e os quartis 25% e 75%. Os valores “*outliers*” são demonstrados como pontos escuros.

Foi realizada a análises de intenção de tratamento para os pacientes randomizados para os desfechos principais.

Para o cálculo amostral foi utilizada um estudo prévio de Chagas e cols (2014). Fixando o erro tipo 1 em 5% e o β em 0,2 e considerando uma redução de no mínimo de 50% das manifestações comportamentais necessária, dezesseis pacientes em cada grupo foram necessários para os desfechos principais escolhidos.

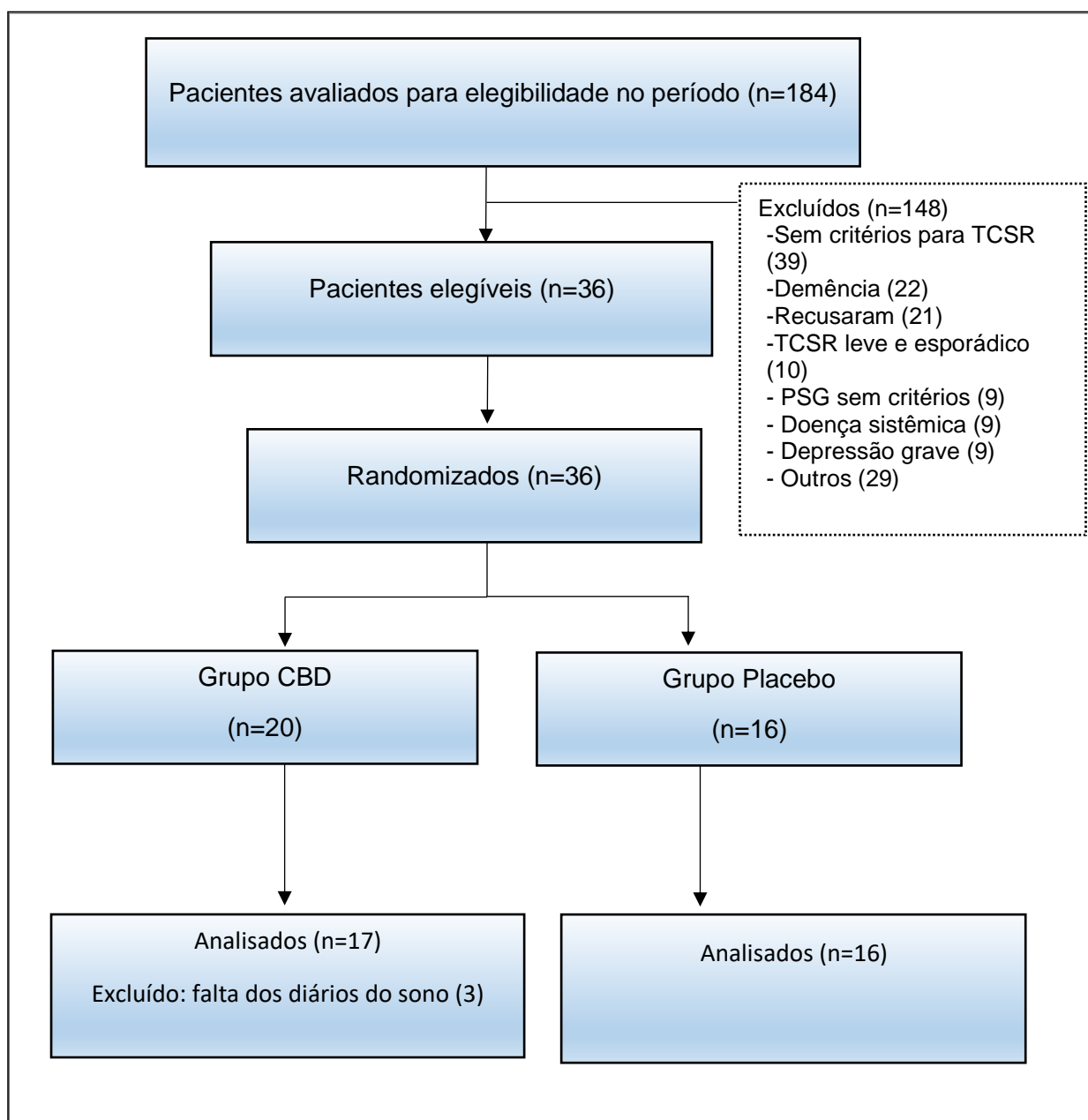
Foi considerado um nível de significância de 5%. As análises foram realizadas utilizando o software R versão 3.6.1(R CORE TEAM, 2018).

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Foram avaliados 184 pacientes no período de junho de 2018 a dezembro de 2019 oriundos do ambulatório de doenças extrapiramidais (AEXP) da FMRP-USP e de uma chamada pública. 148 pacientes foram excluídos por diversas razões. Trinta e seis pacientes foram elegíveis e randomizados. Três pacientes foram excluídos durante o seguimento por falta completa dos diários do sono durante o acompanhamento, sendo assim, 33 permaneceram para as análises de intenção de tratamento (Figura 6).

Figura 6- Fluxograma do estudo



Observou-se uma predominância do gênero masculino na amostra (72,7%). A idade média foi de 58 anos e de 9,6 anos para o diagnóstico de DP. As demais características estão detalhadas na Tabela 4.

Tabela 4- Características demográficas basais da amostra do estudo.

Características	N=33
Sexo, M/F (% do sexo masculino)	24/9 (72,7)
Idade (anos), média (dp)	58,03 (0,4)
IMC, média (dp)	28,1 (4,1)
MEEM, média (dp)	27,6 (2,2)
Diagnóstico de Parkinson (anos), média (dp)	9,6 (5,5)
Hoehn & Yahr, média (dp)	2,1 (0,3)
UPDRS-3*, média (dp)	34,7 (10,3)
RBDSQ, média (dp)	9,2 (2,3)
PDSS, média (dp)	85,6 (28,9)
PDQ-39 (%), média (dp)	37,8 (0,1)
PSQi, média (dp)	8,2 (3)
Epworth, média (dp)	12 (5,7)
IAH, média (dp)	15,85 (17)
PAS, média (dp)	16,20 (7,9)
Zung, média (dp)	42,53 (7,8)

dp: desvio-padrão;IAH: índice de apneia e hipopnéia; IMC: índice de massa corpórea; MEEM: mini exame mental; N: número de pacientes; PAS: Parkinson Anxiety Scale; PSQi: índice de Pittsburgh; RBDSQ:REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire; UPDRS-3:escala unificada para avaliação na doença de Parkinson parte-III "off".

Observamos que nos pacientes do estudo, 87% (N=27) apresentavam qualidade de sono ruim (PSQi >5 pontos) com média de $8,2 \pm 3$ (dp) pontos no PSQi e PDSS médio de $85,6 \pm 28,9$ (dp) pontos. Em 48,3% (N=15) foi observada a presença de sonolência excessiva (Epworth >10pts) com escore médio de $12 \pm 5,7$ (dp) pontos. Em 18 pacientes (54,5%) houve critérios para doença de Willis-Ekbom/ Síndrome das Pernas Inquietas (WE/SPI) com intensidade média de $21 \pm 7,1$ (dp) pela escala de gravidade. A apneia obstrutiva do sono (AOS) foi diagnosticada em 81,8% dos pacientes (N=27), sendo a maioria compostos de casos leves (51%) (IAH 5-15),18% casos moderados (IAH 15-30) e 12% de casos graves (IAH>30). Sintomas de insônia foram observados em 45,4% (N=15) dos pacientes. Em relação a comorbidades,

45,4% dos pacientes (N=15) tinham depressão leve (BECK 13-20pts), dez destes, já estavam em uso de algum antidepressivo (3 até 24 meses antes da inclusão), 39% (N=13) eram hipertensos e 18% diabéticos (N=6).

A Tabela 5 apresenta as medidas descritivas para algumas variáveis basais em cada um dos grupos. De acordo com os testes de hipóteses, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos, exceto para o estágio Hoehn-Yahr e a pontuação no RBDSQ, o que demonstra uma randomização adequada no estudo.

Tabela 5- Características demográficas basais entre os grupos.

	CBD	Placebo	
	N=17	N=16	p-valor
Idade (anos), média (dp)	57,75 (7,89)	57,4 (8,99)	0,909 ⁺
Sexo, masculino (%)	11 (68,75%)	10 (66,67%)	1 ^{**}
IMC, média (dp)	28,32 (4,16)	27,45 (4,47)	0,58 ⁺
Levodopa média(mg), média (dp)	731,2 (343,9)	618,3 (230,3)	0,29 ⁺
Diagnóstico DP (anos), média (dp)	9,13(4,97)	9,87(6,76)	0,738 ⁺
Hoehn-Yahr, média (dp)	2,33(0,48)	2 (0)	0,042*
Sintomas do TCSR (anos), média (dp)	5,07 (3,38)	5 (3,46)	0,957 [*]
UPDRS-III, média (dp)	36,47 (11,9)	32,43(9,12)	0,313 ⁺
PDQ-39, média(dp)	35,38(12,64)	41,39(14,19)	0,323 [*]
PSQi, média (dp)	7,65 (3,02)	9 (2,93)	0,382 [*]
PDSS, média (dp)	93,29 (28,78)	77,07 (29,49)	0,186 [*]
RBSQ, média (dp)	8,74 (2,15)	10,13 (2,39)	0,029*
Epworth, média (dp)	13,41 (5,33)	10,27 (6,23)	0,139 ⁺
Mini-mento, média (dp)	27,86 (2,25)	28 (1,89)	0,735 ⁺
BECK, média (dp)	10,24 (5,7)	12,44 (5,9)	0,303 [*]
Zung, média (dp)	40,41 (7,63)	45,73 (7,6)	0,153 [*]
PAS, média (dp)	14 (6,54)	19,47 (9,33)	0,215 [*]
Antidepressivos, n (%)	5 (29)	5 (31)	1 ^{**}
Melatonina/clonazepam, n (%)	6 (35)	5 (31)	1 ^{**}

*Teste T-Student *Mann-Whitney ** Teste Fischer

CBD:canabidiol; DP: doença de Parkinson; dp: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea; PDSS: Parkinson Disease Sleep Scale; PSQi:Pittsburgh Sleep Quality Index; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire 39; PAS: Parkinson Anxiety Scale; RBDSQ:REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire;TCSR: transtorno comportamental do sono REM; UPDRS-III: Escala unificada para avaliação na doença de Parkinson parte-III.

As características clínicas do TCSR apresentadas pelos pacientes, estão listadas na Tabela 6.

Tabela 6- Características clínicas do TCSR

Características	N (%)
Frequência dos episódios	
1 a 2 por semana, n (%)	15 (45,5)
3 a 4 por semana, n (%)	11 (33,3)
Diariamente, n (%)	7 (21,2)
Tempo do início dos sintomas do TCSR (anos), média (dp)	4,7 (3,2)
Relação do início do TCSR com o início da DP	
Antes do início da DP, n (%)	7 (21,2)
Após o início da DP, n (%)	18 (54,5)
Ao mesmo tempo, n (%)	5 (15,1)
Não souberam, n (%)	3 (9)
Diagnóstico prévio por Polissonografia?	
Sim, n (%)	8(24,2)
Não, n (%)	25(75,7)
Lesões no companheiro(a) de quarto, n (%)	5 (15,1)
Lesões devido à atuação no próprio indivíduo, n (%)	15 (45,4)
Em uso atual de antidepressivos, n (%)	10 (30,3)
Em uso de melatonina ou clonazepam, n (%)	11 (33,3)

TCSR: Transtorno comportamental do sono REM; N: número de pacientes; dp: desvio padrão; DP: doença de Parkinson.

Em relação as manifestações do TCSR, em 22,5% (N=7) relataram manifestações apenas motoras, 19,3% (N=6) apenas vocalizações e em 60% (N=20) ambas durante a atuação nos sonhos. Em 12% (N=4) havia o relato de manifestações incomuns como deambulação, sentar-se no leito. Quatro pacientes já usavam melatonina e sete clonazepam, para o tratamento do TCSR. Em relação a pergunta presente no questionário aplicado: "Você já foi informado, ou suspeitou que você parece " encenar os seus sonhos" enquanto dorme como por exemplo, socando, agitando os braços no ar, correndo, etc.?", traduzida do questionário de FRAUSCHER e cols (2012), em 97% dos pacientes (N=32) responderam sim à pergunta formulada.

4.2 ANÁLISES DOS DESFECHOS PRINCIPAIS: NOITES COM TCSR E CGI

A Tabela 7 apresenta as medidas descritivas para cada um dos desfechos principais (Noites com TCSR, CGI-S e CGI-I). Não foi observado efeito de interação (grupo * tempo) para nenhum dos desfechos, indicando que a intervenção (CBD) e placebo não diferiram durante o seguimento para tais variáveis.

Tabela 7- Medidas descritivas para os desfechos principais por análise longitudinal não paramétrica.

	Grupo CBD						Grupo Placebo						p-valor
	Média	DP	Q50	Q25	Q75	N	Média	DP	Q50	Q25	Q75	N	
Frequência													
semanal													
Basal	3,26	1,95	2,75	2	4,5	17	5,15	1,76	5,5	3,69	7	16	G: 0,0235
4 semanas	1,93	1,65	1,75	0,25	3	17	3,79	2,25	2,88	2,38	6	16	T: <0,001
8 semanas	1,77	1,98	1	0,25	2,62	15	2,7	1,8	2	1,62	4	15	I: 0,5048
12 semanas	1,77	2,24	0,88	0	2,75	16	2,32	1,46	2,3	1,15	3	15	
14 semanas	2,07	2,02	2	0	3,75	15	2,95	2	2,5	2	4,62	14	
CGI-S													
Basal	4,47	1,37	4	4	6	17	5,12	1,2	5	4	6	16	G: 0,0419
4 semanas	3,35	1,32	3	2	4	17	4,25	1,29	4	3,75	5	16	T: <0,001
8 semanas	2,81	1,33	2	2	3,25	16	3,8	1,08	4	3	5	15	I: 0,6726
12 semanas	2,75	1,48	2	2	3,25	16	3,33	1,11	3	2,5	4	15	
14 semanas	3,25	1,53	4	2	4	16	3,8	1,47	3	3	5	15	
CGI-I													
4 semanas	2,82	1,01	3	2	4	17	2,94	0,85	3	2,75	3,25	16	G: 0,892
8 semanas	3,25	1,24	4	2	4	16	3,47	1,51	3	2,5	4,5	15	T: <0,001
12 semanas	3,62	1,31	4	3	4	16	3,53	0,99	4	3	4	15	I: 0,996
14 semanas	4,31	0,87	4	4	5	16	4,53	1,36	4	4	5,5	15	

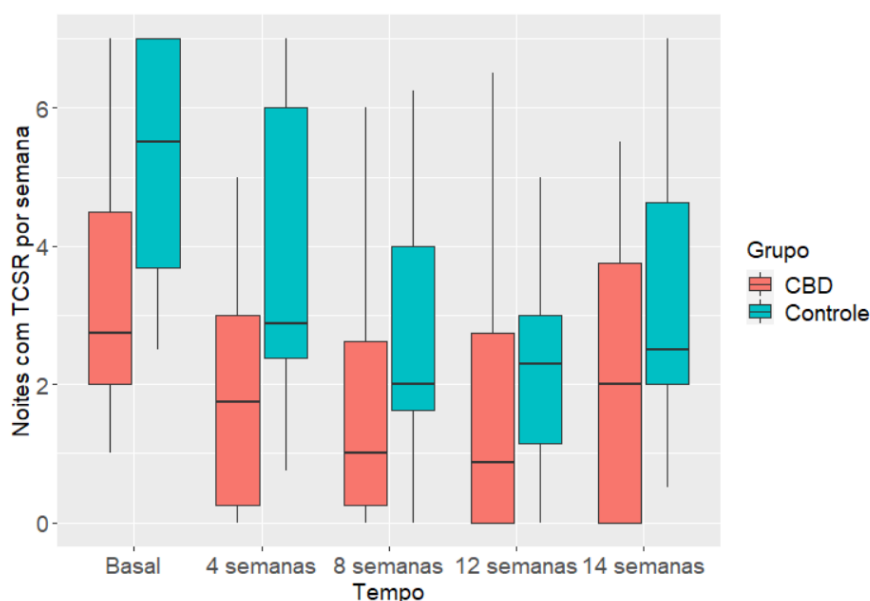
CBD: canabidiol; CGI-I: Clinical Global Impression.-improvement; CGI-S: Clinical Global Impression - severity; DP: desvio padrão, Q50: mediana, Q25: quartil 25%, Q75: quartil 75%, N: número de registros válidos para aquela variável.

A variável noites com TCSR apresentou apenas um efeito de grupo e tempo, o que indica que houve uma diferença entre os grupos e uma variação ao longo do

tempo. A análise das medidas descritivas e do boxplot (Figura 7) nos mostra que, de maneira geral, a frequência semanal foi sempre menor no grupo com CBD, decaindo ao longo do tempo em ambos os grupos até a 12^a. semana e um aumento na 14^a. semana após a interrupção da intervenção.

A variável CGI-S também apresentou efeito de tempo e grupo, de modo que as medidas do grupo controle (médias e medianas) são superiores às do grupo intervenção na maioria dos tempos avaliados. Além disso, observa-se uma tendência de queda no CGI-S ao longo do tempo (Tabela 7) (Figura 8).

Figura 7- Noites com TCSR



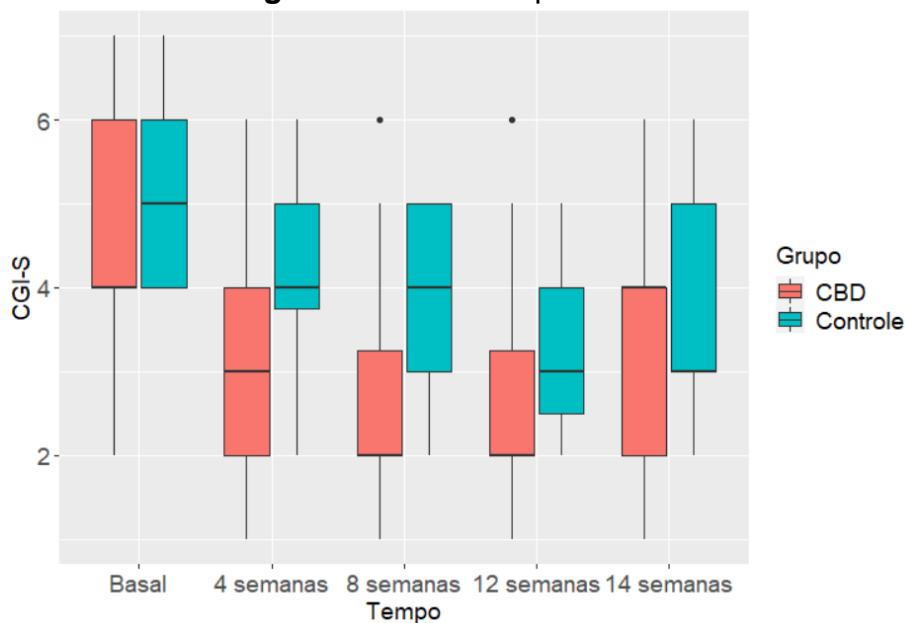
CBD: Canabidiol; TCSR: Transtorno comportamental do sono REM

A variável CGI-I apresentou apenas efeito de tempo, o que indica que os grupos são similares e que houve uma mudança no CGI-I ao longo do tempo para ambos. Observando a figura 9, vemos um aumento na no CGI-I ao longo do tempo.

A Tabela 8 apresenta a análise das variáveis CGI-S e CGI-I em suas versões categorizadas, de modo que aqueles pacientes com pontuação de 1 a 3 foram categorizados como respondedores e os pacientes com pontuação maior do que 3 foram categorizados como não respondedores. Nesta análise, foi feita uma comparação dos grupos dentro de cada tempo. Não foi identificada diferença significativa entre os grupos para nenhum dos momentos avaliados. De maneira geral, vemos que o grupo CDB apresenta maiores percentuais de pacientes “respondentes”

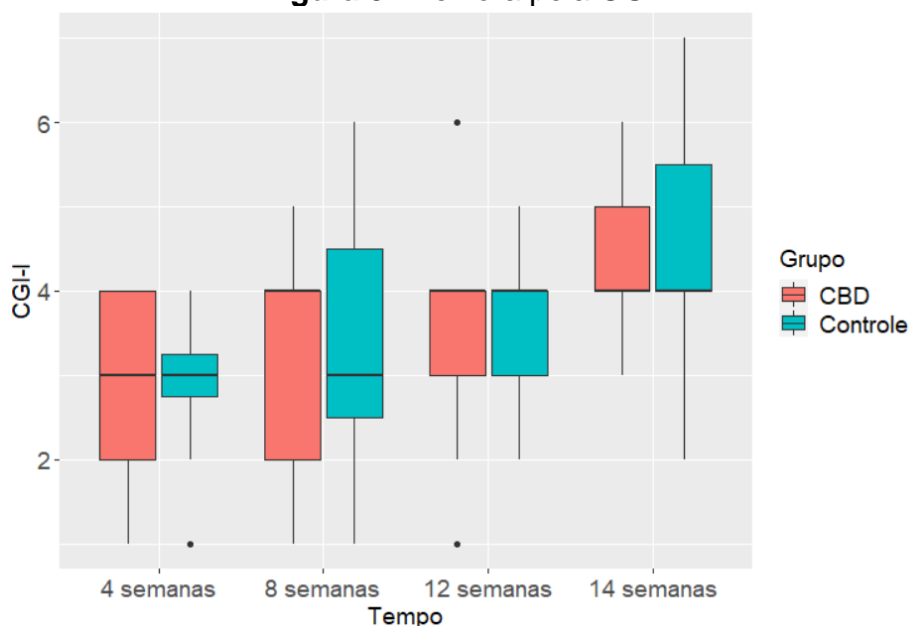
no CGI-S do que o grupo controle nos momentos: 4^a.,8^a e 12^a. semanas. Já para o CGI-I o grupo placebo, apresentou maiores proporções de “respondentes” na 4^a. a 14^a. semana. Porém, os testes de hipóteses não indicaram nenhuma diferença entre os grupos em nenhum dos momentos avaliados.

Figura 8- Gravidade pela CGI-S



CBD: Canabidiol; CGI-S: Clinical Global Impression-severity

Figura 9- Melhora pela CGI-I



CBD: Canabidiol; CGI-I: Clinical Global Impression-improvement

Tabela 8- Frequências absolutas e percentuais para CGI categorizado em cada momento por grupos

	Grupo CBD		Grupo Placebo		p-valor
	N	%	N	%	
CGI-S 4s					
Não respondentes	8	47,06	12	75	0,157
Respondentes	9	52,94	4	25	
CGI-S 8s					
Não respondentes	4	25	9	60	0,073
Respondentes	12	75	6	40	
CGI-S 12s					
Não respondentes	4	25	6	40	0,458
Respondentes	12	75	9	60	
CGI-S 14s					
Não respondentes	9	56,25	7	46,67	0,724
Respondentes	7	43,75	8	53,33	
CGI-I 4s					
Não respondentes	5	29,41	4	25	1
Respondentes	12	70,59	12	75	
CGI-I 8s					
Não respondentes	10	62,5	6	40	0,289
Respondentes	6	37,5	9	60	
CGI-I 12s					
Não respondentes	10	62,5	9	60	1
Respondentes	6	37,5	6	40	
CGI-I 14s					
Não respondentes	14	87,5	12	80	0,654
Respondentes	2	12,5	3	20	

Teste exato de Fischer

CBD: canabidiol; CGI-I: Clinical Global Impression-improvement; CGI-S: Clinical Global Impression-severity; 4s: 4semanas; 8s: 8 semanas; 12s: 12 semanas; 14s: 14 semanas.

4.3 ANÁLISES DOS DESFECHOS: QUALIDADE DO SONO, SONOLÊNCIA E MANIFESTAÇÕES DA DOENÇA.

A Tabela 9 apresenta as medidas descritiva das variáveis em 4 ou 5 momentos. Apresentam-se também os resultados da comparação dos grupos dentro de cada tempo.

Tabela 9-Medidas descritivas para o PSQI, PDSS, RBDSQ, Epworth, satisfação do sono

	Grupo CBD						Grupo Placebo						p-valor
	Média	DP	Q50	Q25	Q75	N	Média	DP	Q50	Q25	Q75	N	
PSQI*													
Basal	7,65	3,02	8	6	10	17	9	2,93	9	7	11	15	0,382
4 semanas	5,59	3,12	5	3	7	17	7,5	3,29	7	5	9,75	16	0,074
8 semanas	5,38	2,7	4,5	3	7	16	6,56	3,08	6	4,75	8	16	0,147
12 semanas	4,69	1,92	4,5	3,75	6	16	6,5	3,85	6	3,75	8,5	16	0,239
PDSS*													
Basal	93,29	28,78	92	72	120	17	77,07	29,49	84	54	97	15	0,186
4 semanas	107,94	21,69	103	94	126	17	89,31	19,4	90	77	97	16	0,014
8 semanas	108,94	25,73	114,5	99	126,5	16	102,5	18,01	96,5	90,75	121	16	0,199
12 semanas	98,88	27,92	100	88	115,5	16	100,94	23,05	95,5	85	119,25	16	0,948
14 semanas	95,8	28,93	94	73,5	128,5	15	91,09	22,07	87	82,25	103,5	16	0,661
RBDSQ*													
Basal	8,47	2,15	9	7	10	17	10,13	2,39	11	9,5	11,5	15	0,029
4 semanas	6,18	3,34	7	3	9	17	7,44	3,22	7,5	5	11	16	0,189
8 semanas	5,6	3,64	5	2,5	7,5	15	7,25	3,4	7,5	4,75	10	16	0,19
12 semanas	7,19	3,37	7,5	5	10,25	16	7,62	3,48	7,5	5	10,25	16	0,73
Epworth**													
Basal	13,41	5,33	14	10	18	17	10,27	6,23	10	5,5	14,5	15	0,139
4 semanas	11,35	6,27	12	7	16	17	8,87	5,5	7	6	12	15	0,242
8 semanas	11,06	6,91	11	4,75	18,25	16	7,94	5,46	7,5	4,5	9,75	16	0,167
12 semanas	10,69	6,73	11	4,5	15,25	16	9,38	5,6	9,5	6,25	12,25	16	0,553
Satisfação sono**													
Basal	7,02	1,49	7,2	5,98	7,6	17	6,34	1,46	6,64	5,4	7,18	16	0,191
4 semanas	7,89	1,24	8,11	7,22	8,62	17	6,92	1,47	7,28	6,34	7,71	16	0,0497
8 semanas	8,14	1,23	8,25	7,65	8,91	16	7,18	1,22	7,14	6,42	7,97	15	0,038
12 semanas	8,31	1,37	8,61	7,6	9,44	16	7,66	1	7,59	6,8	8	15	0,139
14 semanas	7,81	1,58	7,92	7,24	8,75	16	6,83	1,61	7,26	6,06	7,84	13	0,113

* Teste de Mann-Whitney **Teste T-Student;

CBD:canabidiol; DP: desvio padrão; Q50: mediana, Q25: quartil 25%; Q75: quartil 75%; N: número de registros validos para aquela variável; PDSS: Parkinson Disease Sleep Scale; PSQI:Pittsburgh Sleep Quality Index; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire 39; RBDSQ:REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire.

Foi observada diferença entre as medidas de PDSS em 4 semanas, onde os valores médio e mediano do grupo CBD são superiores ao grupo controle. Também se observou diferença entre RBDSQ basal, para o qual o grupo controle tem média e mediana superiores ao grupo CBD. Para a variável satisfação do sono, foi identificada diferença significativa entre os grupos na 4^{a.} e 8^{a.} semana, onde o grupo CBD apresentou média e mediana superiores ao grupo controle. Essa variável foi avaliada por meio de uma pergunta simples presente no diário de sono (“De uma escala de 0 a 10, como você pontuaria o seu sono ontem?”) e aplicada aos pacientes. Em relação as demais variáveis não houve diferenças significantes entre os grupos.

A Tabela 10 apresenta as frequências absolutas e os percentuais para a variável em três entrevistas consecutivas (4^{a.}, 8^{a.} e 12^{a.} semanas). Essa variável se refere à pergunta: “Você ou o seu companheiro notaram alguma melhora dos comportamentos motores noturnos, como por exemplo, socos, chutes, gritos, etc.” nesse último mês de tratamento sim, não”. Não foi observada diferença entre os grupos em nenhum momento. Avaliando os percentuais, observa-se que o grupo Placebo teve maiores proporções de “Sim” do que o grupo CBD em todas as entrevistas, mas sem diferença estatística.

Tabela 10- Frequência absoluta e percentual para a questão “Manifestações do TCSR”

	Grupo CBD		Grupo Placebo		p-valor
	N	%	N	%	
Entrevista 1					
1-Sim	10	58,82	14	87,5	0,118
2-Não	7	41,18	2	12,5	
Entrevista 2					
1-Sim	12	75	12	80	1,00
2-Não	4	25	3	20	
Entrevista 3					
1-Sim	11	68,75	12	80	0,394
2-Não	5	31,25	2	13,33	
3-Indiferente	0	0	1	6,67	

Teste exato de Fisher;

CBD:canabidiol; TCSR: transtorno comportamental do sono REM

4.4 QUALIDADE DE VIDA E MANIFESTAÇÕES MOTORAS E NÃO MOTORAS DA DOENÇA DE PARKINSON

Na Tabela 11 são apresentadas as medidas descritivas para o PDQ39 e o UDPRS, com resultados de comparação por anova não paramétrica. Não foi observado efeito de interação (grupo*tempo) para as variáveis em questão, ou seja, não existem indícios de que os grupos (tratamento e controle) tenham efeitos diferenciados ao longo do tempo. Para o PDQ-39 e UPDRS parte III-off, foi identificado efeito de tempo. Para as duas variáveis, valores médios e medianos são superiores no momento basal em comparação ao momento 12 semanas.

Tabela 11- Medidas descritivas para PDQ 39 e UPDRS e resultado para análise longitudinal não paramétrica (anova não paramétrica para medidas repetidas).

	Grupo CBD							Grupo Placebo							p-valor
	Média	DP	Q50	Q25	Q75	N	Média	DP	Q50	Q25	Q75	N			
PDQ 39 total													G: 0,200		
Basal	35,38	12,64	31,41	25,64	45,5	17	41,39	14,19	39,7	34,61	43,55	15	T: 0,015		
12 semanas	31,62	17,26	24,97	18,9	41	16	35,2	12,78	33,3	30,11	39,55	16	I:0,742		
UPDRS Parte I													G:0,207		
Basal	8,25	5,45	7	3,75	13	16	11,14	7,44	10,5	4,5	14,5	14	T:0,956		
12 semanas	7,81	4,79	7	5	11,5	16	10,5	5,76	11	5,75	14	16	I:0,899		
UPDRS Parte II													G:0,4700		
Basal	12,62	6,54	12,5	8	15,25	16	14,21	6,81	14	10,25	17,5	14	T: 0,136		
12 semanas	11,25	6,99	11,5	4,75	15,25	16	12,12	4,56	13	9	14,25	16	I: 0,692		
UPDRS Parte III off													G: 0,358		
Basal	36,69	11,53	36,5	27,5	41,25	16	32,43	9,12	31	26	37,25	14	T: 0,023		
12 semanas	32,25	12,92	30,5	23,25	41	16	27,94	12,14	31	15,75	35,25	16	I:0,717		
UPDRS Parte III on													G:0,312		
Basal	22,07	10,33	21	13,5	31	15	16,29	6,7	15	10,5	22	14	T:0,132		
12 semanas	16,5	7,01	15	11	20,75	16	17,88	11,38	13,5	9,75	24,75	16	I:0,177		

CBD:canabidiol; Desvio padrão: desvio padrão; N: número de registros validos para aquela variável PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire 39; Q50: Mediana, Q25: Quartil 25%; Q75: Quartil 75%; UPDRS-III: Escala unificada para avaliação na doença de Parkinson.

4.5 ANÁLISES DOS DESFECHOS: ATIVIDADE MOTORA FÁSICA, TÔNICA E DE VARIÁVEIS POLISSONOGRÁFICAS

As tabelas 12 e 13 apresentam as medidas descritivas para os desfechos de interesse em dois momentos: basal e 12 semanas e para a diferença entre o momento basal e a 12^a. semana para a atividade motora fásica, tônica, épocas e mini-épocas do sono REM, além de diversas outras variáveis polissonográficas (Tabela 13).

Na Tabela 12, observamos que a intervenção com CBD (Grupo CBD) em relação ao placebo (Grupo Placebo), apresentou na 12^a. de tratamento, uma redução do índice de atividade fásica (RSAi fásico diferença) ($- 3,9 \pm 21,63$ (dp) $-2,98 \pm 19,72$ (dp); $p=0,87$), do índice de atividade tônica (RSAi tônico diferença) ($-0,82 \pm 9,5$ (dp)/ $2,4 \pm 8,59$; $p= 0,38$) e de épocas de REM tônico ($-0,2 \pm 8,3$ (dp)/ $8,4 \pm 14,8$; $p= 0,09$) no entanto, em nenhuma destas variáveis atingiram significância estatística (Tabela 12).

Em relação as variáveis polissonográficas contidas na Tabela 13 foi observado diferença dos grupos para as variáveis “N1-basal” e uma tendência para a variável N1(%) diferença. A variável “N1-basal” apresenta valores médios e medianos superiores no Grupo Placebo. As outras variáveis como: tempo total de sono (TTS), eficiência de sono (EF%), latência do sono (LS), latência do sono REM (L-REM), vigília após o início do sono (WASO), proporção dos estágios (% ou min) N2, N3, REM, índice de despertar, índice de movimento de pernas (PLMi), índice de apneia e hipopnéia/hora (IAH), índice de apneia/central (IAC), índice apneia obstrutiva (IAO), índice de hipopneia (IH), índice de apneia mista (IAM), e índice de distúrbios respiratórios (IDR), não apresentaram diferença significativa entre os grupos na 12^a. avaliada.

Foi avaliado também a presença de mioclonia fragmentar excessiva (MFE). Observamos que na 12^a. de acompanhamento, não houve diferença na presença de MFE entre os grupos (Tabela 14).

Tabela 12- Medidas descritivas para a atividade motora fásica, tônica, épocas, mini-épocas de REM no momento basal, 12 semanas e diferença por grupos.

	Grupo CBD						Grupo Placebo						p-valor	
	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N		
RSAi fásico (b)	48,49	23,55	43,5	32,8	68,69	17	48,73	17,19	52,21	37,88	58,56	16	0,974**	
RSAi fásico (12s)	43,41	20,31	40,2	25	59,81	15	44,78	16,62	47,42	35,8	54,56	15	0,841**	
RSAi fásico diferença	-3,9	21,63	-3,99	-9,2	7,6	15	-2,68	19,72	-7,16	-	14,98	9,76	15	0,873**
RSAi tônico (b)	10,74	11	7,79	3,4	14,28	17	7,3	7,59	4,72	2,25	10,14	16	0,427*	
RSAi tônico (12s)	10,16	9,91	8,1	2,66	16,26	15	9,74	6,38	11,56	3,85	13,86	15	0,675*	
RSAi tônico diferença	-0,82	9,5	-1,3	-4,59	3,13	15	2,4	8,59	0	-0,77	7,36	15	0,389*	
Mini-épocas REM fásico (b)	389,18	313,5	395	168	502	17	392,62	226,23	377,5	179,5	566,75	16	0,657*	
Mini-épocas REM fásico (12s)	412,67	324,67	285	169,5	570	15	696,13	549,99	647	339,5	841,5	15	0,116*	
Mini-épocas REM fásico diferença	96,33	408,04	78	-207	309	15	325,2	578,26	46	-16	514	15	0,33*	
Épocas REM tônico 30s (b)	7,71	7,02	6	2	10	17	6,06	6,22	5	1,75	7	16	0,514*	
Épocas REM tônico (12s)	6,93	5,68	5	3,5	9,5	15	14,4	15,62	9	4	18	15	0,189*	
Épocas REM tônico 30s diferença	-0,2	8,3	1	-1	5	15	8,4	14,8	4	1	11,5	15	0,090*	

* Teste de Mann-Whitney **Teste T-Student;

b: basal; CBD:canabidiol; RSA: REM sem atonia; RSAi: índice de REM sem atonia; 12s: 12 semanas; 30s: 30 segundos; DP: Desvio Padrão; Q50: Mediana; Q25: Quartil 25%; Q75: Quartil 75%; N: número de registros validos para aquela variável; 12s: 12 semanas; 30s: 30 segundos.

Tabela 13- Medidas descritivas para as variáveis polissonografias no momento basal 12 semanas e diferença por grupos.

	Grupo CBD						Grupo Placebo						p-valor
	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	
TTS (b)	306,18	46,51	305,5	263,5	342,5	17	298,66	34,37	293,5	271	316,12	16	0,676**
TTS (12s)	287,28	111,54	323,5	263,12	349,62	16	287	76,43	286	272,38	333,12	16	0,570**
TTS diferença	-23,62	102,96	2,5	-11	41,88	16	-11,66	82,63	1	-17,75	19,62	16	0,788**
EF (%) b	74	10,7	74,15	62,72	83,21	17	71,92	7,73	72,72	64,32	77,24	16	0,510**
EF (%) 12s	67,14	25,73	78,27	61	82,41	16	68,15	18,68	69,98	61,8	81,41	16	0,590**
EF (%) diferença	-7,88	24,44	-0,39	-9,38	5,83	16	-3,77	19,59	-0,84	-3,75	5,57	16	0,985**
LS (b)	16,09	13,93	10	6,5	26,5	17	13,72	13,61	9,5	3,88	17,12	16	0,612**
LS (12s)	20,47	36	5,25	2,75	27,5	16	14,06	16,33	6	4,25	19,5	16	0,787**
LS diferença	5,03	34,09	0	-5,25	7,12	16	0,34	17,16	-0,5	-6	3,75	16	0,731**
L-REM (b)	134,74	103,9	138	49	208,5	17	167,38	95,01	162,75	120,75	243,62	16	0,331**
L-REM (12s)	93,59	126,88	34,75	6,62	91,25	16	81,81	80,06	68,25	26,75	110,75	16	0,704**
L-REM diferença	-48,44	139,92	-74,75	-127	9,88	16	-85,56	119,79	-64,5	-218	-5,38	16	0,539**
WASO (b)	84,35	33,7	81	54	113,5	17	97,12	29,16	98	78,88	107	16	0,280**
WASO (12s)	110,09	101,47	77,75	42,25	143,25	16	112,19	68,66	97,25	63,88	140,12	16	0,381**
WASO diferença	27,72	101,64	-0,25	-28,62	62,38	16	15,06	75,97	-2,25	-26,75	30,62	16	0,889**
N1 (b)	44,44	21,88	39,5	30	53	17	59,84	31,93	48,75	45,38	65,25	16	0,116**
N1 (12s)	42,88	29,77	34,5	21	54	16	45,28	16,32	39,75	32,38	50,25	16	0,283**
N1 diferença	1,62	28,8	4,5	-16,5	19,12	16	-14,56	32,2	-13	-26,88	6	16	0,227**
N1(%) (b)	15,71	10,18	11,57	8,65	20,62	17	20,81	9,44	18,02	14,39	24,66	16	0,0497**
N1(%) (12s)	19,26	15,92	14,46	8,04	21,2	16	20,59	21,93	14,47	11,32	18,58	16	0,759**

	Grupo CBD						Grupo Placebo						p-valor
	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	
N1(%) diferença	5,16	14,5	4,46	-3,41	6,73	16	-0,22	18,55	-2,79	-8,21	1,05	16	0,051**
N2 (b)	140,38	51,44	130,5	103	186,5	17	121	28,65	125,25	101,25	140,62	16	0,190*
N2 (12s)	120,41	61,31	129,75	74,62	170,88	16	99,31	51,52	105,5	58,12	118,62	16	0,301*
N2 diferença	-26,31	47,72	-21,75	-56,62	4,88	16	-21,69	48,11	-22,5	-48	3	16	0,787*
N2(%) (b)	44,64	11,72	43,5	38,33	54,08	17	40,53	8,88	39,92	35,72	46,56	16	0,264*
N2(%) (12s)	40,74	14,5	41,16	30,72	50	16	31,44	15,38	30,46	20,99	40,27	16	0,089*
N2(%) diferença	-5,63	11,04	-5,89	-12,75	3,71	16	-9,09	15,42	-10,4	-18,49	-0,67	16	0,472*
N3 (b)	78,74	41,85	87	56,5	97,5	17	74,97	32,78	72	52	96,62	16	0,775*
N3 (12s)	73,88	47,25	76,75	35,5	113,62	16	73,47	43,87	83,75	50,88	91,75	16	0,980*
N3 diferença	-9,78	43,1	-5,5	-37,88	31,75	16	-1,5	35,13	0,75	-25,88	19,25	16	0,556*
N3 (%) (b)	25,28	13,27	23,74	16,47	32,63	17	25,18	11,05	24,92	19,35	31,6	16	0,982*
N3(%) (12s)	25,96	14,13	25,15	16,54	35,9	16	24,13	14,88	25,38	15,97	31,95	16	0,723*
N3(%) diferença	-0,89	14,1	-2,64	-11,22	8,42	16	-1,05	11,95	-0,33	-11,83	4,12	16	0,973*
REM (b)	42,59	27,29	39,5	17,5	66	17	40,97	22,75	36	24,12	55,25	16	0,979**
REM (12s)	45,47	29,54	32	22,75	71,75	15	68,97	48,07	58,25	46	84,25	16	0,166**
REM diferença	7,37	33,21	15	-18,5	23,5	15	28	50,92	17	0,88	50,12	16	0,277**
REM (%) (b)	14,36	10,37	13,26	5,07	20,12	17	13,48	7,13	12,7	8,25	16,66	16	0,776*
REM (%) (12s)	14,97	8,29	14,05	7,92	21,41	15	22,8	14,99	19,59	15,78	27,34	16	0,082*
REM (%) diferença	2,57	8,48	4,65	-1,56	5,83	15	9,32	15,39	6,48	0,16	15,6	16	0,14*
Índice de despertar/ h (b)	11,94	6,89	10,88	6,36	15,57	17	13,12	7,97	12,66	6,45	19,29	16	0,653*

	Grupo CBD						Grupo Placebo						p-valor
	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	
Index de despertar h (12s)	10,99	4,2	11,44	7,73	14,15	16	13,58	7,61	13,07	8	18,93	16	0,246*
Indice de despertar h diferença	-1,01	6,96	-0,73	-4,71	3,26	16	0,46	7,6	0,74	-5,27	4,17	16	0,572*
PLMi (b)	7,01	14,55	0	0	9,62	17	5,48	12,86	0	0	2,9	16	0,605**
PLMi (12s)	3,75	5,13	0,81	0	6,83	16	8,45	23,53	0	0	6,25	16	0,825**
PLMi diferença	-2,56	15,72	0	-2,65	0,6	16	2,97	15,19	0	-0,56	5,77	16	0,365**
IAC (b)	1,14	2,84	0,18	0	0,73	17	0,97	2,07	0,21	0	0,58	16	0,978**
IAC (12s)	0,76	0,97	0,22	0	1,08	16	1,79	2,46	0,56	0	2,63	16	0,723**
IAC diferença	-0,44	2,95	0	-0,14	0,22	16	0,82	2,89	0,1	-0,21	1,72	16	0,443**
IAO (b)	8,11	8,47	4,89	2,45	10,6	17	9,71	13,21	5,99	1,39	10,85	16	0,986**
IAO (12s)	9,04	8,72	6,31	2,53	11,95	16	14,51	15,2	8,54	4,24	19,39	16	0,423**
IAO diferença	1,37	8,14	-0,11	-2,49	2,31	16	4,8	10,58	5,7	-1,82	9,39	16	0,235**
IH (b)	3,39	3,03	2,38	1,62	3,8	17	3,61	3,65	2,43	1,33	4,34	16	0,894**
IH (12s)	4,49	3,85	2,35	1,6	7,69	16	4,69	4,35	3,23	1,67	7,1	16	0,926**
IH diferença	1,3	3,35	0,33	-0,53	1,41	16	1,08	3,64	0,96	-1,07	1,8	16	0,956**
IAM (b)	1,4	4,73	0	0	0,26	17	3,14	9,91	0	0	0,08	16	0,552**
IAM (12s)	0,23	0,42	0	0	0,27	16	1,27	2,41	0	0	0,98	16	0,391**
IAM diferença	-1,24	4,58	0	-0,26	0	16	-1,87	8,15	0	0	0,75	16	0,241**
IAH (b)	14,02	14,63	7,52	5,52	15,57	17	17,64	20,15	10,45	5,41	17,85	16	0,709**
IAH (12s)	14,3	10,17	13,64	5,28	21,01	16	22,26	19,94	18,41	7,2	29,23	16	0,287**
IAH diferença	0,77	11,6	0,15	-5,08	5,57	16	4,63	12,73	6,52	-7,24	12,62	16	0,564**

	Grupo CBD						Grupo Placebo						p-valor
	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	
IDR (b)	14,05	14,61	7,7	5,52	15,57	17	17,65	20,14	10,55	5,41	17,85	16	0,709**
IDR (12s)	14,32	10,18	13,64	5,28	21,01	16	22,26	19,94	18,41	7,2	29,23	16	0,287**
IDR diferença	0,75	11,61	0,15	-5,08	5,57	16	4,61	12,72	6,52	-7,24	12,62	16	0,564**
SpO2 média (%) (b)	94,91	1,43	94,98	94,31	96,14	17	95,11	1,24	95,21	94,42	96,1	16	0,783**
SpO2 média (%) (12s)	95,1	1,43	95,08	94,08	96,22	16	95,47	1,16	95,67	94,31	96,32	16	0,491**
SpO2 média (%) diferença	0,18	0,87	0,02	-0,25	0,75	16	0,36	1	0,36	-0,2	0,66	16	0,669**
SAT<90 tempos (%) (b)	2,06	2,99	0,44	0,08	1,87	17	3,03	6,71	0,11	0,05	2,36	16	0,396**
SAT<90 tempos (%) (12s)	0,75	2,06	0,16	0	0,42	16	2,26	3,9	0,46	0,11	2,56	16	0,086**
SAT<90 tempos (%) diferença	-1,38	2,93	-0,03	-1,29	0,06	16	-0,77	6,95	0,18	-0,06	1,5	16	0,063**

** Teste de Mann-Whitney *Teste T-Student

b:basal;CBD: canabidiol;DP: desvio padrão; EF: eficiência do sono; IAC: índice de apneia central; IAH: índice de apneia e hipopneia; IAO: índice de apneia obstrutiva; IAM: índice de apneia mista; IDR: índice de distúrbio respiratório; IH: índice de hipopneia; LS: latência do sono; L-REM: latência do sono REM; N: número de registros válidos para aquela variável; PLMi: índice de movimento periódico de pernas; Q50: mediana, Q25: quartil 25%; Q75: quartil 75%; SpO2: saturação de hemoglobina; SAT: saturação; TTS: tempo total de sono; WASO: vigília após o início do sono; 12s:12 semanas

Tabela 14: Frequência percentuais e absolutas de Mioclonia Fragmentar Excessiva

	Grupo CBD		Grupo Placebo		p-valor
	N	%	N	%	
MFE basal					
Ausente	6	35,29	5	31,25	1
Presente	11	64,71	11	68,75	
MFE 12 semanas					
Ausente	6	35,29	6	37,50	1
Presente	9	52,94	9	56,25	
Sem resposta	2	11,76	1	6,25	

(Teste exato de Fisher)

CBD:canabidiol; MFE: mioclonia fragmentar excessiva ; N: número de registros válidos para aquela variável

4.6 ANÁLISES DA ANSIEDADE E DEPRESSÃO

A Tabela 15 apresenta as medidas descritivas para variáveis relacionadas a ansiedade e depressão. Não foi observado efeito de interação para as variáveis em estudo. A variável PAS apresenta efeito de tempo ($p=0,038$), tendo ambos os grupos valores médios e medianos menores no momento “após 12 semanas”. A variável Zung apresentou efeito de grupo, indicando que existe uma diferença entre os grupos, sendo possível observar que o grupo CDB tem valores médios e medianos inferiores ao grupo controle nos dois momentos avaliados.

Tabela 15: Medidas descritivas a ansiedade e depressão, e resultado para análise longitudinal não paramétrica (anova não paramétrica para medidas repetidas).

	Grupo CDB						Grupo Placebo						p-valor
	Média	DP	Q50	Q25	Q75	N	Média	DP	Q50	Q25	Q75	N	
Beck													G:0,546
Basal	10,24	5,77	10	6	15	17	12,44	5,9	13	8,5	17,5	16	T:0,796
12 semanas	13,14	9,7	10	5,25	22,5	14	13,17	9,49	11,5	6,75	16,25	12	I:0,367
PAS													G:0,104
Basal	14	6,54	10,5	10	19	16	19,47	9,33	21	10	26	15	T:0,038
12 semanas	12,06	7,68	10	7,25	15,75	16	14,69	8,32	15	9,25	19,5	16	I:0,667
Zung													G:0,005
Basal	40,41	7,63	41	38	44	17	45,73	7,6	43	41,5	47	15	T:0,307
12 semanas	38,25	7,41	37,5	36	42,25	16	43,94	6,45	44	40,7 5	48,25	16	I:0,514

CBD:canabidiol; N: número de registros válidos para aquela variável; PAS: Parkinson Anxiety Scale; Q50: Mediana, Q25: Quartil 25%; Q75: Quartil 75%

4.7 EVENTOS ADVERSOS

No apêndice-5, há uma tabela com as frequências absolutas e percentuais para os eventos adversos, assim como para tipo e a classificação destes eventos em três momentos diferentes (entrevista na 4ª semana, 8ª e 12ª semana). Foi observada diferença significativa para a frequências de eventos

adversos gerais ($p=0,001$), para a cefaleia ($p=0,043$) e outros eventos ($p=0,043$) na entrevista 1. Observa-se que no grupo placebo, 8 (53,33%) pacientes apresentam algum evento, sendo que 4 apresentaram cefaleia, 2 apresentaram epigastria e 4 apresentaram outros eventos. Em contrapartida, no grupo CBD, nenhum paciente apresentou eventos adversos. Foi observada diferença significativa também para o tipo de evento e para a classificação do evento na entrevista 1, porém, como nenhum dos pacientes apresentou efeito no grupo CBD, podemos afirmar que essa diferença estatística se deve a maior ocorrência de efeitos no grupo Placebo e não há uma diferença nos tipos e classificações dos eventos entre os grupos.

Nas outras entrevistas, não foi observada diferença entre os grupos. Nota-se que o percentual de efeitos colaterais nos grupos foi semelhante, de modo que 31,25% dos pacientes do grupo CBD e 40% dos pacientes do grupo Placebo apresentaram algum evento na entrevista 2. Na entrevista 3, 12,5% dos pacientes do grupo CBD e 20% dos pacientes do grupo placebo apresentam algum efeito.

4.8 ANÁLISES LABORATORIAIS

A Tabela 16 apresenta medidas descritivas para as variáveis relacionadas a exames laboratoriais. Foi observada diferença entre os grupos para as seguintes variáveis: Leucócitos basal, LDL basal e colesterol total basal. O número de leucócitos médio e mediano é superior no grupo CBD, assim como as medidas de LDL e colesterol total. No entanto, observa-se que a intervenção com CBD, não trouxe diferença na 12a.semana entre os grupos para todas as variáveis laboratoriais.

Tabela 16- Medidas descritivas para variáveis laboratoriais basal e 12 semanas

	Grupo CBD						Grupo Placebo						p-valor
	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	
Hemoglobina g/dl (b)	14,86	1,41	15,1	13,93	15,6	16	14,7	1,09	14,8	13,8	15,5	15	0,733*
Hemoglobina g/dl (12s)	14,96	1,34	15	13,9	16,05	15	14,71	1,1	15	14,5	15,1	13	0,658*
Hematócrito (%) (b)	44,5	3,97	44,5	41,5	47,25	16	43,71	3,02	43	42	45	14	0,544**
Hematócrito (%) (12s)	45,07	3,41	46	42,5	47,5	15	44,62	3,69	45	43	47	13	0,741**
Leucócitos u/ L (b)	7956,25	2566,7	7400	6800	8300	16	6313,33	994,17	6300	5800	6550	15	0,012*
Leucócitos u/ L (12s)	6986,67	1534,77	7000	5550	7850	15	6107,69	1476,18	6000	5400	7400	13	0,278*
Plaquetas u/ L (b)	230375	46871,28	219000	202750	257250	16	214666,7	49843,56	210000	174500	247500	15	0,384*
Plaquetas u/ L (12s)	235400	39282,49	224000	210000	262500	15	213692,3	55882,89	199000	171000	279000	13	0,201*
Glicemia mg/ dl (b)	110,03	31,36	98,58	94,06	118,87	15	98,54	18,96	96,78	82,8	104,05	15	0,305*
Glicemia mg /dl (12s)	111,2	26,31	105,59	89,33	117,03	15	106,76	23,1	101,03	95,84	107,65	14	0,561*
TGO U/ L (b)	20,17	7,08	17,66	16	23	16	21,94	13,42	17,8	14,15	20,95	15	0,984*
TGO U/ L (12s)	20,09	5,15	20,53	15,09	25,18	14	18,32	5,31	17,37	15,34	20,86	14	0,265*
TGP U/ L (b)	25,63	14,81	22,18	16,84	29,13	16	28,19	27,23	18,52	16	24,41	15	0,682*
TGP U/ L (12s)	23,97	14,88	20,37	13,76	27,66	14	20,25	9,83	20,48	12,88	24,93	14	0,603*
LDL mg/ dl (b)	137,86	32,15	132	120	158,75	14	106,93	24,3	106	91	110	14	0,003*
LDL mg/ dl (12s)	123,83	26,25	118,5	107,25	136,25	12	113	19,61	108,5	99,5	130,75	12	0,259*
HDL mg/ dl (b)	49,03	10,49	49,17	41,79	56,85	16	46,13	12,54	45,05	41,54	48,34	14	0,355*
HDL mg/ dl (12s)	44,27	11,69	41,83	34,73	52,34	14	53,04	13,36	50,32	48,09	54,92	12	0,118*

	Grupo CBD						Grupo Placebo						p-valor
	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	
Triglicerídeos mg/ dl (b)	156,61	139,37	100,75	77,52	147,12	16	128,86	71,28	108,63	68,82	185,07	14	0,984*
Triglicerídeos mg/ dl (12s)	200,1	188,95	136,04	92,33	215,25	14	111,04	51,52	105,35	72,91	151,03	12	0,176*
Colesterol total mg/ dl (b)	212,61	36,39	212,8	193,3	227	16	178,71	37,4	169,37	157,63	186,61	14	0,003*
Colesterol total mg/dl (12s)	200,55	32,44	199,85	186,33	214,47	14	188,19	27,72	186,55	169,39	204,28	12	0,274*
PCR mg/ dl (b)	0,39	0,41	0,22	0,12	0,52	15	0,29	0,28	0,13	0,09	0,48	15	0,532*
PCR mg/ dl (12s)	0,28	0,27	0,18	0,12	0,36	12	0,38	0,45	0,16	0,06	0,69	12	1*

* Teste de Mann-Whitney **Teste T-Student

b: basal; CBD: canabidiol; dl: decilitros; g: gramas; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; mg: miligramas; Q50: Mediana, Q25: Quartil 25%; Q75: Quartil 75%; TGO: transaminase glutâmico oxalacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; PCR: proteína C reativa; 12s: 12 semanas.

5. DISCUSSÃO

O trabalho desenvolvido nesta tese, até onde se conhece, representa os resultados do primeiro ensaio clínico de fase II/III que se propôs a avaliar o efeito do CBD no TCSR por meio de desfechos clínicos e polissonográficos em uma série de 33 pacientes com DP sem demência. A força de nosso estudo advém do tipo de delineamento, placebo-controlado, randomizado, pelo tempo acompanhamento (14 semanas), da avaliação feita através da PSG e de uma equipe de pesquisadores especializados em transtorno do movimento e sono (FMRP-USP).

O TCSRi como se sabe é uma parassonia frequente, acometendo 0,3 a 1% da população acima dos 60 anos e presente em mais de 50% dos pacientes com DP (CHIU et al., 2000; KANG et al., 2013; SOBREIRA-NETO, 2014).

O TCSRi, é comumente diagnosticada entre os 50 a 85 anos e com forte predomínio masculino (70-87%) como observado em algumas coortes e na nossa amostra (ARNULF et al.,2012; FERNANDES-ARCOS et al.,2016; SCHENCK et al.,2002; SOBREIRA-NETO, 2014). No nosso estudo, observamos que a amostra foi representada por indivíduos predominantemente de meia idade (58 anos) e do sexo masculino (72%) e em fase intermediária da DP (Hoehn & Yahr médio 2) e com 5 anos em média do início dos sintomas do TCSR. O predomínio do sexo masculino pode ser explicado talvez pelo maior índice de atividade física em seguimentos corporais e um maior conteúdo violento dos sonhos, do que os encontrado no sexo feminino, que apresenta uma manifestação mais branda, tornando-os de mais difícil detecção pelos companheiro de cama (BUGALHO e SALAVISA, 2019; FERNANDES-ARCOS et al.,2016; WING et al., 2008). No entanto, o objetivo do nosso trabalho não foi a caracterização semiológica desse transtorno entre os gêneros.

Essa parassonia está normalmente associada a manifestações violentas (FERNANDES-ARCOS et al.,2016; FANTINI et al., 2005; SCHENCK et al.,2002; UGUCCIONI et al., 2013; WING et al., 2008). Estudos prévios têm demonstrado que entre 20% a 50% dos pacientes e em 20% a 25% dos companheiros de cama já se machucaram em decorrência das manifestações motoras associadas a atuação nos sonhos (*“dream enactment”*) (FERNANDES-ARCOS et al.,2016; SOBREIRA-NETO, 2014), valores próximos aos nossos que foram de 45% e 15% respectivamente.

Em mais de 50% dos pacientes do nosso estudo os sintomas iniciaram após o diagnóstico da DP e em apenas 22% iniciaram antes, com variação de 2 até 13 anos. Embora o TCSRi seja considerado uma fase pré-motora associada as sinucleinopatias, normalmente os sintomas iniciais podem ser sutis, não permitindo o pronto reconhecimento pelos pacientes, tornando-os apenas evidente durante a progressão da condição. Sobreira-Neto (2017) em seu estudo, observou que os sintomas do TCSR ocorreram antes do diagnóstico da DP em 54,5% e em 32,7% após, ao avaliarem 88 pacientes. A diferença existente em relação aos nossos dados talvez se deva a menor amostra no nosso estudo.

Os transtornos do sono são muito prevalentes entre os pacientes com DP e estão associados a fadiga, sonolência excessiva, impactando na qualidade de vida dos mesmos (SCHENCK et al., 2011; SOBREIRA-NETO et al. 2017; SOBREIRA-NETO et al., 2019; VISSER et al., 2009). Estudos clínicos nesta população, utilizando diferentes escalas tem demonstrado que entre 70 até 96% dos pacientes apresentam algum transtorno relacionado ao sono (JONGWANARISI et al., 2014; SOBREIRA-NETO, 2017; SVENSSON et al., 2012; TANDBERG et al., 1998).

No nosso estudo, como nos trabalhos acima, observamos um comprometimento da qualidade do sono em 87% dos pacientes (PSQi >5 pontos; média $8,2 \pm 3$ (dp) e em 48% a presença de SDE (Epworth >10 pontos; média $12 \pm 5,7$ (dp). A AOS e a WED/SPI e os sintomas de insônia foram observados em 81,8%, 54,5% e 45,4% respectivamente. Estudos prévios em pacientes com DP, a prevalência de AOS variou entre 20 a 62,5% (ARNULF et al., 2002; MARIA et al., 2003; SOBREIRA-NETO et al., 2017), de WED/SPI de 2 a 49,9% (BRAGA-NETO et al., 2004; LOO e TAN, 2008; SOBREIRA-NETO et al., 2017), SDE de 15 a 59% (BRAGA-NETO et al., 2004; SOBREIRA-NETO et al., 2019; TANDBERG et al., 1999; WEGELIN et al., 2005) e de insônia em 21 a 80% (CAAP-AHLGREN e DEHLIN, 2001, SOBREIRA-NETO, 2014; YONG et al., 2011). Estes valores foram próximos aos encontrados no nosso estudo, com exceção da AOS e da WED/SPI, que foram de 81,8% e 54,5% respectivamente e mais elevados que nos estudos anteriores. No nosso estudo, no entanto, selecionamos pacientes exclusivamente com TCSR, diferentes dos estudos citados, o que poderia superestimar algumas condições e segundo, as diferentes metodologias e critérios (p/ ex. CIDS-2, CIDS-3) usados nestes trabalhos poderia explicar a grande variância entre os valores apresentados.

Em um estudo com 88 pacientes com DP e utilizando a CIDS-3, Sobreira-Neto e cols (2017), observaram que em 96,5% dos pacientes a presença de algum transtorno do sono. O PSQi médio foi de $9,6 \pm 4,2$ (dp), um pouco maior do que os encontrado no nosso estudo, o que poderia ser explicado pela maior média de idade do grupo (60,8 anos). Em ordem de frequência, o TCSR (62,5%), a AOS (62,5%), a insônia crônica (55,7%) e a WED-SPI (28,4%) foram os transtornos mais prevalentes nesta população (SOBREIRA-NETO et al., 2017).

A alta prevalência dos transtornos do sono nos pacientes com DP decorre de múltiplos fatores tais como: o comprometimento dos centros envolvidos no ciclo sono-vigília; a elevada proporção de transtornos psiquiátricos; o impacto dos sintomas motores e não motores no sono e os efeitos adversos das medicações usadas no tratamento da própria doença (SOBREIRA-NETO et al., 2017).

A degeneração decorrente do acúmulo de alfasinucleína nos indivíduos com DP envolve os circuitos dopaminérgicos e extra-dopaminérgicos, como os sistemas noradrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e hipocretinérgicos, colaborando para deterioração do sono destes pacientes (SCHULTE e WINELMANN, 2011). As células dopaminérgicas dos circuitos meso-córtico-límbicos, da área tegumentar ventral e da substância nigra estão associados não só a regulação motora, mas também a regulação do ciclo sono-vigília (VIDENOVIC e GOLOMBEK, 2013).

Nos últimos anos, mesmo com os avanços no reconhecimento fisiopatológico e do diagnóstico cada vez mais precoce da DP e a proposta de novos critérios quantitativos da atividade motora no sono REM, até o momento, o tratamento do TCSR é realizado com duas classes principais de medicamentos: os benzodiazepínicos (clonazepam) e os agentes melatoninérgicos (melatonina). A maioria dos estudos tem evidência científica limitada, com poucos ensaios clínicos (EC) (ALMEIDA et al., 2018; CHAGAS et al., 2014; GILLAT et al., 2019; JUN et al., 2019; KUNZ e MALHBERG, 2010; SHIN et al., 2019). Um resumo dos EC existentes sobre o tema é apresentado na Tabela 17, abaixo.

Quadro 2- Relação dos estudos que avaliam o tratamento do TCSR.

Autor, ano	País	Amostra	Estudo	Desfechos	Droga (mg)	Resultados	Duração
Kunz e Mahlbergh (2010)	Alemanha	8: TCSRi (5); Narcolepsia (2); DP (1).	C; P	CGI, RSA	Melatonina (3)	Redução do RSA em épocas de 30s de RSA (p= 0.012) e melhora da CGI (p=0,024)	4 semanas
Larsson et al., 2010	Suécia	42 DP/ DCL	C; P	SSQ/EES	Memantina (20)	Pacientes tratados melhoram as queixas de sono na SSQ, versus placebo (p=0,0006).	24 semanas
Chagas et al., 2014	Brasil	4 DP	A	Nenhum	Canabidiol (75/300)	Melhora total dos sintomas em 3 e parcial em 4 pacientes	4 semanas
Jun et al., 2019	Coreia	30 TCSRi	C; P	CGI-I e RBDQ-KR	Melatonina (2/6)	Não houve melhora na CGI ou RBDQ-KR	4 semanas
Kashihara et al., 2016	Japão	35 DP	A	Nenhum	Ralmeteona (8)	Redução dos escores no RBDQ-J, PDSS e PSQi	12 semanas

Autor, ano	País	Amostra	Estudo	Desfechos	Droga (mg)	Resultados	Duração
Gillat et al., 2019	Austrália	30 DP	C; P	Frequência de TCSR	Melatonina (4)	Não houve diferença na frequência de crises entre os grupos (p=0,92)	8 semanas
Shin et al., 2019	Coreia	40 DP	C; P	CGI	Clonazepam (0,5)	Não houve diferença entre clonazepam e placebo (p=0,2)	4 semanas
Almeida et al., 2020	Brasil	31 DP	C; P	CGI; frequência dos TCSR	Canabidiol (75-300)	Sem redução da frequência dos TCSR ou melhora na CGI. Melhora da satisfação do sono (p= 0,0467; p=0,038)	14 semanas

A: aberto, não controlados; C: controlado; CGI: clinical global impression; DP: Doença de Parkinson; DCL: Demência por corpúsculo de Levy; EES: Epworth sleep scale; P: placebo; PDSS: Parkinson Disease Sleep Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; RSA: REM sem atonia; RBD-HK: REM Behavior Disorder Questionnaire–Hong Kong; RBD-j: REM Behavior Disorder Questionnaire–japanese; SSQ: Starvenger sleep questionnaire; TCSR: transtorno comportamental do sono REM; TCSRi: transtorno comportamental do sono REM idiopático.

Até o momento poucos EC avaliaram a ação do CBD no sono humano e nenhum, até a realização do nosso, com desfechos sobre o sono em pacientes com DP e TCSR (CARLINI & CUNHA, 1981; LINARES et al., 2017).

No nosso estudo, o uso do CBD em pacientes com TCSR associado a DP, em doses progressivas de 75 até 300mg administrada antes de deitar, por 12 semanas consecutivas, não demonstraram redução da frequência das manifestações comportamentais (Noites com TCSR) versus o placebo ($p=0,50$), nem tampouco na melhora clínica pela CGI-S ($p=0,67$) ou CGI-I ($p=0,99$). Em relação a todos os desfechos secundários, observamos um aumento progressivo e transitório na satisfação do sono pelo diário do sono no grupo com CBD, com efeito significativo na 4^a. a 8^a semana ($p=0,04$ e $p=0,03$) e pelo PDSS ($p=0,014$), ao se atingir a dose de 300mg. Observamos também uma na redução do índice de atividade fásica e tônica no grupo que recebeu o CBD, no entanto, sem significância estatística. Não observamos nas análises de variância, diferença no UPDRS e nos sintomas de ansiedade e depressão entre os grupos.

A melhora da percepção do sono nos nossos pacientes, pode estar relacionada aos efeitos ansiolíticos/antidepressivos indiretos do CBD ou ação direta do mesmo nas áreas regulatórias do sono no SNC (CARLINI & CUNHA, 1981). Os receptores CB1, tem uma ampla distribuição no SNC, incluindo em áreas promotoras do sono, como o hipotálamo e o tronco cerebral (GLASS et al., 1997; KANO et al 2009; HERKENHAM et al., 1990). O CBD age possivelmente também em receptores 5HT-1A. Estudos experimentais e clínicos têm comprovado efeitos antidepressivos/ansiolíticos, incluindo uma curva dose-resposta em U, em modelos clínicos de ansiedade (CRIPPA et al 2018; BERGAMASCHI et al., 2011; LINARES et al., 2019; ZUARDI et al., 2017). No nosso estudo, no entanto, não observamos melhora dos sintomas de ansiedade e de depressão entre os grupos acompanhados, o que poderia reforçar uma ação direta do CBD em vias regulatórias do sono, assim como observado em estudos prévios (CARLINI & CUNHA, 1981).

No nosso estudo, o uso prolongado de CBD até a dose de 300mg administrada antes de deitar em pacientes com DP, não demonstrou qualquer alteração na arquitetura do sono (tempo total de sono, eficiência do sono, latência do sono, latência para o sono REM, proporção dos estágios do sono), corroborando achados de Linares e cols (2017) com dose semelhantes administrada em voluntários saudáveis.

Os estudos que avaliaram ação do CBD na DP apontam, por exemplo, que doses de 75 a 400mg/dia são bem toleradas e efetivas nos sintomas não motores: melhora dos sintomas psicóticos, melhora da qualidade de vida e bem estar, sem qualquer ação sobre as manifestações motoras (CHAGAS et al., 2014 a, b; ZUARDI et al., 2009). No nosso estudo também observamos resultados semelhantes, como a melhora transitória do sono, sem melhora correspondente nas escalas motoras (UPDRS total ou UPDRS-3).

Chagas e cols (2014) em um EC com o objetivo de avaliar o efeito do CBD em pacientes com DP sem demência, randomizaram 21 pacientes para 3 grupos: grupo 1 (N=7) receberam 75mg/dia de CBD, grupo 2 (N=7) receberam 300mg/dia de CBD e grupo 3 (N=7) receberam placebo por 6 semanas. Os desfechos foram a UPDRS, PDQ-39 e níveis de BDNF. Assim como o nosso, não foi observada melhora dos sinais motores (UPDRS-3) entre os grupos ($p=0,6$). No entanto e diferente do nosso, foi observado uma melhora significativa na qualidade de vida (PDQ-39) naqueles que usaram CBD na dose de 300mg em relação ao placebo ($p=0,034$). Neste estudo, no entanto, foram excluídos pacientes com doenças psiquiátricas prévias, o que limita a generalização dos resultados, pois a depressão é uma condição comórbida muito frequente na DP.

Em um estudo piloto, Chagas e cols (2014) avaliaram o efeito do CBD em doses de 75mg ou 300mg em 4 pacientes com TCSR associado a DP. Os pacientes foram acompanhados através do diário do sono por 4 semanas consecutivas. Após 4 semanas observaram uma completa resolução das manifestações em três e parcial em um paciente. No entanto o delineamento não controlado limita conclusões mais precisas. O TCSR pode, por exemplo, apresentar uma grande variabilidade de manifestações noturnas ao longo do tempo, o que poderia justificar tais achados. No nosso estudo, inclusive, observamos um efeito do tempo nos grupos acompanhados.

Em EC recentes a melatonina e o clonazepam, que são medicamentos de primeira linha no tratamento do TCSR, os resultados ainda são inconsistentes (GILLAT et al., 2019; JUN et al., 2019; KUNZ e MALHBERG, 2010; SHIN et al., 2019).

No primeiro ensaio clínico randomizado (EC) com delineamento cruzado realizado sobre o tema, em 8 pacientes com TCSRi e secundário, Kunz e Mahlberg (2010), observaram que 3mg de melatonina administrada 30 minutos antes de dormir durante 4 semanas consecutivas melhoraram a impressão cínica global (CGI-S)

($p=0,024$) e o REM sem atonia ($p=0,012$) em épocas de 30 segundos, comparado ao período basal. No entanto não houve diferença em relação ao placebo.

Dois recentes EC placebo-controlados utilizando diferentes doses de melatonina (2/6mg) e melatonina de ação prolongada (4mg) e com desfechos clínicos semelhantes aos nosso, em um total de 60 pacientes com TCSRi, falharam também em demonstrar qualquer benefício clínico através da CGI ou na redução da frequência das manifestações do TCSR (JUN et al., 2019; GILAT et al. 2019). Talvez a amostra selecionada não tenha obtido o poder estatístico para os desfechos escolhidos (erro tipo II).

Shin e cols. (2019) em um recente EC placebo-controlado utilizando 0,5 mg de clonazepam antes de deitar, em 40 pacientes com provável TCSR associado a DP, não demonstraram melhora na impressão clínica global (CGI-I) ao final de 4 semanas versus o placebo ($p=0,253$) e nem tampouco nos desfechos secundários (Epworth, PDSS, UPDRS, CGI-S e Moca). O limitante maior desse estudo e diferente do nosso, foi a ausência de PSG para o diagnóstico do TCSR, que é o método padrão para o seu correto diagnóstico.

O nosso estudo apresentou limitações, como: (1) o fato de ter sido conduzido em único centro; (2) ser realizado em pacientes com TCSR associado a DP, tornando difícil uma generalização dos resultados para outras populações, como por exemplo, pacientes com TCSRi; (3) a amostra selecionada pode não ter tipo o poder estatístico ($1-\beta$) de detectar os desfechos principais, como a redução das manifestações do TCSR e a melhora na CGI; (4) os grupos diferiram em relação a algumas variáveis basais; (5) o diário do sono, talvez não seja a melhor ferramenta para avaliar a longo prazo todas as manifestações apresentadas pelos pacientes; (6) alguns pacientes já estavam em uso de antidepressivos e sabemos que alguns podem aumentar o RSA, mas entendemos que, a não inclusão dos mesmos, tornariam o ensaio clínico inviável e reduziria sua generalização para os pacientes em um mundo real; (7) não analisamos os níveis séricos de CBD nos pacientes tratados.

Por fim, gostaríamos de destacar que o transtorno comportamental do sono REM é uma condição frequente na DP e muitas vezes associada a manifestações violentas com impacto na qualidade de vida dos pacientes e cuidadores. Nesse estudo, o do CBD não demonstrou superioridade em relação ao placebo na melhora

da frequência das manifestações do TCSR. Foi observada uma melhora transitória da satisfação do sono com a dose de 300 mg/dia de CBD, versus o placebo.

6 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados relacionados ao estudo, sugere-se que em pacientes com TCSR associado a doença de Parkinson:

- O uso do CBD não demonstrou melhora das manifestações comportamentais nem clínicas relacionadas ao TCSR em relação ao placebo;
- O uso de CBD em relação ao placebo apresentou uma melhora significativa e transitória na satisfação do sono na 4^a. e 8^a. semana pelo diário do sono e no PDSS na 4^a. semana de tratamento com a dose de 300mg;
- Não foi observado melhora da qualidade de vida em pacientes tratados;
- Não foi observado melhora na sonolência excessiva nos pacientes tratados;
- Não foi observado melhora dos sintomas motores nos pacientes tratados;
- Não foi observado melhora dos distúrbios respiratórios nos pacientes tratados;
- Não foi observado melhora dos movimentos periódicos de pernas; da eficiência do sono, do tempo total de sono e do índice de despertar em pacientes tratados;
- O CBD é uma medicação segura na dose estudada quando administrada a pacientes com DP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) ADAMS, R.; HUNT, M.; CLARK, J.H. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. **J Am Chem Soc**, v.62, p.196-200,1940.
- 2) AGÊNCIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017. **Esclarecimentos a respeito do registro do medicamento Mevatyl**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351923/NT++01+-+2017+-+Mevatyl.pdf/4e02e67a-34b6-48d6-9c34-d0aa4a5dd1fd>>. Acesso em: 22 out.2019.
- 3) AGÊNCIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Diário oficial da união**. Brasília, DF 2016, No.232, p33.
- 4) AIZPURUA-OLAIZOLA, O.; ELEZGARAI, I.; E.; RICO-BARRIO, I.; ZARANDONA, I.; ETXEBARRIA, N.; USOBIAGA, A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. **Drug Discovery Today**, v.22(1), p.105-110,2017.
- 5) AIZPURUA-OLAIZOLA, O.; SOYDANER, U.; ÖZTURK, E.; SCHIBANO, D.; SIMSIR, Y.; NAVARRO, P; ETXEBARRIA, N.; USOBIAGA, A. Evolution of the cannabinoid and terpene content during the growth of Cannabis sativa plants from different chemotypes. **J. Nat. Prod**, v.79, p.324–331,2016.
- 6) AMENTA, P.S.; JALLO, J.I.; TUMA, R.F; Elliott, M.B. Acannabinoid type 2 receptores agonist attenuates blood-brainbarrier damage and neurodegeneration in a murine model of traumatic brain injury. **J. Neurosci.Res**, v. 90, p.2293-2305,2012.
- 7) AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (AASM). **International classification of sleep disorders**: 3.ed. Darien, IL, 2014.
- 8) ANDERSOM, K.N.; SHNEERSON, J.M. Drug treatment of REM sleep behavior disorder: the use of drug therapies other than clonazepam. **J Clin Sleep Med**, v.5, p.235–9, 2009.
- 9) ANTONY, P.M.A; DIEDERICH, N.J.; KRUGGR, R.; BALLING, R. The hallmarks of Parkinson's disease. **FEBS J**, v.280, p.5981-93,2013.
- 10) ARNULF, I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. **Mov Disord**, v.27, p.677-689,2012.

- 11) ARNULF, I.; KONOFAL, E.; MERINO-ANDREU, M.; HOUETO, J.L.; MESNAGE, V.; WELTER, M.L. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. **Neurology**, v.58(7), p.1019-24, 2002.
- 12) ASERINSKI, A.; KLEITMAN, N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. **Science**, v.118, p.273-274, 1953.
- 13) AURORA, R.N.; ZAK, R.S.; MAGANTI, R.K.; AUERBACH, S.H.; CASEY, K.R.; CHOWDHURI, S.; KSIPPOT, A.; RAMAR, K.; KRISTO, D.A.; MORGENHALER, T.I. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). **J Clin Sleep Med**, v.6, p. 85-95, 2010.
- 14) AVRAHAM, H.K.; JIANG, S.; FU, Y.; ROCKENSTEIN, E.; MAKRIYANNIS, A.; ZVONOK, A.; MASLIAH, E.; AVRAHAM, S. The cannabinoid CB2 receptor agonist AM1241 enhances neurogenesis in GFAP/Gp120 transgenic mice displaying deficits in neurogenesis. **Br.J. Pharmacol**, v.171, p.468-479, 2014.
- 15) BARRATT, E.S.; BEAVER, W.; WHITHE, R. The effects of marijuana on human sleep patterns. **Biol Psychiatry**, v.8(1), p.47-54, 1974.
- 16) BECK, A.T.; EPSTEIN, N.; BROWN, G.; STEER, R.A. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, vol 56(6), p.893-897, 1988.
- 17) BECK, A.T.; STEER, R.A.; BROWN, G.K. BDI-II: **Beck Depression Inventory Manual**, Psychological Corporation. 1996.
- 18) BENARROCH, E.E. Synaptic effects of cannabinoids. **Neurology**, v.83, p.1958-1967, 2014.
- 19) BERGAMASCHI, M.M.; QUEIROZ, R.H.; CHAGAS, M.H. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naive social phobia patients. **Neuropsychopharmacology**, v.36, p. 1219-1226, 2011.
- 20) BERRY, R.B.; BROOKS, R.; GAMALDO, C.E.; HARDING, S.M.; LHOYD, R.M.; MARCUS, C.L.; VAUGHN, B.V. American Academy of Sleep medicine. The AASM Manual for Scoring the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.3. Darien, Illinois: **American Academy of Sleep Medicine**, 2016.
- 21) BERTOLAZI, A. N.; FAGONDES S., C.; HOFF, L. S.; DARTORA, E. G.; MIOZZO, I.C. DA SILVA; BARBA, M.E.F.; BARRETO, S.S.M. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep medicine**, v.12, p.70-75, 2011.

-
- 22) BERTOLUCCI, P.H.F.; BRUCKI, S.; CAMPACCI, S.R.; JULIANO, Y. The Mini-Mental State Examination in an outpatient population: influence of literacy. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, v.52(1), p. 01-07, 1994.
- 23) BOEVE, B.F.; MOLANO, J.R.; FERMAN, T.J.; SMITH, G.E.; LIN, S.C.; BIENIEK, K.; HAIDAR, W.; TIPPMANN-PEIKERT, M.; KNOPMAN, D.S.; GRAFF-RADFORD, N.R.; LUCAS, J.A.; PETERSEN, R.C.; SILBER, M.H. Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behaviour disorder in an aging and dementia cohort. **Sleep Med.** v.12, p.445-453, 2011.
- 24) BOEVE, B.F.; SILBER, M.H.; FERMAN, T.J. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. **Sleep Med**, v.4(4), p.281-284, 2003.
- 25) BONAKIS, A.; ECONOMOU, N.T.; PAPAGEROGIU, S.G.; VAGIAKIS, E.; NANAS, S.; PAPARRIGOPOULOS, T. Agomelatine may improve REM sleep behavior disorder symptoms. **J Clin Psychopharmacol**, v.32, p.732-4, 2012.
- 26) BOOT, B. P.; BOEVE, B.F.; ROBERTS, R.O. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population based study. **Ann Neurol**, v.71, p.49-56, 2012.
- 27) BRAAK, H.; DEL TREDICI, K.; RUB, U.; DE VOS, R.A.; JANSEN STEUR, E.N.; BRAAK, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiol Aging**, v. 24, p.197-211, 2003.
- 28) BRAGA-NETO, P.; DA SILVA -JUNIOR, F.P.; SUELI MONTE, F.; DE BRUIN, P, F.; DE BRUIN V.M. Snoring and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. **Journal of the neurological sciences**, v.217(1), p.41-5, 2004.
- 29) BRAVO-FERRER, I.; CUARTERO, M.I.; ZARRUK, J.G.; PRADILLO, J.M.; HURTADO, O.; ROMERA, V.G.; DIAZ-ALONSO, J.; GARCIA-SEGURA, J.M.; GUZMAN, M.; LIZASOAIN, I.; GALVE-ROPERH, I.; MORO, MA. Cannabinoid Type-2 Receptor Drives Neurogenesis and Improves Functional Outcome After Stroke. **Stroke** ,v.48(1), p.204-212, 2017.
- 30) BRUCKI, S.M.; FROTA, N.A.; SCHESTATSKY, P.; SOUZA, A.H.; CARVALHO, V.N.; MANREZA, M.L.; MENDES, M.F.; COMINI-FROTA, E.; VASCONCELOS, C.; TUMASM, V.; FERRAZ, H.B.; BARBOSA, E.; JURNO, M.E. Cannabinoids in neurology--Brazilian Academy of Neurology. **Arq Neuropsiquiatr**, v.73(4), p.371-4, 2015.

- 31) BRUCKI, S.M.; NITRINI, R.; CARAMELLI,P.; BERTOLUCCI, P.H.; OKAMOTO, I.H. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr.** v.61(3B), p.777-81, 2003.
- 32)BRUNNER, E.; DOMHOF, S.; LANGER, F. **Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments.** New York: Wiley, 2002.261 p.
- 33)BRUNNER, T.F. Marijuana in ancient Greece and Rome? The literary evidence. **Bull Hist Med,** v.47, p.344-355,1973.
- 34) BUGALHO, P.; SALAVISA, M. Factors Influencing the Presentation of REM Sleep Behavior Disorder: The Relative Importance of Sex, Associated Neurological Disorder, and Context of Referral to Polysomnography. **J Clin Sleep Med,** v.15(12), p.1789-1798, 2019.
- 35)BUYSSE, D.J.; REYNOLDS, C.F.; MONK, T.H.; BERMAN, S.R.; KUPFER, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Research,** v.28, p.193-213,1988.
- 36) CAAP-AHLGREN, M.; DEHLIN, O. Insomnia and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. Relationship to health-related quality of life. An interview study of patients living at home. **Archives of gerontology and geriatrics,** v.32(1), p.23-33, 2001.
- 37)CARLINI, E.A.; CUNHA, J.M. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. **J Clin Pharmacol,** v.;21(8-9 Suppl), p.417-27,1981.
- 38)CASTILLO, P.E.; YOUNTS, T.J.; CHAVEZ, A.E.; HASHIMOTODANI, Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. **Neuron,** v.76, p.70-81,2012.
- 39)CHAGAS, M.H.; TUMAS, V.; LOUREIRO,S.R.; HALLAK, J.E.; TRZENIAK, C.; DE SOUSA,J.P.; RODRIGUES, G.G. SANTOS FILHO, A.; CRIPPA, J.A. Validity of a Brazilian version of the Zung self-rating depression scale for screening of depression in patients with Parkinson's disease.**Parkinsonism Relat Disord,**v. 16(1), p.42-45,2010.
- 40)CHAGAS, M.H.N.; ECKELI, A.L.; ZUARDI, A.W.; PENA-PEREIRA, M.A.; SOBREIRA-NETO, M.A.; SOBREIRA, E.T.; CAMILO, M.R.; BERGAMASCHI, M.M.; SCHENCK, C.H.; HALLAK, J.E.C; TUMAS, V.; CRIPPA, J.A. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. **J Psychopharmacol,** v.39, p.564-566,2014.

-
- 41) CHAGAS, M.H.N.; ZUARDI, A.W.; TUMAS, V.; PENA-PEREIRA, M.A.; SOBREIRA, E.T.; BERGAMASCHI, M.M.; dos SANTOS, A.C.; TEIXEIRA, A.L.; HALLAK, J.E.C.; CRIPPA, J.A. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. **J Psychopharmacol**, v.28(11), p.1088-1092,2014.
- 42) CHASE, M.H. Evidence that glycine mediates the postsynaptic potentials that inhibit lumbar motoneurons during the atonia of active sleep. **J Neurosci**, v,9, p.743–751.1989
- 43) CHAUDHURI, K.R.; PAL, S.; DIMARCO, A.; WHATELY-SMITH, C.; BRIDGMAN, K.; MATHEW, R.; EZZELA F.R.; FORBES, A.; HOGL, B.; TRENKWALDER, C. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 73, p. 629-635, 2002.
- 44) CHIU, H.F.; WING, Y.K.; LAM, L.C.; LI, S.W.; LEUNG, T.; HO, C.K. Sleep-related injury in the elderly-an epidemiological study in Hong Kong. **Sleep**, v.23, p.513-517,2000.
- 45) CHOKROVERTY, S. Phasic tongue movements in human rapid-eye movement sleep. **Neurology**, v.30, p.665-668,1980.
- 46) CLEMENT, O.; SAPIN, E.; BEROD, A.; FORT, P.; LUPPI, P.H. Evidence that neurons of the sublaterodorsal tegmental nucleus triggering paradoxical (REM) sleep are glutamatergic. **Sleep**, v,34, p.419-423, 2011.
- 47) CONFERÊNCIA INTERNACIONAL EM HARMONIZAÇÃO. Disponível em https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf. Acesso em: 19. ago. 2017.
- 48) COUSENS, K.; DIMASCIO, A. (-) Delta 9 THC as an hypnotic. An experimental study of three dose levels. **Psychopharmacologia**, v.33(4), p.55–64, 1973.
- 49) CRIPPA, J.A.; ZUARDI, A.W.; GARRIDO, G.E.; WICHERT-ANA, L.; GUARNIERI, R.; FERRARI, L.; AZEVEDO-MARQUES, P.M.; HALLAK, J.E.; MCGUIRE, P.K.; FILHO BUSATO, G. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. **Neuropsychopharmacology**, v.29(2), p.417-26, 2004.
- 50) CRIPPA, J.A.S.; HALLAK, J.E.C.; ZUARDI, A.W.; GUIMARÃES, F.S.; TUMAS, V.; DOS SANTOS, R.G. Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms? **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v,269(1), p.121-133.2019.

-
- 51) CRIPPA, J.A.S.; ZUARDI, A.W.; HALLAK, J.E.C. Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.32; S-56-65,2010.
- 52) CRIPPA, J.A.; GUIMARAES, F.S.; CAMPOS, A.C.; ZUARDI, A.W. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. **Front Immunol**, v.21(9), p.1-16,2018.
- 53) DE ALMEIDA, C.M.O.; PACHITO, D.V.; SOBREIRA-NETO, M.A.; TUMAS, V.; ECKELI, A.L. Pharmacological treatment for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease and related conditions: A scoping review. **J Neurol Sci**, v.393, p.63-68,2018.
- 54) DELGADO-PERAZA, F.; AHN, K.W.; NOGUERAS-ORTIZ, C.; MUNGRUE, I.N.; MACKIE, K.; KENDALL, D.A.; YUDOWSKI, G.A. Mechanisms of Biased β -Arrestin-Mediated Signaling Downstream from the Cannabinoid 1 Receptor. **Mol Pharmacol**, v.89, p.618-629, 2016.
- 55) DEMENT, W.C.; CARSKADON, M.A. Normal human sleep: A overview. In: Kryger, M.H.; Roth, T; Dement, W. **Principle and Practice of Sleep Medicine**. 6 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2017. cap.2, p.15-24.
- 56) DERRY, C.P.; HARVEY, A.S.; WALKER, M.C.; DUNCAN, J.S.; BERKOVIC, S.F. NREM arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: A video EEG analysis. **Sleep**, v.31(12), p.1637-1644,2009.
- 57) DEVANE, W.A.; HANUS, L.; BREUER, A.; PERTWEE, R.G.; STEVENSON, L.A.; GRIFFIN, G. et al.1992. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**, v.258, p.1946-9,1992.
- 58) DEVINSKY, O.; WHALLEY, B.J.; DI MARZO, V. Cannabinoides in the treatment of neurological disorders. **Neurotherapeutics**, v.12, p;689-691,2015.
- 59) ESAKI, Y.; KITAJIMA, T.; KOIKE, S.; FUJIISHIRO, H.; IWATA, Y.; TSUCHIYA, A.; HIROSE, M.; IWATA, N. An open-labeled trial of ramelteon in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. **J Clin Sleep Med**, v.12, p.689–93,2016.
- 60) FAGAN, S.G.; CAMPBELL, V.A. The influence of cannabinoids on generic traits of neurodegeneration. **Br. J. Pharmacol**, v.171, p.1347–136,2014
- 61) FANTINI, M.L.; CORONA, A.; CLERICI, S.; FERINI-STRAMBI, L. Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorders. **Neurology**, v,65, p1010-1015, 2005.

- 62) FANTINI, M.L.; POSTUMA, R.B.; MONTPLAISIR, J.; FERINI-STRAMBI, L. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. **Brain Res Bull**, v.70, p. 386-390, 2006.
- 63) FEINBERG, I.; JONES, R.; WALKER, J.; CAVNESS, C.; FLOYD, T. Effects of marijuana extract and tetrahydrocannabinol on electroencephalographic sleep patterns. **Clin Pharmacol Ther**, v.19(6), p.782–94,1976
- 64) FEINBERG, I.; JONES, R.; WALKER, J.M.; CAVNESS, C.; MARCH, J. Effects of high dosage delta-9-tetrahydrocannabinol on sleep patterns in man. **Clin Pharmacol Ther**,v.17(4), p.458–66,1975.
- 65) FENIK, V.B.; DAVIES, R.O.; KUBIN, L. REM sleep-like atonia of hypoglossal (XII) motoneurons is caused by loss of noradrenergic and serotonergic inputs. **Am J Respir Crit Care Med**, v.172, p.1322-1320, 2005.
- 66) FERINI-STRAMBI, L.; DI GIOIA, M.R.; CASTRONOVO, V.; OLDANI, A.; ZUCCONI, M.; CAPPA, S.F. Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD). Does the idiopathic form of RBD really exist? **Neurology**, v.62, p.41-45, 2004.
- 67) FERNANDEZ-ARCOS, A.; IRANZO, A.; SERRADELL, M.; GAIG, C. Santamaria J. The clinical phenotype of idiopathic REM sleep behavior disorder at presentation: a study in 203 consecutive patients. **Sleep**, v.39, p.121-132, 2016.
- 68) FERNANDEZ-RUIZ, J.; ROMERO, J.; RAMOS, J.A. Endocannabinoids and neurodegenerative disorders: Parkinson's Disease, Huntington's Chorea, Alzheimer's Disease, and Others. **Handb Exp Pharmacol**, v. 231, p.233–259,2015.
- 69) FERNANDEZ-RUIZ, J.; ROMERO, J.; VELASCO, G.; TOLON, R.M.; RAMOS, J.; GUZMAN, M. Cannabinoid CB2 receptor:a new target for controlling neural cell survival? **Trends Pharmacol.Sci**. v.28, p.39-45,2007.
- 70) FERNANDEZ-RUIZ, J.; SAGREDO, O.; PAZOS, M.R.; GARCIA, C.; PERTWEE, R.; MECHOULAM, R.; MARTÍNEZ-ORGADO, J. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: Important new clinical applications for this phytocannabinoid? **Br J Clin Pharmacol**, v.75, p. 323–333, 2013.
- 71) FERRI, R.; MARELLI, S.; FERINI-STRAMBI, L.; OLDANI, A.; COLLI, F.; SSCHENCK, C.H.; ZUCCONI, M. An observational clinical and video-polysomnographic study of the effects of clonazepam in REM sleep behavior disorder **Sleep Med**, v.14(1), p.24–9, 2013.

-
- 72) FERRI, R.; ZUCCONI, M.; MARELLI, S.; PLAZZI, G.; SCHENCK, C.H.; FERINISTRAMBI, L. Effects of long-term use of clonazepam on nonrapid eye movement sleep patterns in rapid eye movement sleep behavior disorder. **Sleep Med**, v.14(5), p.399–406, 2013.
- 73) FISHER, C.; GROSS, J.; ZUCH, J. Cycle of penile erection synchronous with dreaming (REM) sleep: preliminary report. **Arch Gen Psychiatry**, v.12, p.29-45, 1965.
- 74) FORT, P.; BASSETTI, C.L.; LUPPI, P.H. Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms. **Eur J Neurosci**, v.29, p.1741-53, 2009.
- 75) FORT, P.; LUPPI, P.H.; JOUVET, M. Glycine-immunoreactive neurones in the cat brain stem reticular formation. **Neuro Report**, v.4, p.1123–, 1993.
- 76) FORT, P.; LUPPI, P.H.; WENTHOLD, R.; JOUVET, M. Glycine immunoreactive neurons in the medulla oblongata in cats. **C R Acad Sci III**, v.311, p.205-212, 1990.
- 77) FRAUSCHER, B.; EHRMANN, L.; ZAMARIAN, L.; AUER, F.; MITTERLING, T.; GABELIA, D.; BRANDAUER, E.; DELAZER, M.; POEWE, W. HOGL, B. Validation of the Innsbruck REM Sleep Behavior Disorder Inventory **Mov Dis**, v.27, n.13, p.1673-1678. 2012.
- 78) FRAUSCHER, B.; IRANZO, A.; CAIG, C.; GSCHLIESSER, V.; GUAITA, M.; RAFFELSEDER, V.; EHRMANN, L.; SOLA, N.; SALAMERO, M.; TOLOSA, E.; POEWE, W.; SANTAMARIA, J.; HOGL, B. Normative enmg values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorders. **Sleep**.v.35(6), p.835-847, 2012.
- 79) GARCIA, C.; PALOMO-GARO, C.; GOMEZ-GALVEZ, Y.; FERNANDEZ-RUIZ, J. Cannabinoid-dopamine interactions in the physiology and pathophysiology of the basal ganglia. **Br.J. Pharmacol**, v.173, p. 2069–2079, 2016.
- 80) GARCIA-ARENCEBIA, M.; GONZALES, S.; DE LAGO, E.; RAMOS, J.A.; MECHOULAM, R.; FERNANDEZ-RUIZ, J. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: Importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. **Brain Res**, v.1134, p.162–170, 2007.
- 81) GILAT, M.; JACKSON, A. C.; MARSHALL, N.S.; HAMMOND, D.; MULLINS, A.E. ; ALL, J.M. ; FANG, B.A.M.; YEE, B.J.; WONG, K.K.H.; GRUNSTEIN R.R.; LEWIS,

- S.J.G. Melatonin for rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease: A randomised controlled trial. **Mov Disord**.v.35(2), p.344-349,2020.
- 82)GLASS, M.; DRAGUNOW, M.; FAULL, R.L. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. **Neuroscience**, v.77, p.299-318, 1997.
- 83)GOETZ, C.G. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v.1(1), p.1-15,2011.
- 84)GOETZ, C.G.; POEWE, W.; RASCOL, O.; SAMPAIO, C.; STEBBINS, G.T.; COUNSELL, C.; GILADI, N.; HOLLOWAY, R.G.; MOORE, C.G.; WENNING, G.K.; YAHR, M.D.; SEID, L. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. **Mov Disord**, v.19(9), p.1020-1028,2004.
- 85)GOETZ, CG.; TILLEY, B.C.; SHAFTMAN, S.R.; STEBBINS, G.T.; FAHN, S.; MARTINEZ-MARTIN, P.; POEWE, W.; SAMPAIO, C.; STERN, M.B.; DODEL, R.; DUBOIS, B.; HOLLOWAY, R.; JANKOVIC, J.; KULISEVSKY, J.; LANG, A.E.; LEES, A.; LEURGANS, S.; LEWITT, P.A.; NYENHUIS, D.; OLANOW, C.W.; RASCOL, O.; SCHRAG, A.; TERESI, J.A.; VAN HILTEN, J.J.; LAPELLE, N. Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force: Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. **Mov Disord**, v, 23, p.2129-2170, 2008.
- 86)GOMEZ-GALVEZ, Y.; PALOMO-GARO, C.; FERNANDEZ-RUIZ, J.; GARCIA, C. Potential of the cannabinoid CB2 receptor as a pharmacological target against inflammation in Parkinson's disease. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v.64, p.200–208,2016.
- 87)GREENE, R.W.; GERBER, U.; MC Carley, R.W. Cholinergic activation of medial pontine reticular formation neurons in vitro. **Brain Res**, v. 476, p.154-159,1989.
- 88)GUY, W. **ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology**. Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health. Rockville, Maryland-USA,1976, 603p.
- 89)HABA-RUBIO, J.; FRAUSHER, B.; MARQUES-VIDAL, P.; TORIEL, J.; TOBBACK,N.; ANDRIES, D. ; PREISIG, M.; VOLLENWEIDER, P.; POSTUMA, R.;

- HEINZER, R. Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. **Sleep**, v.41(2), p.1-8, 2018.
- 90) HENDRICKS, J.C.; MORRISON, A.R.; MANN, G.L. Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. **Brain Res**, v.239, p. 81-105, 1982.
- 91) HENLEY, K.; MORRISON, A.R. A re-evaluation of the effects of lesions of the pontine tegmentum and locus coeruleus on phenomena of paradoxical sleep in the cat. **Acta Neurobiol Exp**, v. 34, p.215-32,1974.
- 92) HERKENHAM, M.; LYNN, A.B.; LITTLE, M.D. Cannabinoid receptor localization in brain. **Proc Natl Acad Sci USA**, v;87, p.1932-1936,1990.
- 93) HINDLE, J.V. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. **Age Ageing**, v,39, p156-161, 2010.
- 94) HIRSCH E.C.; JENNER, P.; PRZEDBORSKI, S. Pathogenesis of Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.28, p.24-30, 2013.
- 95) HODES, R.; SUZUKI, J.I. Comparative thresholds of cortex, vestibular system, and reticular formation in wakefulness, sleep and rapid eye movement periods. **EEG Clin Neurophysio**, v.18, p.239-248,1965.
- 96) HOGL, B.; STEFANI, A.; VIDENOVIC, A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration — an update. **Nature Reviews Neurology**, v.14, p. 40–55,2018.
- 97) HOLMES, C.J.; JONES, B.E. Importance of cholinergic, GABAergic, serotonergic and other neurons in the medial medullary reticular formation for sleep-wake states studied by cytotoxic lesions in the cat. **Neuroscience**, v.62, p.1179–200,1994.
- 98) HUGHES, A.J.; DANIEL, S.E.; LEES, A.J. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. **Neurology** v. 57, p.1497-9,2001.
- 99) HUGHES, A.J.; DANIEL, S.E.; KILFORD, L.; LEES, A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clínico-pathological study of 100 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.55(3), p.181-184,1992.
- 100) HUTTENLOCHER, P.R. Effects of state of arousal on click responses in the mesencephalic reticular formation. **EEG Clin Neurophysiol**, v.12, p.819-827,1960.
- 101) HWANG, O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. **Exp Neurobiol**, v.22,11-17,2013.

-
- 102) IRANZO, A.; SANTAMARIA, J.; TOLOSA, E. Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. **Lancet Neurol**, v.15, p.405-419,2016.
- 103) IRANZO, A.; SANTAMARIA, J.; VILASECA, I.; MARTINEZ DE OSABA, M.J. Absence of alterations in serum sex hormones levels in idiopathic REM sleep behavior disorder. **Sleep**, v.30, p.803-806,2007.
- 104) IRANZO, A.; TOLOSA, E.; GELPI, E. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder: an observational cohort study. **Lancet Neurol**, v. 12, p.443–53,2013.
- 105) IRANZO, A.; SANTAMARIA, J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. **Sleep**, v,28(2), p.203-206, 2005.
- 106) IRANZO, A.; MOLINUEVO, J.L.; SANTAMARIA, J.; SERRADELL, M.; MAERTI, M.J.; VALLDEORIOLA, F.; TOLOSA, E. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disease: a descriptive study. **Lancet Neurol**, v.5, p. 572-577,2006.
- 107) IRANZO, A.; FRAUSCHER, B.; SANTOS, H.; GSCHLIESSER, V.; RATTI, L.; FALKENSTETTER, T.; STURNER, C.; SALAMERO, M.; TOLOSA, E.; POEWE, W.; SANTAMARIA, J.; HOGL, B. Usefulness of the sinbar electromyographic montage to detect the motor and vocal manifestations occurring in REM sleep behavior disorders. **Sleep Medicine**. v.12, p.284-288,2011.
- 108) IREMONGER, K.J.; WAMSTEEKER CUSULIN, J.I.; BAINS, J.S. Changing the tune: plasticity and adaptation of retrograde signals. **Trends Neurosci**, v.36, p.471–479,2013.
- 109) ITAI BAB. Themed issue on cannabinoids in biology and medicine. **British Journal of Pharmacology**, v.163, p. 1327–1328,2011.
- 110) IUUVONE, T.; ESPOSITO, G.; DE FILIPPIS, D.; SCUDERI, C.; STEARDO, L. Cannabidiol: A promising drug for neurodegenerative disorders? **CNS Neurosci Ther** v.15, p.65–75,2009.
- 111) JAKES, R.; SPILLANTINI, M.G.; GOEDERT, M. Identification of two distinct synucleins from human brain. **FEBS Lett**.v.345, p.27-35,1994.
- 112) JELEV, A.; SOOD, S.; LIU, H.; NOLANM P.; HORNER, R.L. Microdialysis perfusion of 5-HT into hypoglossal motor nucleus differentially modulates genioglossus activity across natural sleep-wake states in rats. **J Physiol**, v.532, p.467-481,2001.

- 113) JIA, J.; PENG, J.; LI, Z.; WU, Y.; WU, Q.; TU, W.; WU, M. Cannabinoid CB2 receptor mediates nicotine-induced anti-inflammation in microglial cells exposed to β amyloid via protein kinase C. **Mediat. Inflamm**, v.4854378, p.1-10, 2016.
- 114) JONGWANASIRI, S.; PRAYOONWIWAT, N.; PISARNPONG, A.; SRIVANITCHAPOOM, P.; CHOTINAIWATTARAKUL, W. Evaluation of sleep disorders in Parkinson's disease: a comparison between physician diagnosis and self-administered questionnaires. **J Med Assoc Thai**, v, Suppl 3:S68-77, 2014.
- 115) JONNS, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v.14, p.540-555, 1991.
- 116) JOUVET, M.; DELORME, F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. **Comptes Rendus Des Seances de la Societe de Biologie et de ses Filiales**, v.159, p.895-899, 1965.
- 117) JOUVET, M.; MICHEL, F.; COURJON, J. Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. **C R Seances Soc Biol**, v.153, p.1024-8, 1959.
- 118) JUN, J.S.; KIM, R.; BYUN, J.I.; KIM, T.J.; LIM, J.A.; SUNWOO, J.S.; LEE, S.T.; JUNG, K.H.; PARK, K.I.; CHU, K.; KIM, M.; LEE, S.K.; JUNG, K.Y. Prolonged-release melatonin in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. **Ann Clin Transl Neurol**. v.6(4), p.7716-722, 2019.
- 119) KALIA, L.V.; LANG, A.E. Parkinson's disease. **Lancet**, v,386, p.896-912, 2015.
- 120) KANG, S.H.; YOON, I.Y.; LEE, S.D.; HAN, J.W.; KIM, T.H.; KIM, KW. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. **Sleep**, v.36, p.1147-52, 2013.
- 121) KANO, M.; OHNO-SHOSAKU, T.; HASHIMOTODANI, Y.; UCHIGASHIMA, M.; WATANABE, M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. **Physiol Rev** v. 89, p.309-380, 2009.
- 122) KARNIOL, I.G.; SHIRAKAWA, I.; KASINSKI, N.; PFEFERMAN, A.; CARLINI, E.A. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. **Eur J Pharmacol**, v.28(1):172-7, 1974.
- 123) KASHIHARA, K.; NOMURA, T.; MAEDA, T.; TSUBOI, Y.; MISHIMA, T.; TAKIGAWA, H.; NAKASHIMA, K. Beneficial effects of Ramelteon on rapid eye movement sleep behavior disorder associated with Parkinson's disease—results of a multicenter open trial. **Intern Med**, v.55, p.231-6, 2016.

-
- 124) KATO, G; YASAKA, T.; KARAFUCHI, T.; FURUE, H.; MIZUNO, M.; IWAMOTO, Y. Direct GABAergic and glycinergic inhibition of the substantia gelatinosa from the rostral ventromedial medulla revealed by in vivo patch-clamp analysis in rats. **J Neurosci**, v. 26, p.1787–94,2006.
- 125) KATONA, I.; FREUND, T.F. Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. **Nat Med**, v.14, p.923–930, 2008.
- 126) KATONA, I.; FREUND, T.F. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. **Annu Rev Neurosci**, v.35, p.529-558,2012.
- 127) KODAMA, T.; LAI, Y.Y.; SIEGEL, J.M. Changes in inhibitory amino acid release linked to pontine-induced atonia: an in vivo microdialysis study. **J Neurosci**, v.23, p.1548–54, 2003.
- 128) KOPPEL, B.S.; BRUST, J.C.; FIFE, T.; BRONSTEIN, J.; YOUSSEF, S.; GRONSETH, G.; GLOSS, D. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**,2014; 82: 1556-63.
- 129) KUNZ, D.; BES, F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. **Mov Disord**, v.14(3), p.507-511,1999.
- 130) KUNZ, D.; BES, F. Melatonin effects in a patient with severe REM sleep behavior disorder: case report and theoretical considerations. **Neuropsychobiology**, v.36, p.211-214,1997.
- 131) KUNZ, D.; MAHLBERG, R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. **J Sleep Res**, v.19(4), p.591-596, 2010.
- 132) LAM, SIU-PING; LI, S.X.; ZHANG, J.; WING, YUN-KWOK. Development of scales for assessment of rapid eye movement disorder (RBD). **Sleep Medicine**, v.14, p.734-738,2013.
- 133) LAPIERRE, O.; MONTPLAISIR, J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: developmentof a scoring method. **Neurology**, v.42(7), p.1371–4, 1992.
- 134) LARSSON, V.; AARSLAND, D.; BALLARD, C.; MINTHON, .L; LONDOS, E. The effect of memantine on sleep behaviour in dementia with Lewy bodies

- and Parkinson's disease dementia. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 25(10), p.1030-8, 2010.
- 135) LASTRES-BECKER, I.; MOLINA-HOLGADO, F.; RAMOS, J.A.; MECHOULAM, R.; FERNANDEZ-RUIZ, J. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: Relevance to Parkinson's disease. **Neurobiol Dis**, v.19, p.96–107,2005.
- 136) LECRUBIER, Y.; SHEEHAN, D.; WEILLER, E.; AMORIM, P.; BONORA, I.; SHEEHAN, K.; JANAUS, J.; DUNBAR, G. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), a short diagnostic interview: Reliability and validity according to the CIDI. **European Psychiatry**, v.12, p.232-241,1997.
- 137) LEE, K.; BARON, K.; SOCA, R.; ATTARIAN, H. The prevalence and characteristics of REM sleep without atonia (RWSA) in patients taking antidepressants. **J. Clin. Sleep Med**, v.12, p.351–355, 2016.
- 138) LEENTJENS, A.F.; DUJARDIN, K.; STARSTEIN, S.E.; WEINTRAUB, D.; MARTINEZ-MARTIN, P. The Parkinson Anxiety Scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale. **Mov Disord**, v.29(8),p.1035-43,2014.
- 139) LEWEKE, F.M.; KOETHE, D.; GERTH, C.W.; NOLDEN, B.M.; SCHREIBER, D.; HANSEL, A.; NEATBY, M.A.; JUELICHER, A.; HELLMICH, M.; KLOSTERKOTTER, J. Cannabidiol as an antipsychotic. A double-blind, controlled clinical trial on cannabidiol vs. amisulpride in acute schizophrenia. **Eur Psychiatry**, v. 22, S.1402,2007.
- 140) LI, H.L. An archaeological and historical account of cannabis in China. **Econ Bot**, v.28, p.437-448,1973.
- 141) LI, S.X.; LAM, S.P.; ZHANG, J.; YU, M.W.; CHAN, J.W.Y.; LIU, Y.; LAM, V.K.H.; HO, C.K.W.; ZHOU, J.; WING, Y.K. A prospective, naturalistic follow-up study of treatment outcomes with clonazepam in rapid eye movement sleep behavior disorder. **Sleep Med**, v.21, p.14–20, 2016.
- 142) LI, S.X.; WING, Y.K.; LAM, S.P.; ZHANG, J.; YU, M.W.M.; HO, C.K.W.; TSHO, J.; MOK, V. Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK). **Sleep Med**, v.11, p.43-48, 2010.
- 143) LIN, C.M.; CHIU, RNMSHY; GUILLEMINAULT, C. Melatonin and REM behavior disorder. **J Sleep Disorders Ther**, v.2 (3), p.3-9, 2013.
- 144) LINARES, I.M.P. **Efeitos da administração de canabidiol na ansiedade experimental e no sono em voluntários saudáveis**. 2017.141 f. Tese.

- (Doutorado em Neurociência) - Departamento de Neurociência e Ciência do Comportamento, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.
- 145) LINARES, I.M.; ZUARDI, A.W.; PEREIRA, L.C.; QUEIROZ, R.H.; MECHOULAM, R.; GUIMARAES, F.S.; CRIPPA, J.A. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. **Braz J Psychiatr**, v.41(1), p.9-14 2019.
- 146) LOO, H.V.; TAN, E.K. Case-control study of restless legs syndrome and quality of sleep in Parkinson's disease. **Journal of the neurological sciences**, v.266 (1-2), p.145-9, 2008.
- 147) LUK, K. C.; KEHM, V.M.; ZHANG, B.; O'BRIEN, P.; TROJANOWSKI, J. Q.; LEE, V.M. Intracerebral inoculation of pathological alpha-synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative alpha-synucleinopathy in mice. **J Exp Med**, v. 209, p. 975-986, 2012.
- 148) LUPPI, P.H.; CLEMENT, O.; GARCIA, S.V.; BRISCHOUX, F.; FORT, P. New aspects in the pathophysiology of rapid eye movement sleep behavior disorder: the potential role of glutamate, gamma-aminobutyric acid and glycine. **Sleep Medicine**, v.14, p.714-718, 2013.
- 149) LUPPI, P.H.; CLEMENT, O.; SAPIN, E.; GERVASONI, D.; PEYRON, C.; LEGER, L.; SALVERT, D.; FORT, P. The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. **Sleep Med Rev**, v. 15, p.153–63, 2011.
- 150) LUPPI, P.H.; SAKAI, K.; FORT, P.; SALVERT, D.; JOUVET, M. The nuclei of origin of monoaminergic, peptidergic, and cholinergic afferents to the cat nucleus reticularis magnocellularis: a double-labeling study with cholera toxin as a retrograde tracer. **J Comp Neurol**, v.277, p.1–20, 1988.
- 151) MACARRONE, M.; BAB, I.; BIRÓ, T.; CABRAL, G.A.; DEY, S.K.; DI MARZO, V.; KONJE, J.C.; KUNOS, G.; MECHOULAM, R.; PACHER, P.; SHARKEY, K.A.; ZIMMER, A. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. **Trends Pharmacol Sci**, v.36, p.277-296, 2015.
- 152) MAHIKNECTHT, P.; SEPPI, K.; FRAUSCHER, B.; KIECHL, S.; WILLEIT, J.; STOCKNER, H.; DJAMSHIDIAN, A.; NOCKER, M.; RASTNER, V.; DEFRANCESCO, M.; RUNGGER, G.; GASPERI, A.; POEWE, W.; HOGL, B. Probable RBD and association with neurodegenerative disease markers: a population-based study **Mov Disord**, v.30.p.1417–1421, 2015.

- 153) MARGIS, R.; DONIS, K.; SCHONWALD, S.V.; FAGONDES, S.C.; MONTE, T.; MARTIN-MARTINEZ, P.; CHAUDHURI, K.R.; KAPCZINSKI, F.; RIEDER, C.R.M. Psychometric properties of the Parkinson's Disease Sleep Scale – Brazilian version. **Parkinsonism and Related Disorders**, v.15, p.495–499,2009.
- 154) MARIA, B.; SOPHIA, S.; MICHALIS, M.; CHARALAMPOS, L.; ANDREAS, P.; JOHN, M.E. NIKOLAOS, S.M. Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease. **Respiratory medicine**, v.97(10), p.1151-7, 2003.
- 155) MAROSO, M.; SZABO, G.G.; KIM, H.K.; ALEXANDER, A.; BUI, A.D.; LEE, S-H. LUTZ, B.; SOLTESZ, I. Cannabinoid control of learning and memory through HCN channels. **Neuron**, v.89, p.1059–1073,2016.
- 156) MAROTEAUX, L.; CAMPANELLI, J.T.; SCHELLER, R.H. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. **J Neurosci** v.8, p.2804-2815,1988.
- 157) MASUDA-SUZUKAKE, M.; NONAKA, T.; HOSOKAWA, M.; KUBO, M.; SHIMOZAWA, A.; AKIYAMA, H.; HASEGAWA, M. Pathological alpha-synuclein propagates through neurais networks. **Acta Neuropathol Commun**, v.2(88), p.1-12,2014.
- 158) MASUKO, A.H.; CARVALHO, L.B.C.; MACHADO, M.A.C.; MORAIS, J.F.; PRADO, L.B.F.; PRADO, G.F. **Arq Neuropsiquiatr**, v.66(4), p.832-6,2008.
- 159) MATSUDA, L.A.; LOLAIT, S.J.; BROWNSTEIN, M.J.; YOUNGM A.C.; BONNER, T.I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature**, v.346, p.561–564, 1990.
- 160) McCARTER, S.J.; BOSWELL, C.L.; St LOUIS, E.K. Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. **Sleep Med**, v .14(3), p.237–42,2013.
- 161) McGINTY, D.; SZYMUSIAK, R. Neural controls of sleep in mammals. In: Kryger, M.H.; Roth, T; Dement, W. **Principle and Practice of Sleep Medicine**. 6 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders,2017. p.62-77.
- 162) MECHOULAM, R. Endocannabinoids and psychiatric disorders – the road ahead. **Rev Bras Psiquiatr**, v.32(Suppl I): S5-6,2010.
- 163) MECHOULAM, R.; BEN SHABAT, S.; HANUT, L.; FRIDE, E.; VOGEL, Z.; BAYEWITCH, M. Endogenous cannabinoid ligands--chemical and biological studies. **J Lipid Mediat Cell Signal**, v.14(1-3), p.45-9,1996.
- 164) MECHOULAM, R.; BEN-SHABAT, S.; HANUS, L.; LIGUMSKY, M.; KAMINSKI, N.E.; SCHATZ, A.R. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in

- canine gut, that binds to cannabinoid receptors. **Biochem Pharmacol**, v.50; p.83-90,1995.
- 165) MECOULAM, R.; GAONI, Y.Hashish. IV. The isolation and structure of cannabinolic cannabidiolic and cannabigerolic acids. Y. **Tetrahedron**, v.21(5), p.1223-9,1965.
- 166) MECOULAM, R.; PARKER, L.A. The endocannabinoid system and the brain. **Annu. Rev.Psychol**, v. 64, p.21–47,2013.
- 167) MECOULAM, R.; SHANI, A.; EDERY, H.; GRUNFELD, Y. Chemical basis of hashish activity. **Science**, v.169(945), p.611-2,1970.
- 168) MORNINGSTAR, P.J Thandai and chilam: traditional hindu beliefs about the proper uses of Cannabis. **J Psychoactive Drugs**, v.17, p.17, 141-165, 1985.
- 169) MUNRO, S.; THOMAS, K.L.; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**, v.365, p.61–65, 1993.
- 170) NEUZERET, P.C.; SAKAI, K.; GOMAND, F.; PETITEAN, T.; BUDA, C.; SASTRE, J.P. Application of histamine or serotonin to the hypoglossal nucleus increases genioglossus muscle activity across the wake-sleep cycle. **J Sleep Res**, v.18, p.; 113–121, 2009
- 171) NOMURA, T.; KAWASE, S.; WATANABE, Y.; NAKASHIMA, K. Use of ramelteon for the treatment of secondary REM sleep behavior disorder. **Intern Med**, v.52, p.2123–6,2013.
- 172) OHNO-SHOSAKU, T.; KANNO, M. Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. **Curr Opin Neurobiol**, v. 29, p. 1-8, 2014.
- 173) OUDIETTE, D.; DE COCK, V.C.; LAVAULT, S.; LEU, S.; VIDAILHET, M.; ARNULF, I. Nonviolent elaborate behaviors may also occur in REM sleep behavior disorder. **Neurology**, v.72, p. 551-557, 2009.
- 174) PARKINSON, J. **An essay on the shaking palsy**. Whittingham and Rowland for Sherwood, Needly and Jones, London.1817.
- 175) PENA-PEREIRA, M.A. **Tradução, adaptação cultural e validação de um instrumento de triagem para TCSREM**. Dissertação (Mestrado em Neurologia) - Departamento de Neurociência e Ciência do Comportamento, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto,2015.
- 176) PESSAH, M.A.; ROFFWARG, H.P. Spontaneous middle ear muscle activity in man: a rapid eye movement sleep phenomenon. **Science**, v. 178, p.773-776,1972.

-
- 177) PETO, V.; JENKINSON, C.; FITZPATRICK, R.; GREENHALL, R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. **Qual Life Re**, v;4,p. 241-248,1995.
- 178) PIOMELLI, D. More surprises lying ahead: the endocannabinoids keep us guessing. **Neuropharmacology**.v.76, p.228-234,2014.
- 179) PIVIK, R.T.; ZARCONE, V.; DEMENTE, W.C.; HOLLISTER, L.E. Delta-9-tetrahydrocannabinol and synhexl: effects on human sleep patterns. **Clin Pharmacol Ther**, v.13(3), p.426–35,1972.
- 180) PORRITT, M.J.; KINGSBURY, A.E.; HUGHES, A.J.; HOWELLS, D.W. Striatal Dopaminergic Neurons. **Movement Disorders**, v.21(12), p.2208-2211,2006.
- 181) POSTUMA, R. B; GAGNON, J. F; BERTRAND, J.A.; MARCHAND, D.G.; MONTPLAISIR, J.Y. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder Preparing for neuroprotective trials. **Neurology**, v.84, p.1104–1113, 2015.
- 182) POSTUMA, R.B.; BERG, D.; STERN, M.; POEWE, W.; OLANOW, C.W.; OERTEL, W. OBESO,J.; MAREK, K.; LITVAN, I.; LANG, A.E.; HALLIDAY, G.; GOETZ, C.G.; GASSER, T. ; DUBOIS, B.; CHAN, P.; BLOEM, B.R.; ADLER, C.H.; DEUSCHL, G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Mov Disord**, v, 30(12), p.1591-601,2015.
- 183) POSTUMA, R.B.; ARNULF, I.; HOGL, B.; IRANZO, A.; MIYAMOTO, T.; DAUVILLIERS, Y.; OERTEL, W.; PUGLIGHEDDU, M.; JENNUM, P.; PELLETIER, A.; WOLFSON, C.; LEU-SEMENESCU, S.; FRAUCHER, B.; MYAMOTO, M.; COCHEN, V.; UNGER, M.H.; STIASNY-KOLSTER, K.; FANTINI, M.L.; MONTPLAISIR, J.Y. A single-question screen for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: a multicenter validation study. **Mov Dis**, v.27, p.913–6,2012.
- 184) POSTUMA, R.B.; GAGNON, J.F.; VENDETTE, M.; DESJARDINS, C.; MONTPLAISIR, J. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. **Ann Neurol**, v.69, p. 811-818, 2011.
- 185) POSTUMA, R.B.; LANG, A.E.; GAGNON, J.F.; PELLETIER, A.; MONTPLAISIR, J.Y. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behavior disorder. **Brain**, v.27, p. 617-626, 2012.
- 186) POSTUMA, R.B; ADLER, C.H.; DUGGER, B.N.; HENTZ, J.G.; SHILL, H.A.; DRIVER-DUNCKLEY E.; SABBAGH, M.N.; JACOBSON, S.A.; BELDEN, C.M.;

- SUE, LI; SERRANO, G.; BEACH, T.G. REM sleep behavior disorder and neuropathology in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.30(10), p.1413-1417,2015.
- 187) POYARES, D.; ALMEIDA, C.M.; SILVA, R.S.; ROSA, A.; GUILLEMINAULT, C. Violent behavior during sleep. **Rev Bras Psiquiatr**, v.27, Supp1:2, 2005.
- 188) PRZEDBORSKI, S. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E. **Parkinson's disease & movement disorders**. 5. ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
- 189) PUCCIONI-SOHLER, M.; MACHADO, L.R.; CANUTO, R.; TAKAYANAGUI, O.M.; DE ALMEIDA, S.M.; LIVRAMENTO, J.A. Coleta do líquido cefalorraquidiano, termo de consentimento livre e esclarecido e aspectos éticos em pesquisa. Recomendações do Departamento Científico de LCR da Academia Brasileira de Neurologia. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 60(3-A), p.681-684,2002.
- 190) R CORE TEAM (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponível em: <<https://www.R-project.org>> Acesso em:01 mar.2020.
- 191) RODRIGUEZ-CUETO, C.; BENITO, C.; FERNANDEZ-RUIZ, J.; ROMERO, J.; HERNANDEZ-GALVEZ, M.; GOMEZ-RUIZ. Changes in CB (1) and CB (2) receptors in the post-mortem cerebellum of humans affected by spinocerebellar ataxias. **Br.J. Pharmacol**, v.171, p.1472–1489,2014.
- 192) SABATER, L.; GAIG, C.; GELPI, E.; BATALLER, L.; LEWERENZ, J.; TORRES-VEGA, E.; CONTRERAS, A.; GIOMETTO, B.; COMPTA, Y.; EMBID, C.; VILASECA, I.; IRANZO, A.; SANTAMARIA, J.; DALMAU, J.; GRAUS, F. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. **Lancet Neurol**, v.13, p. 575-856, 2014;13:575–86.
- 193) SAKAI, K.; CROCHET, S.; ONOE, H. Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical (REM) sleep. **Arch Ital Biol**, v.139, p.93–10, 2001.
- 194) SAKAI, K.; KOYAMA, Y. Are there cholinergic and non-cholinergic paradoxical sleep-on neurones in the pons? **Neuro Report** v. 7, p. 2449–53,1996.
- 195) SANTOS, N.A.; MARTINS, N.M.; SISTI, F.M.; FERNANDES, L.S.; FERREIRA, R.S.; QUEIROZ, R.H.; SANTOS, A.C. The neuroprotection

- of cannabidiol against MPP⁺-induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synaptic proteins, neurogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease. **Toxicol In Vitro**, v.30(1 Pt B), p.231-40, 2015.
- 196) SASTRE, J.P.; JOUVET, M. Le comportement onirique du chat [Oneiric behavior in cats]. **Physiol Behav**, v. 22, p.979–89,1979.
- 197) SCHENCK, C.H.; BOEVE, B.F. The strong presence of REM sleep behavior disorder in PD: clinical and research implications. **Neurology**, v.77, p.1030-1032,2011.
- 198) SCHENCK, C.H.; BOEVE, B.F.; MAHOWALD, M.W. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. **Sleep Med**, v.14, p.744-748,2013.
- 199) SCHENCK, C.H.; BUNDLIE, S.R.; ETTINGER, M.G.; MAHOWALD, M.W. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia.**Sleep**, v,9(2), p.293-308,1986.
- 200) SCHENCK, C.H.; BUNDLIE, S.R.; MAHOWALD, M.W. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. **Neurology**, v.46; p.388-393,1996.
- 201) SCHENCK, C.H.; LEE, S.A.; BORNEMANN, M.A.; MAHOWALD, M.W. Potentially lethal behaviors associated with rapid eye movement sleep behavior disorder: review of the literature and forensic implications. **Forensic Sci**, v.54(6), p.1475-84,2009.
- 202) SCHENCK, C.H.; MAHOWALD, M.W. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. **Sleep**, v.25, p.120-138, 2002.
- 203) SCHENCK, C.H.; BIRGIT, H.; VIDENOVIC, A. (Ed). **Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder**. 1 ed. Minneapolis: Springer, 2019. 678p.
- 204) SCHENCK, C.H.; MONTPLAISIR, J.Y.; FRAUSCHER, B.; HOGL, B.; GAGNON, J.F.; POSTUMA, R.; SONKA, K.; JENNUM, P.; PARTINEN, M.; ARNULF, I.; COCHEN DE COCK, V.; DAUVILLIERS, Y.; LUPPI, P.H.; HEIDDBREDER, A.; MAYERM, G.; SIXEL-DORING, F.; TRENKWALDER, C.; UNGER, M.; YOUNG, P.; WINGS, Y.K.; FERINI-STRAMBI, L.; FERI, R.; PLAZZI, G.; ZUCCONI, M.; INOUE, Y.; IRANZO, A.; SANTAMARIA, J.; BASSETTI, C.; MOLLER, J.C.;

- BOEVE, B.F.; LAI, Y.Y.; PAVLOVA, M.; SAPER, C.; P. SCHMIDT, P.; SIEGEL, J.M.; SINGER, C.; ST. LOUIS E, VIDENOVIC,A.; OERTEL,W. Rapid eye movement sleep behavior disorder: devising controlled active treatment studies for symptomatic and neuroprotective therapy—a consensus statement from the International Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Study Group. **Sleep Medicine**, v.14 p. 795–806,2013.
- 205) SCHULTE, E.C.; WINKELMANNM J. When Parkinson's disease patients go to sleep: specific sleep disturbances related to Parkinson's disease. **Journal of neurology**, v.258 (Suppl 2):S328-35, 2011.
- 206) SHENKEL, E.; SIEGEL, J.M. REM sleep without atonia after lesions of the medial medulla. **Neurosci Lett**, v.98, p.159–65,1989.
- 207) SHIN, C.; PARK, H.; LEE, W.W.; KIM, H.J.; KIM, H.J.; JEON, B. Clonazepam for probable REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: A randomized placebo-controlled trial. **J Neurol Sci**, v.401, p.81-86, 2019.
- 208) SIEGEL, J.M. Rapid Eye Movement Sleep. In: Kryger, M.H.; Roth, T; Dement, W. **Principle and Practice of Sleep Medicine**. 6 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2017.cap.8, p.68-95.
- 209) SMART, D.; JERMAN, J.C. Anandamide: an endogenous activator of the vanilloid receptor. **Trends Pharmacol Sci**, v.21, p.134,2000.
- 210) SOBREIRA-NETO, M, A **Transtornos do sono em pacientes com doença de Parkinson**. Tese. (Doutorado em Neurociência) - Departamento de Neurociência e Ciência do Comportamento, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.
- 211) SOBREIRA-NETO, M.A.; PENA-PEREIRA,M.A; SOBREIRA,E.S.T; CHAGAS, M.H.N.; FERNANDES,R.M.F.; TUMAS,V.; ECKELI, A.L .High Frequency of Sleep Disorders in Parkinson's Disease and Its Relationship with Quality of Life. **Eur Neurol**,v.78(5-6), p.330-337, 2017.
- 212) SOBREIRA-NETO, M.A.; PENA-PEREIRA, M.A.; SOBREIRA, E.S.T.; CHAGAS, M.H.; DE ALMEIDA, C.M.O.; FERNANDES, R.M.F.; TUMAS, V.; ECKELI, A.L. Factors related to excessive sleepiness in patients with Parkinson's disease. **Neurol Res**, v.41(3), p.227-233,2019.
- 213) SOJA, P.J. The postsynaptic inhibitory control of lumbar motoneurons during the atonia of active sleep: effect of strychnine on motoneuron properties. **J Neurosci**, v.11, p.2804–11,1991.

-
- 214) SPILLANTINI, M.G.; DIVANE, A.; GOEDERT, M Assignment of human alpha-synuclein (SNCA) and beta-synuclein (SNCB) genes to chromosomes 4q21 and 5q35. **Genomics**, v.27, p.379–81,1995.
- 215) STELLA, N. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. **Glia**, v.58, p.1017-1030,2010.
- 216) STERIADE, M.; DATTA, S.; PARE, D.; OAKSON, G.; CURRO DOSSI, R.C. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. **J Neurosci**, v. 10, p. 2541-2559,1990.
- 217) STERIADE, M.; HOBSON, J.A. Neuronal activity during the sleep–waking cycle. **Prog Neurobiol**, v.6, p.155-376,1976.
- 218) STIASNY-KOLSTER, K.; MAYER, G.; SCHAFER, S.; MMOLLER, J.C.; HEINZEL-GUTENBRUNNER, M.; OERTEL, W.H. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire – a new diagnostic instrument. **Mov Dis**, v.22, p.2386–93,2007.
- 219) SULZER, D.; SURMEIER, J. Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.28, p.41-50, 2013.
- 220) SVENSSON, E.; BEISKE, A.G.; LOGE, J.H.; BEISKE, K.K.; SIVERTSEN, B. Sleep problems in Parkinson's disease: a community-based study in Norway. **BMC neurology**, v.12(71), p.1-6, 2012.
- 221) TAKEUCHI, N.; UCHIMURA, N. HASHIZUME, Y.; MUKAI, M.; ETOH, Y.; YAMAMOTO, K.; KOTORII, T.; OHSHIMA, H.; OHSHIMA, M.; MAEDA, H. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. **Psychiatry Clin Neurosci**, v.55(3), p.267-269, 2001.
- 222) TANDBERG, E.; LARSEN, J.P.; KARLSEN, K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.13(6), p.895-899, 1998.
- 223) TANDBERG, E.; LARSEN, J.P.; KARLSEN, K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. **Mov Disord**, v. 14(6) p. 922-7,1999.

-
- 224) TARUTANI, A.; SUZUKI, G.; SHIMOZAWA, A.; AKIYAMA, H.; HISANAGA, S.; HASEGAWA, M. The Effect of Fragmented Pathogenic α -Synuclein Seeds on Prion-like Propagation. **J Biol Chem**, v. 291(36),p.18675-88, 2016.
- 225) TERZAGHI, M.; ZUCHELLA, C.; RUSTIONI, V.; SINFORIANI, E.; MANNI, R. Cognitive performances and mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. **Sleep**, v.36, p.1527-1532, 2013.
- 226) THOMAS, A.; BONANNI, L.; ONOFRI, M. Symptomatic REM sleep behaviour disorder. **Neurol Sci**, v.28, Sup.1-36,2007.
- 227) TIPPMANN-PEIKERT, M.; BOEVE, B.F.; KEEGAN, B.M.. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. **Neurology**, v.66(8), p.1277-1279,2005.
- 228) TOLOSA, E.; WENNING, G.; POEWE, W. The diagnosis of Parkinson's disease. **Lancet neurology**, v.51(1), p.75-86,2006.
- 229) UEDA, N.; TSUBOI, K.; UYAMA, T. Metabolism of endocannabinoids and related N-acylethanolamines: canonical and alternative pathways. **FEBS J**, v.280, p.1874–1894,2013.
- 230) UGUCCIONI, G.; GOLMARD, J.L.; DE FONTREAUX, A.N.; LEU-SEMENESCU, S.; BRION, A.; ARNULF, I. Fight or flight? Dream content during sleepwalking/sleep terrors vs. rapid eye movement sleep behavior disorder. **Sleep Med**, v.14, p.391-398, 2013.
- 231) VALE, T.C.; DO PRADO, L.B.F.; DO PRADO, G.F.; BARSOTTINI, O.G.; PEDROSO, J.L. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Paraneoplastic Cerebellar Degeneration: Improvement with Immunotherapy. **Sleep**, v.39(1), p.117-120, 2016.
- 232) VERRET, L.; LEGER, L.; FORT, P.; LUPPI, P.H. Cholinergic and noncholinergic brainstem neurons expressing Fos after paradoxical (REM) sleep deprivation and recovery. **Eur J Neurosci**, v.21, p.2488-2504, 2005.
- 233) VERTES, R.P. Brainstem control of the events of REM sleep. **Prog Neurobiol**, v. 22, p. 241-288,1984.
- 234) VIDENOVIC, A.; GOLOMBEK, D. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. **Experimental neurology**, v.243, p.45-56,2013.

-
- 235) VISSER, M.; VERBAAN, D.; VAN ROODEN, S.; MARINUS, J.; VAN HILTEN, J.; STIGGELBOUT, A. A longitudinal evaluation of health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. **Value Health**, v. 12, p.392-396,2009.
- 236) WEGELIN, J.; MCNAMARA, P.; DURSO, R.; BROWN, A. MCLAREN, D. Correlates of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v.11(7), p.441-8, 2005.
- 237) WIDERFELDT, K.; ADAMI, H.O.; COLE, P.; TRICHOPOULOS, D.; MANDEL, J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. **Eur J Epidemiol**, v, 26, (sup 1), S1-S28, 2011.
- 238) WILLIAMS, H.L.; TEPAS, D.I.; MORLOCK, H.C. Evoked responses to clicks and electroencephalographic stages of sleep in man. **Science**, v.138, p. 685-686,1962
- 239) WING, Y.K.; LAM, S.P.; LI, S.X.; YU, M.W.; FONG, S.Y.; TSOH, J.M.; HO, C.K.; LAM, V. K. REM sleep behaviour disorder in Hong Kong Chinese: clinical outcome and gender comparison. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.79, p. 1415–16, 2008.
- 240) WRAAJL, G. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.51(6), p.745-52,1988.
- 241) YONG, M.H.; FOOK-CHONG, S.; PAVANNI, R.; LIM, L.L.; TAN, E.K. Case control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease. **PloS one**, v.6(7):e22511, 2011.
- 242) ZANELATI, T.V.; BIOJONE, C.; MOREIRA, F.A.; GUIMARÃES, F.S.; JOCA, S.R. Antidepressantlike effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. **Br J Pharmacol**, v.159(1), p.122-128,2010.
- 243) ZARRUK, J.G.; FERNANDEZ-LOPES, D.; GARCIA- YEBENES, I.; GARCIA-GUTIERREZ, M.S.; VIVANCOS, J.; NOMBELA, F.; TORRES, M.; BURGUETE, M.C.; MANZANARES, J.; LIZASOAIN, I.; MORO, M.A. Cannabinoidtype 2receptor activation downregulates stroke-induced classic and alternative brain macrophage/microglial activation concomitant to neuroprotection. **Stroke** v.49, p.211–219, 2012.
- 244) ZHANG, B.; HAO, Y.; JIA, F.; LI, X.; LIU, W. ARNULF, I. Sertraline and rapid eye movement sleep without atonia: an 8-week, open-label study of depressed patients. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, v.47, p.85–92,2013.

-
- 245) ZHOU, J.; ZHANG, J.; LAM, S.P.; CHAN, J.W.Y.; MOK, V.; CHAN, C.; LI, S.X.; LIU, P.; TANG, X.; YUNG, W.H.; W IN G, Y.K. Excessive daytime sleepiness predicts neurodegeneration in idiopathic rem sleep behavior disorder. *SLEEP*, v.40(5), p.1-7,2017.
- 246) ZUARDI, A.W.; COSME, R.A.; GRAEFF, F.G.; GUIMARÃES, F.S. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacology*, v.7, p.82-88,1993.
- 247) ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.; HALLAK, J.E. et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*, v.23:p.979–983,2009.
- 248) ZUARDI, A.W.; MORAIS, S.L.; GUIMARÃES, F.S.; MECHOULAM, R. Anti-psychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry*, v.56 (10), p.485-6,1995.
- 249) ZUARDI, A.W.; RODRIGUES, N.P.; SILVA, A.L. et al. Inverted U-shaped dose-response curve of the anxiolytic effect of cannabidiol during public speaking in real life. *Front Pharmacol*, v. 8, p.259 63, 2017.

Apêndice 1- Anamnese e Questionário Clínico

Estudo: Canabidiol no tratamento do Transtorno Comportamental do Sono REM associado a Doença de Parkinson: um ensaio clínico duplo-cego placebo controlado.

1. Identificação.

Registro: _____

Nome: _____

Data: __/__/__ Idade: __ Sexo: () M () F Nascimento: __/__/__

Natural: _____

Estado civil: () casado(a) () solteiro(a) () separado(a) () viúvo(a)

Escolaridade (anos /escola): ____

Telefone: _____

Fumante () Sim () Não ; Uso de drogas nestes últimos 12 meses () Sim () Não

Usa bebida alcoólica ? () Não () Sim Se sim quantos copos _____

() Nenhuma vez na semana; () Menos de 1 vez por semana ; () 1 a 2 vezes por semana () 3 ou mais vezes por semana.

Exame Físico: Peso: ____Kg ; Altura: ____ CC: ____cm; CA: ____cm

2. Você já foi informado, ou suspeitou que você parece " encenar os seus sonhos" enquanto dorme como por exemplo, socando, agitando os braços no ar, correndo, etc.)? 2a.() sim () não; b.Há quanto tempo já tem esses sintomas:_____.

3.Tem diagnóstico confirmado pela PSG?. 3a.() sim () não; 3b. Há quanto tempo:_____.

4. Se sim, quantas vezes na semana vc tem esses sintomas?:_____.

5.Ja teve alguma lesão ou se machucou em decorrência disso: a.() sim () não

6.Ja provocou alguma lesão em terceiros em decorrência disso: a.() sim () não

7.Há quanto tempo tem o diagnóstico de Dc de Parkinson:_____.

8. Estadiamento atual da Doença de Parkinson Hoeh-Yar:_____ (Protocolo AEXP)

8. Os sintomas do transtorno comportamental começaram antes ou depois do diagnóstico de Parkinson: _____. Informe o tempo:_____

9. Se sente deprimido, triste, ultimamente ? () sim () não; (Aplicar BECK e BAI)

10a.Usa algum desses medicamentos tais como: antidepressivos, propranolol, melatonina ou clonazepam: () sim () não; 10b. Há quanto tempo:_____.

11. Mini-Mento:_____/30pts (Protocolo AEXP).

Apêndice 3- Diário do Sono

Nome: _____

Semana: ____ Data de início: __/__/__ Data do término: __/__/__

Semana:	Seg	Ter	Qua	Quin	Sex	Sab	Dom
Que horas vc dormiu ontem?							
Quanto minutos vc demorou a pegar no sono ontem?							
Que hora vc acordou hoje							
Quantos vezes vc acordou na noite passada?							
Quantas horas de sono vc dormiu ontem ?							
Eu tive ou o meu companheiro notou algum comportamento como: socos, gritos, abalos, chutes ou queda da cama na noite passada?							
De uma escala de 0 a 10 como vc pontuaria o seu sono de ontem ?							

Apêndice 4- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO**

Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento

SETOR DE DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

Tel. 16 36022391 Fax. 16 36023307

Termo de consentimento livre e esclarecido (Emitido em 2 vias)

NOME DA PESQUISA: Canabidiol no tratamento do Transtorno Comportamental do Sono REM associado a Doença de Parkinson: um ensaio clínico duplo-cego placebo controlado.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Carlos Mauricio Oliveira de Almeida CRM-SP: 96023

1. Justificativas e objetivos:

Vários estudos mostram que uma substância extraída da planta *Cannabis sativa*, chamada Canabidiol, poderia agir nos sintomas de sua doença. Essa substância, já foi estudada em outras pessoas e não apresentou efeitos indesejáveis a não ser sonolência em doses mais altas. Você está sendo convidado a participar de um estudo cujo objetivo é verificar e avaliar como o Canabidiol nos sintomas da Doença de Parkinson e também no transtorno comportamental do sono REM, que é um dos principais distúrbios do sono associada à sua doença.

2. Procedimentos:

O estudo terá a duração de 12 semanas. Você poderá ser incluído em um grupo que receberá cápsulas contendo Canabidiol, mantendo os medicamentos nas mesmas doses que você estava usando para a doença de Parkinson ou em um grupo que continuará as medicações em uso para a doença de Parkinson e não receberá o canabidiol. Será realizado um sorteio para saber em qual grupo você entrará. As cápsulas de canabidiol deverão ser tomadas à noite. Durante o estudo você fará retornos na segunda, quarta e sexta semanas, quando você será examinado por seu médico que avaliará como o canabidiol está agindo em você.

Os exames, que serão feitos nos retornos, constarão de algumas perguntas sobre sintomas como a depressão, tristeza, ansiedade, exame dos seus movimentos e sobre a qualidade de seu sono e sonolência, além de amostras de sangue e líquido para a dosagem

desses compostos. Estas avaliações ocorrerão no Ambulatório de Distúrbios do Movimento no 2º andar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e terão duração de cerca de 90 minutos.

Além disso, você fará dois exames de polissonografia noturna, um no início e outro no final do estudo. Nestes exames, você dormirá à noite no Hospital da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no laboratório de Neurofisiologia, no 12º. Andar na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC), onde será colocado sensores na pele, na cabeça e nariz, para avaliar o seu ronco, os movimentos respiratórios, movimentos de membros, a respiração além da atividade cerebral. Nada disso será doloroso e não estará fazendo nenhum mal a sua saúde. A duração do exame será de pelo menos 6 horas, ou seja, uma noite inteira. Você não pagará nada por esse exame.

Para a coleta do líquido ou do líquido da espinha, esse será realizado na enfermaria Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e terá duração de cerca de 30 minutos e será realizado pelos neurologistas envolvidos na pesquisa. O Objetivo desse exame será avaliar a presença do canabidiol e de substâncias que possam indicar alguma proteção cerebral (neuroproteção). O exame será realizado na região lombar, precedido de limpeza no local da punção com gazes e álcool. O exame é feito sob anestesia local apenas com Lidocaína a 2%. Para o exame é utilizado uma agulha descartável para cada paciente.

3. Desconfortos e riscos

Não é esperado qualquer risco e os desconfortos esperados, são principalmente devido aos deslocamentos que terá que fazer até o Hospital das Clínicas aos exames de polissonografia e coletas de sangue. Para a coleta do sangue haverá o desconforto no momento do exame, com dor transitória no local da punção apenas. Durante os exames de polissonografia, os desconfortos esperados se deverão ao fato de permanecer a noite no laboratório de sono, com sensores acoplados na pele, nariz e na cabeça durante a noite. Além disso, algumas pessoas se sentem desconfortáveis por dormirem fora do seu ambiente domiciliar. Durante as avaliações também haverá a necessidade de coleta de amostras sanguíneas e o incômodo das picadas da agulha ocorrerão apenas durante a coleta do mesmo.

A coleta de líquido ou líquido da espinha é um procedimento seguro em mais de 90% dos pacientes. A dor da punção é semelhante à da coleta de sangue. Após a coleta do líquido orienta-se repouso relativo e a ingestão de bastante líquidos. Em 10% dos pacientes pode haver o surgimento de uma dor de cabeça ao permanecer em pé. Nessas situações o ideal é que o paciente permaneça deitado por 48 horas absolutas e mantenha a ingestão de bastante

líquidos e contate o pesquisador pelo telefone para maiores esclarecimentos. Após a coleta pode haver além da dor de cabeça, dor no local da picada e dormência passageira nas pernas.

A não participação ou caso queira interromper sua participação no presente estudo, não causará qualquer problema ou dificuldade no seu atendimento neste serviço ou em um atendimento que necessite no futuro.

4. Benefícios esperados:

A sua participação no estudo poderá contribuir para que possamos compreender a ação do Canabidiol em portadores de doença de Parkinson, especificamente em um transtorno do sono muito comum associado a doença, que é o transtorno comportamental do sono REM.

Além disso, caso seja encontrada qualquer alteração nas suas avaliações você será informado, orientado e encaminhado para um tratamento adequado.

Você ficará com uma cópia desse Termo de Consentimento e a outra será arquivada pelo pesquisador.

_____ (nome do participante),
R.G., _____, abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, e ciente dos seus direitos abaixo relacionados, concorda em participar.

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa que você será submetido antes e durante toda a pesquisa;
2. A garantia de assistência integral e indenização em caso de danos decorrentes da sua participação no estudo, de acordo com as leis vigentes no país;
3. A liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade do seu cuidado e tratamento neste serviço;
4. A segurança de que você não será identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a sua privacidade;
5. O compromisso de proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar sua vontade de continuar participando;
6. O compromisso de que será devidamente acompanhado e assistido durante todo o período de sua participação no projeto pelo responsável pela pesquisa, bem como de que será garantida a continuidade do seu tratamento, após a conclusão dos trabalhos de pesquisa;
7. O ressarcimento de eventuais despesas como transporte e alimentação decorrentes da sua participação no projeto, estão previstos no orçamento da pesquisa, portanto será dada uma ajuda de custo no valor de R\$ 50,00 (cem reais) para cobrir estes gastos.
8. Que o ressarcimento de eventuais despesas, bem como a indenização, a título de cobertura material, para reparação de danos imediatos e tardios, decorrentes de sua participação na pesquisa, estão previstos no orçamento da pesquisa, não cabendo ao

-
9. Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto qualquer responsabilidade quanto aos referidos pagamentos.
10. Você receberá uma via e não uma cópia apenas desse documento, assinado e rubricado em todas as suas páginas pelo pesquisador.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e entendo que meus registros médicos poderão ser consultados por autoridades reguladoras (comitê de ética e Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA). Dou permissão a essas pessoas, para que além dos meus médicos, tenham acesso aos meus registros e, livremente, manifesto a minha vontade em participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____

Nome do participante: _____

Assinatura: _____ data: _____.

Nome do pesquisador: Carlos Mauricio Oliveira de Almeida.

Assinatura: _____ data: _____.

Telefone para contato: Dr. Carlos Mauricio O de Almeida, 092-991751973; email: acrmauri33@usp.br/acrmauri3@gmail.com

Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento

Tel. 16 36022391 Fax. 16 36023307

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP (016) 3602-2228. Att,
Secretaria do CEP-HCFMRP-USPRAMAL 2228

Apêndice 5- Frequência absoluta e percentual para efeitos colaterais, tipo e classificação dos efeitos

	Grupo CBD		Grupo Placebo		p-valor
	N	%	N	%	
Efeito colateral- entrevista 1					
1-Sim	0	0	8	53,33	0,001
2-Não	16	100	7	46,67	
Evento adverso Cefaleia- entrevista 1					
0-Não	16	100	11	73,33	0,043
1-Sim	0	0	4	26,67	
Evento adverso Epigastralgia- entrevista 1					
0-Não	16	100	13	86,67	0,226
1-Sim	0	0	2	13,33	
Evento adverso Náuseas- entrevista 1					
0 - Não	16	100	15	100	-
Evento adverso outros- entrevista 1					
0-Não	16	100	11	73,33	0,043
1-Sim	0	0	4	26,67	
Tipo efeito adverso- entrevista 1					
0 - Não relacionado	0	0	1	6,67	0,002
3 - Possível	0	0	6	40	
Não apresentou efeito adverso	16	100	8	53,33	
Classificação efeito adverso- entrevista 1					
1 - Leve	0	0	5	33,33	0,002
2 - Moderado	0	0	1	6,67	
3 - Severo	0	0	1	6,67	
Não apresentou efeito adverso	16	100	8	53,33	
Efeito colateral- entrevista 2					
1-Sim	5	31,25	6	40	0,716
2-Não	11	68,75	9	60	
Evento adverso Cefaleia- entrevista 2					
0-Não	16	100	14	93,33	0,484
1-Sim	0	0	1	6,67	
Evento adverso Epigastralgia- entrevista 2					
0-Não	15	93,75	15	100	1
1-Sim	1	6,25	0	0	
Evento adverso Náuseas- entrevista 2					
0-Não	15	93,75	15	100	1
1-Sim	1	6,25	0	0	
Evento adverso outros- entrevista 2					
0-Não	14	87,5	13	86,67	1
1-Sim	2	12,5	2	13,33	
Tipo efeito adverso- entrevista 2					
0 - Não relacionado	1	6,25	3	20	0,779
1 - Duvidoso	1	6,25	2	13,33	
2 - Possível	1	6,25	0	0	
3 - Provável	1	6,25	1	6,67	

	Grupo CBD		Grupo Placebo		p-valor
	N	%	N	%	
4 – Muito provável	1	6,25	0	0	
Não apresentou evento adverso	11	68,75	9	60	
Classificação efeito adverso- entrevista 2					
1 - Leve	4	25	6	40	0,575
2 - Moderado	1	6,25	0	0	
Não apresentou efeito adverso	11	68,75	9	60	
Efeito colateral- entrevista 3					
1-Sim	2	12,5	3	20	0,654
2-Não	14	87,5	12	80	
Evento adverso Cefaleia- entrevista 3					
0-Não	15	93,75	15	100	1
1-Sim	1	6,25	0	0	
Evento adverso Epigastria- entrevista 3					
0 - Não	16	100	15	100	-
Evento adverso Náuseas- entrevista 3					
0 - Não	16	100	15	100	-
Evento adverso outros- entrevista 3					
0-Não	15	93,75	13	86,67	0,6
1-Sim	1	6,25	2	13,33	
Tipo efeito adverso- entrevista 3					
1 - Duvidoso	1	6,25	1	6,67	0,595
3 - Provável	0	0	2	13,33	
4 – Muito provável	1	6,25	0	0	
Não apresentou efeito adverso	14	87,5	12	80	
Classificação efeito adverso- entrevista 3					
1 - Leve	1	6,25	3	20	0,461
2 - Moderado	1	6,25	0	0	
Não apresentou efeito adverso	14	87,5	12	80	

Anexo 1 -ESCALA DE IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL-CGI

Severidade da doença (CGI-S)

Considerando sua experiência com este tipo de problema, qual o grau de severidade da doença deste paciente no momento?

1. () Não está doente
2. () Muito leve
3. () Leve
4. () Moderada
5. () Acentuada
6. () Grave
7. () Extremamente grave

Melhora da doença (CGI-I)

Comparado ao estado inicial, como se encontra o paciente neste momento? (Aponte a melhoria global mesmo que esta não tenha decorrido completamente ao tratamento).

1. () Muito melhor
2. () Moderadamente melhor
3. () Levemente melhor
4. () Sem alterações
5. () Levemente pior
6. () Moderadamente pior
7. () Muito pior

ANEXO 2 –Escala de Qualidade do Sono de Pittsburgh-PSQi

Instruções:

As seguintes questões relacionam-se aos seus hábitos usuais de sono durante o mês passado somente. Suas respostas devem ser as mais verdadeiras possíveis e representar a maioria dos dias e noites do mês passado. Por favor, responda todas as questões abaixo:

1. Durante o mês passado, qual foi o horário habitual que você foi para a cama?

Horário usual de dormir:

2. Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) você demorou para começar dormir à noite?

Número de minutos:.....

3. Durante o mês passado, qual foi o horário habitual que você despertou?.

Horário usual de despertar:.....

4. Durante o mês passado, quantas horas você dormiu à noite? (Isto pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama.).

Horário de sono por noite:.....

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor resposta. Por favor, responda todas as questões.

5. Durante o mês passado, com frequência você teve problemas de sono porque você.....

(a) Não conseguiu dormir em 30 minutos.

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

(b) Levantou no meio da noite ou no início da manhã

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

(c) Levantou para usar o banheiro

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

(d) Não pode respirar confortavelmente.

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

(e) Tossiu ou roncou alto

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

(f) Sentiu muito frio.

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

(g) Sentiu muito calor.

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

(h) Teve sonhos ruins.

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

(i) Teve dor

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

(j) Outra razão, por favor, descreva: _____.

Com que frequência no mês passado você teve problema de sono por causa disto?

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

6. Durante o mês passado, como você poderia pontuar a qualidade do seu sono.

Muito bom.

Razoavelmente bom.

Razoavelmente ruim.

Muito ruim.

7. Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicações para dormir? (medicações controladas).

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

8. Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldade de permanecer acordado enquanto dirigia, se alimentava ou durante um compromisso social?.

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

9. Durante o mês passado, que problemas você teve para que conseguisse prosseguir mantendo entusiasmo para realizar algo?

Nenhum problema

Problemas leves

Problema moderado

Um grande problema.

10. Você tem um parceiro de quarto ou de cama?

Nenhum parceiro de quarto.

Parceiro em outro quarto.

Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama.

Parceiro na mesma cama.

Se você tem um parceiro de cama ou quarto, pergunte a ele/ela com que frequência no mês passado você teve.

a. Ronco alto

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

b. Pausas longas entre as respirações enquanto dormia

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

c. Formigamentos na perna ou abalos enquanto dormia

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

d. Episódio de confusão e desorientação durante o sono

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

e. Outros incômodos durante o sono, por favor, descreva:

Nenhuma vez no mês passado Menos de 1 vez por semana

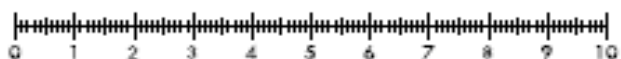
1 a 2 vezes por semana 3 ou mais vezes por semana.

ANEXO 3 -Escala de Sono para a Doença de Parkinson (PDSS)

Nome: _____ Data: ____/____/____

Instrução: escala real como apresentada aos pacientes, que são solicitados a marcar suas respostas de acordo com a gravidade, colocando um X na linha de 10 cm em relação ao sono da semana anterior. A escala mm que é impressa em uma transparência é então aplicada nas linhas de 10 cm para medir as respostas em figuras decimais; 10 representa respostas excelente / nunca; 0 representa péssimo ou sempre.

1	A qualidade total de seu sono noturno é:	_____	_____
		PÉSSIMA	EXCELENTE
2	Você tem dificuldade em pegar no sono a cada noite?	_____	_____
		SEMPRE	NUNCA
3	Você tem dificuldade em permanecer dormindo?	_____	_____
		SEMPRE	NUNCA
4	Você tem inquietude das pernas ou dos braços à tardinha ou à noite causando interrupção do sono?	_____	_____
		SEMPRE	NUNCA
5	Você se remexe cama?	_____	_____
		SEMPRE	NUNCA
6	Você sofre de sonhos perturbadores à noite?	_____	_____
		SEMPRE	NUNCA
7	Você sofre de alucinação perturbadora à noite (vendo ou ouvindo coisas que lhe dizem não existirem)?	_____	_____
		SEMPRE	NUNCA
8	Você levanta à noite para urinar?	_____	_____
		SEMPRE	NUNCA
9	Você tem incontinência urinária por que fica incapaz de se mover devido aos sintomas "off" (perda da ação dos remédios)?	_____	_____
		SEMPRE	NUNCA
10	Você sente dormência ou formigamento nos braços ou pernas que lhe acordam à noite?	_____	_____
		SEMPRE	NUNCA
11	Você tem câibras musculares dolorosas em seus braços ou pernas enquanto dorme à noite?	_____	_____
		SEMPRE	NUNCA
12	Você acorda cedo pela manhã numa posição dolorida de pernas e braços?	_____	_____
		SEMPRE	NUNCA
13	Você tem tremor quando acorda?	_____	_____
		SEMPRE	NUNCA
14	Você se sente cansado e sonolento após acordar de manhã?	_____	_____
		SEMPRE	NUNCA
15	Você já adormeceu inesperadamente durante o dia?	_____	_____
		FREQUENTEMENTE	NUNCA



ANEXO 4 -Escala de Sonolência de Epworth

Situações	Pontos
1.Sentar e Ler	_____.
2. Assistir TV	_____.
3. Sentado em um lugar público (teatro, encontro)	_____.
4. Como passageiro em um carro em movimento	_____.
5.Descansando após o almoço, quando possível.	_____.
6.Sentado e conversando com alguém	_____.
7.Sentado após o almoço sem ingerir álcool.	_____.
8. Em um carro, parado por alguns minutos no congestionamento.	_____.

0 = Nenhuma chance de cochilar.

1 = Leve chance de cochilar.

2= Moderada chance de cochilar.

3= Alta chance de cochilar.

ANEXO 5– Questionário RBDSQ-BR de triagem do TCSR

1. Eu às vezes tenho sonhos que parecem reais.	SIM	NÃO
2. Os meus sonhos frequentemente apresentam conteúdo agressivo ou muita ação.	SIM	NÃO
3. Enquanto durmo, faço coisas que refletem aquilo que eu sonho.	SIM	NÃO
4. Eu sei que meus braços e pernas se movem enquanto eu durmo.	SIM	NÃO
5. Devido a isso eu (quase) me machuquei ou (quase) machuquei meu (minha) companheiro (companheira) de cama durante o sono.	SIM	NÃO
6. Eu realizo (ou realizei) os seguintes fenômenos durante meus sonhos:		
6.1) falar, gritar, xingar, rir alto.	SIM	NÃO
6.2) movimentar bruscamente os braços ou pernas, "lutar".	SIM	NÃO
6.3) fazer gestos, movimentos complexos que não fazem sentido durante o sono, como, por exemplo, acenar, cumprimentar, espantar mosquitos; ou então ter quedas da cama.	SIM	NÃO
6.4) derrubar coisas que estão ao redor da cama, como um abajur, um livro ou um óculos.	SIM	NÃO
7. Durante o sono, acontece de meus movimentos me acordarem.	SIM	NÃO
8. Depois de acordado, na maioria das vezes, eu me lembro bem do que eu sonhei.	SIM	NÃO
9. Meu sono é frequentemente agitado ou perturbado.	SIM	NÃO
10. Eu tenho (ou tive) uma doença neurológica (por exemplo: derrame, trauma de crânio, Parkinson, síndrome das pernas inquietas, narcolepsia, depressão, epilepsia, inflamação no cérebro)	SIM	NÃO
Qual doença? _____		

ANEXO 6 – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK – BDI

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enjoado de mim 3 Eu me odeio
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria
5	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	11	0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar
6	0 Não acho que esteja sendo punido 1 Acho que posso ser punido 2 Creio que vou ser punido 3 Acho que estou sendo punido	12	0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar

			<p>2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas</p> <p>3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas</p>
13	<p>0 Tomo decisões tão bem quanto antes</p> <p>1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava</p> <p>2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes</p> <p>3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões</p>	18	<p>0 O meu apetite não está pior do que o habitual</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite</p>
14	<p>0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo</p> <p>3 Acredito que pareço feio</p>	19	<p>0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>
15	<p>0 Posso trabalhar tão bem quanto antes</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho</p>	20	<p>0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa</p>
16	<p>0 Consigo dormir tão bem como o habitual</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir</p>	21	<p>0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>
17	<p>0 Não fico mais cansado do que o habitual</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa</p>		

ANEXO 7 – INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK – BDI


Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um “x” no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto n				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

ANEXO 8 – Artigos publicados, submetidos e em processo de revisão

BRIEF REPORT

Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder

Carlos M.O. de Almeida, MD,¹ 
 Manuelina M.C. Brito, MD,² Nayanne B. Bosaipo, PhD,²
 Angela V. Pimentel, MD,² Vitor Tumas, MD, PhD,²
 Antonio W. Zuardi, MD, PhD,^{2,3}
 Jose A.S. Crippa, MD, PhD,^{2,3}
 Jaime E.C. Hallak, MD, PhD,^{2,3} and
 Alan L. Eckeli, MD, PhD^{2*}

¹School of Health Sciences, State University of Amazonas, Manaus, Amazon, Brazil ²Department of Neuroscience and Sciences of Behavior, Division of Neurology, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, São Paulo, Brazil ³National Institute of Science and Technology in Translational Medicine, CNPq/FAPESP/CAPES, São Paulo, Brazil

ABSTRACT: Background: REM sleep behaviour disorder (RBD) is a common non-motor feature of Parkinson's disease (PD). Cannabidiol (CBD) is one of the main non-psychoactive components of *Cannabis sativa* and may represent an alternative route for treating RBD.

Objective: This study assessed the efficacy and safety of CBD for RBD in PD.

Methods: We conducted a phase II/III, double-blind, placebo-controlled clinical trial in 33 patients with RBD and PD. Patients were randomized 1:1 to CBD in doses of 75 to 300mg or matched capsules placebo and were followed up for 14 weeks. The primary outcomes were the frequency of nights with RBD, CGI-I, and CGI-S.

Results: CBD showed no difference to placebo for primary outcomes. Regarding secondary outcomes, we observed a significant improvement in average sleep satisfaction from the 4th to 8th week in the CBD versus placebo group with $P = 0.049$ and $P = 0.038$, respectively.

Conclusion: CBD, as an adjunct therapy, showed no reduction in RBD manifestations in PD patients. A transient improvement in sleep satisfaction with a

dose of 300mg has been noted. © 2021 International Parkinson and Movement Disorder Society

Key Words: sleep; cannabidiol; rapid eye movement sleep behavioral disorder; Parkinson's disease

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) is a common nonmotor feature of Parkinson's disease (PD).¹ RBD's abnormal motor behaviors could promote physical self-injuries, disrupt sleep, and strike the bed partner.^{1,2} Symptomatic treatment of RBD is often indicated when the episodes are frequent and especially if they are significant, intrusive, or violent.³

The evidence for pharmacological therapy for RBD is limited.^{3,4} Only a few randomized controlled studies indicate clonazepam and melatonin are possibly effective.^{4,5} Recent observations have suggested that cannabidiol (CBD) might represent an alternative treatment for RBD.^{6,7} CBD is a modulator of the endocannabinoid system involved in the homeostasis of many physiological processes, such as mood, anxiety, and sleep, which seem to be involved in the pathophysiology symptoms of PD.^{7,8}

We hypothesized that CBD could reduce the severity of RBD symptoms in patients with PD. Therefore, we conducted a double-blind, randomized controlled study (RCT) to evaluate CBD's effect on RBD symptoms in patients with PD.

Population and Methods

We conducted a phase II/III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial with a 12-week intervention at the Ribeirão Preto Medical School Hospital between June 2017 and December 2019. The local ethics committee approved the study (CAAE 66462217.2.0000.5440) registered at www.ensaiosclinicos.gov.br (RBR-5fwhf7 on November 22, 2017). Participants provided written informed consent to participate following the Declaration of Helsinki.

We recruited patients with a diagnosis of PD according to the United Kingdom Brain Bank criteria who sequentially attended our movement disorders outpatient clinic and others who responded to a public call announcement on the Internet. The inclusion criteria were that patients must have a diagnosis of PD, be older than 18 years, have a polysomnographic (PSG) diagnosis of RBD according to the International Classification of Sleep Disorders - 3rd ed. (ICSD-3) criteria,⁹ and present at least one sleep behavior event

*Correspondence to: Dr. Alan L. Eckeli, Department of Neuroscience and Sciences of Behavior, Division of Neurology, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; E-mail: eckeli_alan@yahoo.com.br

Received: 14 December 2020; Revised: 1 February 2021; Accepted: 26 February 2021

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.28577

suggestive of RBD per week by sleep diaries (Table TABLE S1).

Randomization

Participants were stratified for age and gender using a computerized blocked randomization sequence (1:1).

Procedures

We examined patients at baseline using the Mini-Mental State Examination to screen for dementia and the International Parkinson and Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease Rating scale (MDS-UPDRS), Parts I, II, and III in on/off state.^{10,11} At baseline and the 12th week, patients were evaluated using the Pittsburgh Sleep Quality Index, Epworth Sleepiness Scale, REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire, PD Sleep Scale, Beck Anxiety Inventory, Zung Self-Rating Depression Scale, Parkinson Anxiety Scale, and Parkinson's Disease Questionnaire-39.¹²⁻¹⁸

We trained patients and roommates to complete a sleep diary for 4 weeks before starting treatment. After the study's onset, the patients were instructed to bring their completed diaries during the assessments. Data on behavior manifestations, sleep perception, bedtime and awakening, and number of awakenings were filled. For sleep perception, we used a simple question ("From a scale of 0 to 10, how would you score your sleep yesterday?").

The intervention consisted of CBD administration in a fixed progressive dose schema that started with the ingestion of one capsule (75 mg) in the 1st week, one capsule (150 mg) in the 2nd week, and two capsules (150 mg) in the 3rd week until the 12th week of treatment. We instructed participants to ingest the pills once a day after dinner. Patients were evaluated at baseline; at 4, 8, and 12 weeks of treatment; and 2 weeks after the end of therapy. Participants returned the vials at each visit for accounting.

CBD was in a 99.6% pure powder form (BSPG-Pharm, Sandwich, UK), without any other cannabinoid, dissolved in corn oil, and made available in gelatine capsules. Placebo consisted of identical capsules containing only corn oil. Placebo and CBD capsules were stored in cartons containing the patients' initials in a specific freezer.

We monitored the occurrence of adverse events throughout the treatment and discontinuation phase.¹⁹

Patient sleep was assessed at baseline and after 12 weeks of treatment using video-polysomnography (v-PSG) recorded using a Sommeil-SC800 polygraph with 45 channels (Meditron Ltda, São Paulo, Brazil). We used a six-channel electroencephalogram recording (10-20 system) with electrodes in F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, O2-A1, and O1-A2 along with a bilateral oculogram with one channel for electrocardiogram

Flowgram- Flowgram of the study

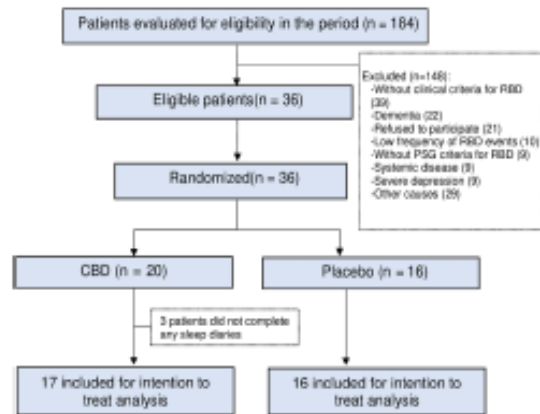


FIG. 1. Flowgram of the study. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

and six channels for electromyography activity recordings in the mental, bilateral anterior tibialis and upper-limb flexor muscles, an oral pressure cannula and a nasal thermistor, chest and abdominal piezo-electric straps, a position sensor, an integrated pulse oximeter, and a synchronized video system (infrared camera, Intelbras, São José, Brazil).

We used the American Academy of Sleep Medicine manual to score sleep and associated events.⁹ The v-PSG assessment was carried out by sleep medicine specialists blind to the treatment. Tonic, phasic, and "any" (either tonic or phasic) electromyography activity was evaluated manually in each muscle during REM sleep according to the methodology developed by the SINBAR group.^{20,21}

Outcomes

The primary outcomes were the difference in the mean total number of nights with events suggestive of RBD per week on sleep diary and changes in the Clinical Global Impression (CGI) scale.

Analysis

We used the findings of a previous pilot study for sample calculation. Considering a statistical power of 80% (1- β) and α of 5% and estimating a reduction of at least 50% of weekly behavior manifestations, it was defined that it would be necessary to include 16 patients in each group outcome.⁶ We presented quantitative variables as mean and standard deviation and qualitative variables as absolute frequencies and percentages. We used Student's *t* test or Mann-Whitney test to compare quantitative variables according to their distribution defined by the Shapiro-Wilk test. We used Fisher's exact test to compare categorical variables. The one-

way analysis of variance test for repeated measurements compared the outcomes of both arms of treatment for three possible effects over time (T), group (G), and interaction (I) between these factors. We used the software R version 3.6.1 for analysis and set the significance level at 5%.²²

Results

We screened 184 patients with PD during the study period, and 33 were included and randomly assigned 1:1 to CBD (n = 17) or placebo (n = 16) groups. Three patients on the CBD arm who did not complete sleep diaries during treatment were excluded from the study. We proceeded to the final analysis with all data based on an intention to treat analysis (Fig. 1).

Ten patients were on antidepressants to treat prior depression (selective serotonin reuptake inhibitors or dual) and 7 on melatonin use (3–10 mg) and/or clonazepam (0.6–1 mg) for RBD manifestations. During the trial, all patients had the dopaminergic drugs in usual doses.

Patients in both groups had a mean age of 57 years and a PD duration of 9 years. There were no significant differences in most of the patients' demographic and clinical characteristics in both groups, except that patients on CBD had slightly higher Hoehn and Yahr and lower RBDSQ scores than patients on placebo (Table S2).

For the nights with RBD, the analysis of variance did not show any significant interaction effect ($P = 0.504$), indicating that the intervention (CBD) and placebo did not differ with this variable during follow-up. In addition, we found significant group ($P = 0.023$) and time ($P > 0.001$) effects. The descriptive data analysis showed that the weekly frequency of RBD behaviors

was higher in the placebo group across all evaluations and declined over time in both groups (Fig. 2).

For CGI, we also observed no interaction effect for the subitem severity (CGI-S) ($P = 0.672$) and improvement (CGI-I) ($P = 0.996$) compared to placebo, indicating that the intervention (CBD) and placebo did not differ with this variable during follow-up (Table TABLE S3). There were significant group ($P = 0.049$) and time ($P > 0.001$) effects for the CGI-S and significant time effect ($P > 0.001$) for the CGI-I (Table TABLE S3).

When analyzing secondary outcomes, including MDS-UPDRS motor, quality of life, depression, anxiety, and sleep symptom scales, none showed any significant difference between groups. However, we observed a significant difference in the 4th and 8th weeks in sleep satisfaction in the group using CBD versus the control group with $P = 0.049$ and $P = 0.038$, respectively (Tables TABLE S4–TABLE S9).

Patients on placebo treatment complained of more adverse effects than those on CBD only in the 4th week of treatment ($P = 0.001$). The most common adverse effects in the CBD group were epigastric pain (N = 1), headache (N = 1), drowsiness (N = 1), sadness (N = 2), and dizziness (N = 1), which occurred at doses of 150–300 mg per day (Table TABLE S10).

Discussion

This study presents the first phase II/III RCT to evaluate CBD efficacy for treating RBD symptoms in patients with PD. We observed that the daily use of 300 mg of CBD taken before bedtime for 12 consecutive weeks did not reduce the frequency of RBD manifestations nor show significant subjective improvement in CGI compared to placebo.

Few controlled clinical studies evaluated CBD's action in human sleep, and no controlled clinical trial has analyzed its effects on the sleep of patients with PD and RBD.^{6,23,24} Our study is the first randomized clinical trial to evaluate CBD's action in the sleep of PD patients. We showed that the prolonged use of CBD did not produce any significant difference in polysomnography results. These results are similar to those observed by Linares and colleagues in healthy volunteers and different from clonazepam, another medication used to treat RBD, which produces an increase in the N2 sleep stage and a decrease in the N3 stage.^{24,25}

It is known that CB1 receptors have a wide distribution in the central nervous system (CNS), including sleep-promoting regions and anxiolytic/antidepressant centers,^{26–28} and the transitory increase in average sleep satisfaction in the CBD group in the 4th and 8th weeks could be related to direct actions in the CNS or indirect anxiolytic/antidepressant effects.^{29,30} As our study did

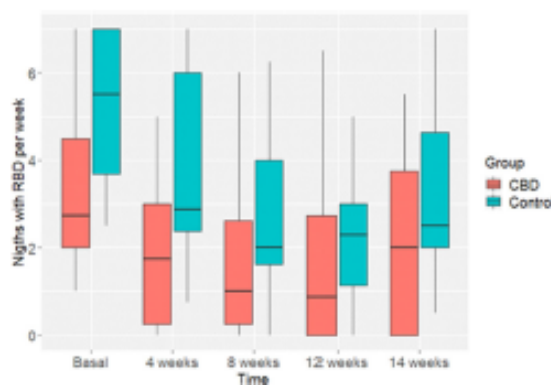


FIG. 2. Frequency of nights with RBD per week. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

do ALMEIDA ET AL

not observe improvements in anxiety and depression symptoms among the groups, it reinforces a possible action in the regulatory pathways of sleep.^{2,3,31}

We found that the frequency of adverse events in the CBD group was similar to that in the placebo group, confirming previous findings that show CBD, at these usual doses, is well tolerated and does not improve motor and psychiatric symptoms in PD.³²

The advantages of our study are the design of our study (placebo controlled), small loss on follow-up, the clinical evaluation by a team of specialists in sleep and movement disorders, the performance of the v-PSG, and the motor quantification of REM sleep. On the contrary, our study's main limitations were that it was a single-center study, the sample size, that the groups differed slightly in some basal variables, and that we did not analyze serum CBD levels, and recent studies suggest that perhaps higher doses are needed than those used in this study.³³

In conclusion, the administration of CBD may not be efficacious for reducing symptomatic RBD in PD. As a secondary endpoint, we observe a transient improvement in sleep satisfaction in the beginning of the trial. Further studies with multiple centers and larger outpatient samples involving different doses, treatment periods, and PD stages would be desirable and timely to elucidate CBD's potential to improve sleep disorders in such a population. ●

Acknowledgments: This study was partially funded by Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM)—Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, 2008/09009-2); it was also supported by CNPq/MS/SCITE/DECIT 2/6/2014—Pesquisas sobre Distúrbios Neuropsiquiátricos (466805/2014-4). J.A.S.C. received a grant from the University Global Partnership Network (UGPN)—Global Priorities in Cannabinoid Research Excellence Program. J.A.S.C., J.E.C.H., and A.W.Z. are recipients of CNPq research (1A) fellowships.

Conflicts of interest

None. ●

References

- Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Sobreira EST, Chagas MHN, Fernandes RMF, Tumas V, et al. High frequency of sleep disorders in Parkinson's disease and its relationship with quality of life. *Eur Neurol* 2017;78(5-6):330-337.
- Fernández-Arcos A, Iranzo A, Serratell M, Gaig C, Santamaria J. The clinical phenotype of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder at presentation: a study in 203 consecutive patients. *Sleep* 2016;39(1):121-132.
- Aurora. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med* 2010;6(2):85-95.
- de Almeida CMO, Pachito DV, Sobreira-Neto MA, Tumas V, Eckeli AL. Pharmacological treatment for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease and related conditions: a scoping review. *J Neurol Sci* 2018;393:63-68.
- Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* 2002;25(2):120-138.
- 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;39(5):564-566.
- Crippa JAS, Hallak JEC, Zuardi AW, Guimarães FS, Tumas V, dos Santos RG. Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;269(1):121-133.
- Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci* 2018;19(3).
- American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. Darien, IL: AASM; 2014.
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;23(15):2129-2170.
- Brucki SMD, Nitrin R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto JH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(3 B):777-781.
- Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, da Silva Miozzo IC, de Barba MEF, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh sleep quality index. *Sleep Med* 2011;12(1):70-75.
- Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1994;17(8):703-710.
- Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA, Sobreira E, Chagas MHN, de Oliveira DS, Rodrigues GR, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSSQ-BR). *Arq Neuropsiquiatr* 2020;78(10):629-637.
- Margis R, Donis K, Schönwald SV, Fagundes SC, Monte T, Martín-Martínez P, et al. Psychometric properties of the Parkinson's disease sleep scale - Brazilian version. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(7):495-499.
- Leentjens AFG, Dujardin K, Pontone GM, Starkstein SE, Weintraub D, Martínez-Martin P. The Parkinson anxiety scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale. *Mov Disord* 2014;29(8):1035-1043.
- Chagas MHN, Tumas V, Loureiro SR, Hallak JEC, Trzesniak C, de Sousa JPM, et al. Validity of a Brazilian version of the Zung self-rating depression scale for screening of depression in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16(1):42-45.
- Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF. Comparison of Beck depression inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996;67(3):588-597.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Harmonised Tripartite Guideline: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2a. *Effic Guidel [Inter-net]*. 1994;(October):12. Available from: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf
- Iranzo A, Frauscher B, Santos H, Gschliesser V, Ratti L, Falkenstein T, et al. Usefulness of the SINBAR electromyographic montage to detect the motor and vocal manifestations occurring in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2011;12(3):284-288.
- Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, Gschliesser V, Gaita M, Raffaele V, et al. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2012;35(6):835-847.
- R CORE TEAM. *A Language and Environment for Statistical Computing*. Auckland, NZ: R Foundation for Statistical Computing; 2018.
- CARLINI EA, CUNHA JM. Hypnotic and antiepileptic effects of Cannabidiol. *J Clin Pharmacol* 1981;21(51):4175-4275.
- Linares IMP, Guimarães FS, Eckeli A, Crippa ACS, Zuardi AW, Souza JDS, et al. No acute effects of Cannabidiol on the sleep-wake

SLEEP BEHAVIOR DISORDER

- cycle of healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Front Pharmacol* 2018;5:9.
25. Borbély AA, Mammann P, Loeferle M, Strauch I, Lehmann D. Effect of benzodiazepine hypnotics on all-night sleep EEG spectra. *Hum Neurobiol* 1985;4:189-194.
 26. Glass M, Draganow M, Faull RLM. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997;77(2):299-318.
 27. Hashimoto-dani Y, Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoids and synaptic function in the CNS. *Neuroscientist* 2007;13:127-137.
 28. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, De Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(5):1952-1956.
 29. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev* 2009;89:309-380.
 30. Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Rev Bras Psiquiatr* 2019;41(1):9-14.
 31. Chagas MHN, Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC, Machado-De-Sousa JP, Hirotsu C, et al. Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. *J Psychopharmacol* 2013; 27(3):312-316.
 32. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol* 2014;28(11):1088-1092.
 33. Leehey MA, Liu Y, Hart F, Epstein C, Cook M, Sillau S, et al. Safety and tolerability of cannabidiol in Parkinson disease: an open label, dose-escalation study. *Cannabis Cannabinoid Res* 2020;5(4): 326-336.

Supporting Data

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site.

SGML and CITI Use Only
DO NOT PRINT

Author Roles

(1) Research project: A. Conception, B. Organization, C. Execution; (2) Statistical analysis: A. Design, B. Execution, C. Review and critique; (3) Manuscript preparation: A. Writing of the first draft, B. Review and critique.

C.M.O.A.: 1B, 1C, 2B, 2C, 3A

M.M.C.B.: 1B, 1C

N.B.B.: 1B, 1C

A.V.P.: 1B, 1C

A.W.Z.: 2B

J.E.C.H.: 1A, 3C

J.A.S.C.: 1A, 2A, 2C, 3B

V.T.: 1A, 1B, 2A, 3C, 3A, 3B

A.L.E.: 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B

Full financial disclosures for the previous 12 months

J.A.S.C. is a member of the International Advisory Board of the Australian Centre for Cannabinoid Clinical and Research Excellence (ACRE)—National Health and Medical Research Council (NHMRC). J.A.S.C. and J.E.C.H. have received travel support to attend scientific meetings and personal consultation fees from BSPG-Pharm. J.A.S.C., J.E.C.H., and A.W.Z. are co-inventors of the patent “Fluorinated CBD compounds, compositions and uses thereof. Pub. No.: WO/2014/108899. International Application No.: PCT/IL2014/050023,” Def. US number Reg. 62193296; July 29, 2015; INPI on August 19, 2015 (BR1120150164927; Mechoulam R, Zuardi AW, Kapczinski F, Hallak JEC, Guimarães FS, Crippa JAS, Breuer A). Universidade de São Paulo (USP) has licensed this patent to Phytects Pharm (USP Resolution No. 15.1.130002.1.1) and has an agreement with Prati-Donaduzzi to “develop a pharmaceutical product containing synthetic CBD and prove its safety and therapeutic efficacy in the treatment of epilepsy, schizophrenia, Parkinson’s disease, and anxiety disorders.” J.A.S.C., J.E.C.H., and A.W.Z. are co-inventors of the patent “Cannabinoid-containing oral pharmaceutical composition, method for preparing and using same,” INPI on September 16, 2016 (BR 112018005423-2).



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

Review Article

Pharmacological treatment for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease and related conditions: A scoping review

Carlos Mauricio Oliveira de Almeida^{a,b,*}, Daniela Vianna Pachito^c, Manoel Alves Sobreira-Neto^{d,e}, Vitor Tumas^b, Alan Luiz Eckel^b^a State University of Amazonia (UEA), Manaus, Amazon, Brazil^b University of São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil^c Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil^d Federal University of Ceará, Ceará, Brazil^e Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Ceará, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
 Parkinson's disease
 Sleep
 REM behavior sleep disorder
 Treatment

ABSTRACT

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia characterized by the presence of a complex of signals resulting from the loss of REM sleep atony and manifested by vigorous and sometimes violent motor jerks and nocturnal vocalizations associated with dream enactment. RBD might be a clinical predictor of severity for Parkinson's disease (PD) and one of its most important non-motor manifestations, preceding the emergence of synucleinopathy by several years or even decades. The detection of RBD may represent a therapeutic window for research regarding the development of new neuroprotective therapies with the potential to modify the natural course of synucleinopathies, such as PD. We performed a scoping review of studies indexed in MEDLINE and LILACS focusing on pharmacological interventions for RBD associated with PD. Fourteen articles were selected. Study designs comprised randomized and non-randomized clinical trials ($n = 153$ participants) and observational studies (retrospective cohorts and case series, $n = 248$ participants). Melatonin and clonazepam appear to be useful for treating RBD in PD, but these findings are mostly supported by observational studies and a few controlled studies with a small number of participants. New pharmacological agents, such as melatonergic agonists and phytocannabinoids, appear to be promising therapies. The findings from studies focusing on anticholinesterases and new dopaminergic agents are still deemed inconclusive.

1. Introduction

REM sleep behavior disorder (RBD) is a REM sleep parasomnia that was first described more than three decades ago [1]. RBD is characterized by the presence of abnormal motor behavior resulting from the persistence of tone during REM sleep and manifested by vigorous and sometimes violent motor complex, and nocturnal vocalizations associated with dream enactment [2].

Currently, RBD is a potential predictor of severity in Parkinson's Disease (PD) and one of the most important non-motor manifestations of PD, occurring in up to 50% of PD patients [3, 4]. Moreover, RBD can precede the emergence of some synucleinopathies, such as PD, by several years or even decades [5–8].

The correct diagnosis of this parasomnia may represent a therapeutic window for the development of new neuroprotective therapies with potential to modify the natural course of synucleinopathies [9,

10].

Despite increasing clinical recognition of RBD, the management of this disorder can be challenging in patients with underlying neurodegenerative disorders. Clonazepam, which is the medication more commonly used to treat RBD, is associated with high risk of falls, cognitive impairment, and worsening of obstructive apneas; thus further compromising optimized management of PD [11]. For these reasons, as well as the underdiagnosis of a relatively high portion of patients, RBD symptoms may be inappropriately managed. The objective of this study was to map the literature on pharmacological treatment for RBD associated with PD. Herein we report the findings of a scoping review of existing randomized and non-randomized clinical trials, and observational studies (retrospective cohorts and case series) in the management of RBD associated with PD.

* Corresponding author at: Av Luiz Eduardo Toledo Pindo, No. 3655, 44, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.
 E-mail address: calmeida@ued.br (C.M.O. de Almeida).

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.08.008>

Received 1 May 2018; Received in revised form 3 August 2018; Accepted 6 August 2018

Available online 10 August 2018

0022-510X/© 2018 Published by Elsevier B.V.

2. Methods

A search was performed in MEDLINE-PUBMED and LILACS for studies published between 1986 and January 2018, using the search terms "REM sleep behavior disorder treatment" and "Parkinson's Disease" in 12. Feb. 2018. The search was limited to adult populations and studies published in English. Studies included randomized controlled trials, non-randomized controlled trials, retrospective cohorts and case series reports of patients with RBD associated with PD. Articles were selected whose study populations included patients with Parkinson's disease, but not exclusively. Some studies included patients with multiple systems atrophy, dementia with Lewy bodies and narcolepsy. Clinicaltrials.gov and ensaiosclinicos.gov.br databases were also searched to identify any additional relevant publications. Fourteen articles were selected. One review author conducted data extraction. Characteristics of the included studies, such as the number of participants, country of origin, study design, outcomes, intervention, and period of follow-up, were summarized and presented in tables.

3. Results

The electronic search yielded 185 references, seventeen studies were selected for inclusion during the screening of titles and abstracts, of which four were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Fourteen articles were included after screening full texts (Fig. 1).

For RBD associated with PD, Multiple System Atrophy and Dementia with Lewy Bodies and Narcolepsy, as for primary RBD, the body of evidence is limited to a few randomized and non-randomized clinical trial [12–20] and to many observational studies (retrospective cohorts and case series) [21–24], with a small number of patients. Overall, included studies employed different methodologies, periods of follow-up and outcomes, which encumber the comparisons of their findings [12–20] (Table 1 e 2). According to these studies, different classes of drugs have been used for RBD, such as benzodiazepines [23, 24] melatoninergic agonists [12–15, 21, 22], anticholinesterases [16], glutamatergic antagonists [19],

dopaminergic agonists [17, 18], and phytocannabinoids, such as cannabidiol (CBD) [20].

3.1. Benzodiazepines

Clonazepam is a long-lasting benzodiazepine associated with side-effects, such as falls, confusion, worsening of obstructive and central sleep apnoea and daytime somnolence. The clonazepam treatment is completely or partially successful in 87–90% of the patients with RBD [23, 24] and has been used in low doses before bedtime (0.5 to 2 mg) [10].

Clonazepam is also effective in naturally occurring RBD in domesticated animals [25]. Although clonazepam has appeared to improve RBD motor features, the underlying mechanism remains elusive [26, 27]. This drug reduced phasic twitching in RBD without re-establish REM without atonia (RWA) [28].

Although clonazepam is the drug more commonly used to treat RBD, the evidence of its effectiveness for RBD to date have been based on observational studies (retrospective cohorts and case-series), which make them more prone to systematic bias, due to lack of randomization and blinding of participants, personnel and outcome assessors. Moreover, studies employed small sample sizes and lacked the quantitative measures to properly evaluate the treatment response, such as a video-polysomnography (v-PSG) [23, 24].

One randomized, double-blind and placebo-controlled trial (RCT) (NCT02312908) finished and not published yet evaluated the effect of clonazepam for 4 weeks on RBD in patients with Parkinson, will bring new expectations soon.

3.2. Melatonin and melatoninergic agonists

Melatonin is a hormone which is secreted in a circadian pattern by the pineal gland and is influenced by dark environments with levels beginning to rise shortly after nightfall and peaking during the middle of the night [29].

We found only RCT [13], one clinical trial non-randomized [12] and some observational studies focusing on melatonin for the treatment of RBD [21, 22].

Kunz et al. [13], evaluated the effects of melatonin on the percentage of RWA and on the Clinical Global Improvement scores (CGI) in subjects with RBD. Their primary outcome measures were: (i) percentage of REM sleep epochs without muscle atonia and (ii) clinical relevance as measured by CGI. A total of 8 males were included in this trial, including patients with Parkinson's disease ($n = 1$), narcolepsy with periodic limb movement disorder ($n = 2$) and idiopathic insomnia ($n = 2$). The subject with PD was noted to only receive one medication (375 mg/d L-dopa) during this trial. Subjects were randomized to receive either placebo or melatonin 3 mg nightly during the 4-week study. This was followed by a three to five-day washout period and switching of treatment to placebo. Melatonin decreased the percentage of RWA from 39.2% to 26.8% ($p = .012$), sleep onset latency by 1.96 min ($p = .05$) and led to a significant improvement in clinical global impression (CGI: 6.1 versus 4.6; $p = .024$) compared to baseline, however, statistically significant change was not found when compared to placebo.

In other studies (open label trial, observational studies), doses of 3–12 mg of melatonin at bedtimes were used successfully to reduce injuries, with few adverse effects [12, 21, 22]. These findings suggest that melatonin can be used in monotherapy or as add-on therapy in selected patients with RBD and PD.

Recently, two studies have shown that Ralmetecol, a new melatoninergic agonist already released in some countries for the treatment of insomnia, not only improved their clinical RBD symptoms but also exhibited a decrease in the proportion RWA in two patients with contraindications to conventional therapies [14] and PD patients with probable RBD [15].

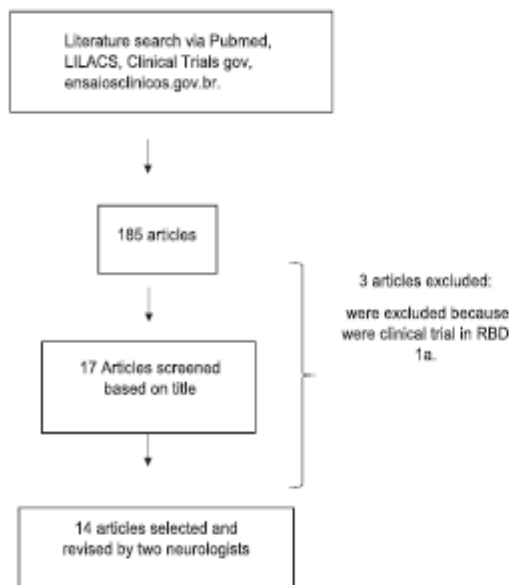


Fig. 1. Fluxogram

Table 1
Clinical trials in RBD associated with Parkinson's disease.

Reference	Country	Patients (n)	Study	Outcome	Diagnose	Drug	Dose (mg)	Results	Follow-up
Kunz et al. ¹⁰	Germany	6: RBD (3), PD (3)	O	Frequency of RBD by sleep diary, RWA e CGI	Clinical interview and PSG	Melatonin	3	Reduced the number of 30-s epochs of the RWA ($p = .038$) and a reduced frequency of RBD episodes.	6 weeks
Kunz et al. ¹⁶	Germany	8: RBD (5), PD (3); Neurology (3)	C, P; Crossover	RBDHQ; PDSS-2	Clinical interview and PSG	Melatonin	3	Reduced the number of 30-s epochs of the RWA (30% versus 27%) ($p = .023$)	4 weeks
Kubota et al. ¹⁸	Japan	35 PD in early stage	O	RBDHQ; PDSS-2	RBDHQ	Sublimenon	8	Score in the RBDHQ ($p < 0.001$)	12 weeks
Nomura et al. ¹⁶	Japan	2: PD (1); MSA (1)	C	RBDSS; RBDHQ	Clinical interview and PSG	Sublimenon	8	Score in RBDSS; RBDHQ, RWA	24–36 months
Di Giacomo et al. ¹⁷	Italy	12 PD without dementia	C, P; Crossover	Frequency of RBD by sleep diary	Clinical interview and PSG	Investigative patch	4, 6	The frequency of RBD episodes was lower with investigative treatment than with placebo ($p = .027$) with minor side effects.	3 weeks
Wang et al. ¹⁶	China	11 PD in early stage	O	RBD-HK, RBDSS	Clinical interview and PSG	Rotigotine	3–16	The mean score RBDQ-HK scale decreased (from 44.18 ± 17.71 to 36.42 ± 17.96 , $p = .011$); However without better in PSG variables	28 weeks
Droak et al. ¹⁹	Czech Republic	33 PD	O	PDSS, RBDHQ, PSG	Clinical interview and PSG	Prolonged Reptinonic immediate Reptinonic	16, 8	No changes were observed in RBDHQ score	5–13 weeks
Larsson et al. ²⁰	Sweden, Norway, United Kingdom	42 PD and DLB with Dementia	C, P	SSQ	SSQ	Memantine; Placebo	20	Patients treated with memantine were less physically active during sleep than the placebo group ($p = .006$)	24 weeks
Chagas et al. ²¹	Brazil	4 PD	O	Frequency of RBD	PSG in two patients	Cannabidiol	75–300	Frequency of RBD episodes was lower	6 weeks

DLB: Dementia with Lewy Bodies; MAS: Multiple System Atrophy; MCI = Mild Cognitive Impairment; C = Controlled; CGI: Clinical Global Impairment; PSG: Polysomnography; RBD: REM Sleep Behavior Disorder; RBDQ: REM sleep Behavior Disorder Idiopathic; RBDHQ: REM Sleep Behavior Disorder Severity Scale; RBDHQ: REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire-Hong; SSQ: Stavanger Sleep Questionnaire; PDSS: Parkinson Disease Sleep Scale; PSG: Polysomnography; R: Retrospective; RWA: REM sleep without atonia; O: Open Label e uncontrolled; P: Placebo.

Table 2
Retrospective and naturalistic studies in RBD associated with Parkinson's disease.

References	Patients (n)	Study	Diagnose	Drug	Results
Bone et al. ²²	14: DLB (7); MCI + parkinsonism (2); MSA (2); narcolepsy (2) and PD (1)	Retrospective	Reviewed medical records	Melatonin	The effective melatonin doses were 3 mg in two cases, 6 mg in seven cases, 9 mg in one case, and 12 mg in two cases. Sleepers reported side effects, which included morning headache (2), morning drowsiness (2), and delirium/hallucinations (1); these symptoms resolved with decreased dosage. The mean duration of follow-up was 14 months, with eight patients experiencing continued benefit.
McCartney et al. ²⁸	46: RBD (23); PD (10); MCI (5); MSA (3) and DLB (5)	Retrospective	Reviewed medical records	Melatonin	Melatonin beyond 12 months of therapy with melatonin-treated patients reported significantly reduced injuries (p = 0.001, p = 0.06) and fewer adverse effects (p = .07).
Olson et al. ²⁶	98: RBD (40); PD (23); Dementia e parkinsonism (7); MSA (1); Narcolepsy (4); others (4)	Case series	Reviewed medical records	Clonazepam, triazolam, clonidine	87% of patients with RBD reported complete or partial success rate in treatment with clonazepam. A few of their patients appeared resistant to triazolam and clonidine
Schrank et al. ²⁵	96: RBD (40); Parkinsonism (9); Dementia (10); MSA (3); Narcolepsy (3); vascular (6) and others (15)	Case series	Reviewed medical records	Clonazepam	90% of patients with RBD reported complete or partial success rate in treatment with clonazepam in both sleep behavioral disturbances and violent dreams sustained for up to 9 years
Kumura et al. ²⁷	11: RBD with PD	Case series	PSG	Praniprone	In PD, praniprone improved parkinsonism but did not modify RBD-related symptoms and objective video-polysomnographic abnormalities.

DLB: Dementia with Lewy Bodies; MSA: Multiple System Atrophy; MCI = Mild Cognitive Impairment; C = Controlled; CGI: Clinical Global Impression; PSG: Polysomnography; RBD: REM Sleep Behavior Disorder; RBD: REM Sleep Behavior Disorder; RBDQ: REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire; Hoeg, SSQ: Savanger Sleep Questionnaire; PDSS: Parkinson Disease Sleep Scale; R: Retrospective; RWL: REM sleep without atonia; O: Open Label e uncontrolled; P: Placebo.

Kashihara evaluated 35 patients with PD and RBD in the early disease stage (Hoehn & Yahr stage: 2.5 ± 0.8) [14]. Patients were evaluated before and after the use of 8 mg of ramelteon with several scales: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), PD Sleep Scale Version 2 (PDSS-2), the Japanese Version of the RBDQ Questionnaire (RBDQ-J). They diagnosed patients with PD with probable RBD (p) only those with > 6 points in the RBDQ-J. After 12 weeks of treatments there was a reduction in the frequency of the RBDQ scores (32.0 ± 16.3 versus 18.6 ± 15.8, p < 0.001) and the PDSS-2 (total score) (13.8 ± 7.5 versus 11.0 ± 7.6, p = 0.004). The RBDQ scale used in this trial above is a 10-item, patient self-rating instrument with short questions that have to be answered by either "yes" or "no". It was already validate in different languages. The maximum total score is 13 points. With a cut-off of 5 points, a sensitivity of 0.96 and a specificity of 0.56 is achieved. It is useful for clinical screening only by not replacing the v-PSG which remains the standard diagnostic method for RBD and the exclusion of disorders that mimic its symptoms such as severe obstructive sleep apnea, periodic leg syndrome, parasomnia or epilepsy [2]. Due to the methodological mistakes these results are being considered.

RCTs currently being conducted, such as the one that will evaluate the use of melatonin prolonged release (Circadin®) versus placebo (NCT02836743), and other RCT double-blind, double-blummy with crossover design that will assess melatonin (2mg) versus clonazepam (0.5mg) (NCT02789592), will bring new perspectives on the superiority of one drug over the other.

3.3. Anticholinesterases

We found only one double-blind study, with cross-over design in patients with RBD and PD [17]. Authors evaluated the effectiveness of rivastigmine in reducing the frequency of RBD episodes [16]. They used rivastigmine in a transdermal patch (4.6 mg / 24 h) for 3 weeks in 12 patients with PD and RBD without dementia and refractory to melatonin (up to 5 mg/day) and clonazepam (up to 2 mg/day). The primary outcome was a reduction in the frequency of night motor symptoms measured by caregivers. Rivastigmine significantly reduced mean symptom frequency, different from placebo (p = 0.027).

These preliminary data of this pilot trial are exciting and suggest that rivastigmine might be useful in controlling RBD resistant to conventional treatments, but should be evaluated with caution, since there are reports of cases of RBD induced by acetylcholinesterase inhibitors [30] while others that shown improvement after treatment with donepezil, another acetylcholinesterase inhibitor [31]. The results above need to be confirmed by further studies on a more substantial number of patients.

The role of anticholinesterases in RBD is supported by experimental studies demonstrating that cholinergic neurons located in the upper pontine tegmentum (pedunculopontine nucleus-PPT, sublaterodorsal nucleus-LLD) and mesencephalon and others non-cholinergic like the pre-coeruleus region are active during REM sleep (called REM "on cells") and important not only for the promotion of alert but also for the regulation of REM sleep and atonia [33–35]. These neurons participate via a direct or indirect inhibitory descending pathway through the reticular magnocellular tract and glycinergic neurons on the spinal motor neurons [36]. The neurodegenerative process, which occurs in PD may induce a dysfunction of this nucleus and its afferent or efferent pathways or both, resulting in loss of the normal inhibition of the motor neuron [38].

3.4. Dopaminergic agonists

Randomized controlled studies of dopaminergic agonists for RBD in PD are still lacking. Existing uncontrolled studies including the ones with the use of newer dopaminergic agonists, are deemed inconclusive [17, 18, 37].

In a study assessing the effect of slow-release (RPR) versus immediate-release ropinirole (RIR) on sleep disorders associated with PD, including RBD, Dusek et al. [18] evaluated 33 patients with PD receiving immediate-release ropinirole and then five to 13 weeks after switching to prolonged release ropinirole. The primary outcome of this study was to assess the effects of RPR in comparison with RIR on sleep disturbances and daytime sleepiness in PD. A second outcome was evaluated RBD using RBDQ. No statistically significant improvement was observed in the RBDQ scores and REM without atony (RWA) ($p = 0.47$) between the groups.

In an open-label trial to evaluate the effect of rotigotine in patients with PD and RBD [17] for about 28 weeks in increasing doses of 2 to 16 mg on a daily basis. Patients were assessed with PSG, RBDSS, PDSS-2 and RBDQ-HK scales before and after treatment. The RBDQ-HK scale used here is a questionnaire self-administered comprising 13 questions to screening and to follow-up. The total RBD score has a range from 0 to 100 and cut-off de 18/19 points achieved high sensitivity (82.2%) and specificity (86.9%). After 28 weeks of treatment the PDSS-2 scores, the mean score for the overall RBDQ-HK scale and RBDQ-HK factor 2 score (Q6-Q12, behavioral factor) decreased significantly. However, this was not accompanied by objective changes in motor variables assessed by PSG (percentage of RWA) or RBDSS.

In a prospective study, 11 consecutive PD patients with untreated RBD on levodopa monotherapy were placed on pramipexole to further ameliorate their parkinsonism. The effects on RBD were evaluated before and 3 months after stable pramipexole therapy through patient and bed partner interviews and blind assessment of video-polysomnographic measures. Patients and bed partners reported no significant changes in frequency and severity of the abnormal RBD related motor and vocal sleep behaviors or the frequency of unpleasant dreams. V-PSG analyses showed no differences in RBD related sleep measures including tonic submental electromyographic activity, phasic submental electromyographic activity and severity of the abnormal behaviors detected on the videotapes [37].

3.5. Glutamatergic antagonists

In a randomized controlled and multicenter study assessing the effects of memantine on sleep disturbances, including RBD in 42 participants with dementia patients with dementia related to PD or Lewy body disease [19], 20 mg of memantine was given to one group ($N = 20$) and placebo to another ($N = 22$), for 24 consecutive weeks. The main outcome of this study was sleep quality, assessed by the Stavanger Sleep Questionnaire (SSS). The RBD was evaluated through a single question contained in the questionnaire ('Is the patient physically active during sleep?'). After 24 weeks of treatment, participants receiving memantine improved restlessness during sleep when compared to placebo ($p = 0.006$). However, the absence of PSG, which is still the standard method for the diagnosis of RBD, both in the selection and follow-up stages and use of RBD questionnaire validated, compromised the reliability of these findings.

3.6. Phytocannabinoids

In a pilot clinical trial explanatory to evaluate the use of Cannabidiol (CBD) in PD with RBD. CBD was used in doses ranging from 75 to 300 mg for six consecutive weeks. A reduction of up to 80% in the frequency of the nocturnal behaviors measured by the sleep diary was observed [20].

The role of CBD in RBD is further supported by results of animal studies demonstrating a possible neuroprotective effect, and the reversion of the neurotoxic effect of MPP+, an active metabolite of MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,5, 6-tetrahydropyridine), a known toxin capable of inducing parkinsonism in vivo [32]. We expect that a double-blind, placebo-controlled, ongoing recruitment trial (No. U1111-1200-8045) being led by our group provides further evidences on the

effectiveness and safety of CBD in RBD.

4. Conclusion

The evidences on pharmacological treatment of RBD in PD derives from observational studies (retrospective cohorts and case series) and a few randomized and non-randomized controlled trials, with a small number of participants with PD; Melatonin and Clonazepam appear to be effective drugs. New agents such as melatonergic agonists and phyto-cannabinoids, appear to be promising therapies. The use of anticholinesterases and new dopaminergic agents are still deemed inconclusive. A new era of clinical trials for RBD is needed, with the use of potential neuroprotective molecules, the use of quantitative polysomnographic criteria, a more significant number of research subjects, and longer follow-up.

Reference

- [1] C.H. Schenck, S.R. Bundlie, M.G. Ettinger, M.W. Mahowald, Chronic behavioural disorder of human REM sleep: a new category of Parasomnia, *Sleep* 9 (2) (1986) 293–308.
- [2] American Academy of Sleep Medicine (AASM), International classification of sleep disorders, Diagnostic and Coding Manual, 3 ed., American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL, 2014.
- [3] F. Sind-Doring, E. Trautmann, B. Mollenhauer, C. Trenkwalder, Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease, *Neurology* 77 (11) (2011) 1048–1054.
- [4] M.A. Solerón-Nieto, M.A. Pena-Pereira, E.S.T. Sobrinho, M.H.N. Chagas, R.M.F. Remaques, V. Tamas, A. Eckel, High frequency of sleep disorders in Parkinson's disease and its relationship with quality of life, *Exp. Neurol.* 78 (5–6) (2017) 330–337.
- [5] A. Iranzo, J.L. Molinero, J. Santamaria, M. Serradell, M.J. Martí, F. Valdeolmillos, et al., Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study, *Lancet Neurol.* 5 (7) (2006) S72–S77.
- [6] A. Iranzo, E. Tolosa, E. Galpi, J.L. Molinero, F. Valdeolmillos, M. Serradell, R. Sanchez-Valle, I. Vilasaca, F. Lomena, D. Vilos, A. Iliadis, C. Guig, J. Santamaria, Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study, *Lancet Neurol.* 12 (5) (2013) 443–453.
- [7] C.H. Schenck, S.R. Bundlie, M.W. Mahowald, Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder, *Neurology* 46 (1996) 388–393.
- [8] C.H. Schenck, R.F. Boeve, M.W. Mahowald, Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series, *Sleep Med.* 14 (8) (2013) 744–748.
- [9] R.B. Postuma, J.F. Gagnon, J.A. Bertrand, D. Génier Marchand, J.Y. Montplaisir, Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials, *Neurology* 17,84 (11) (2015) 1104–1113.
- [10] A. Iranzo, J. Santamaria, E. Tolosa, Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions, *Lancet Neurol.* 15 (2016) 405–419.
- [11] R.N. Austin, R.S. Zak, R.K. Mignesi, S.H. Auerbach, K.R. Cooley, S. Chowdhuri, A. Karpman, K. Ramar, D.A. Kristo, T.J. Mroczek, Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD), *J. Clin. Sleep Med.* 6 (1) (2010) 85–95.
- [12] D. Kuntz, F. Boe, Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation, *Mov. Disord.* 14 (3) (1999) 507–511.
- [13] D. Kuntz, R. Mahlberg, A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder, *J. Sleep Res.* 19 (4) (2010) 591–596.
- [14] K. Nakahisa, T. Nozawa, T. Mochi, Y. Tsuboi, T. Makiyama, H. Takigawa, K. Nakahisa, Beneficial effects of Ramelteon on rapid eye movement sleep behavior disorder associated with Parkinson disease – results of a multicenter open trial, *Intern. Med.* 55 (3) (2016) 251–256.
- [15] T. Nozawa, S. Kawano, Y. Watanabe, K. Nakahisa, Use of ramelteon for the treatment of secondary REM sleep behavior disorder, *Intern. Med.* 52 (18) (2013) 2123–2126.
- [16] R. Di Giacomo, A. Pisano, D. Quaranta, G. Della Marca, F. Izzo, A.R. Bentivoglio, Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 27 (4) (2012) 550–561.
- [17] Y. Wang, Y. Yang, H. Wu, D. Lan, Y. Chen, Z. Zhao, Effects of rotigotine on REM sleep behavior disorder in Parkinson disease, *J. Clin. Sleep Med.* 12 (10) (2016) 1403–1409.
- [18] P. Dusek, J. Buskova, E. Buzicka, V. Majnerova, A. Šrp, R. Jech, J. Roth, K. Soukka, Effects of ropinirole prolonged-release on sleep disturbances and daytime sleepiness in Parkinson disease, *Clin. Neuropharmacol.* 33 (4) (2010) 186–190.
- [19] V. Lazzaro, D. Aarsland, C. Ballard, L. Minton, E. Lendon, The effect of memantine

- on sleep behaviour in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia, *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 25 (10) (2010) 1030–1038.
- [20] M.H.N. Chagas, A.L. Rêkell, A.W. Zuardi, M.A. Pena-Pereira, M.A. Sobrinho-Neto, E.T. Sobrinho, M.R. Cavillo, M.M. Breganachi, C.H. Schenck, J.E.C. Hallak, V. Tuma, J.A. Crippa, 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.* 39 (5) (2014) 564–566.
- [21] B.F. Boeve, M.H. Silber, T.J. Ferman, Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients, *Sleep Med.* 4 (4) (2003) 281–284.
- [22] S.J. McArthur, C.L. Bowtell, E. St Louis, L.G. Duffert, N. Scovomb, B.F. Boeve, M.H. Silber, E.J. Olson, M. Tippman-Pollert, Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder, *Sleep Med.* 14 (3) (2013) 237–242.
- [23] E. Olson, B. Boeve, M. Silber, Rapid eye movement sleep behavior disorder: demographic, clinical, and laboratory findings in 93 cases, *Brain* 123 (2000) 331–339.
- [24] C. Schenck, T.D. Harwitz, M.W. Mahowald, Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature, *J. Sleep Res.* 2 (4) (1993) 224–231.
- [25] J.C. Hendricks, A. Lager, D. O'Brien, A.R. Morrison, Movement disorders during sleep in cats and dogs, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 194 (5) (1989) 686–689.
- [26] S.X. Li, S.P. Lam, J. Zhang, M.W.M. Yu, J.W.Y. Chan, Y. Liu, V.K.H. Lam, C.K.H. Ho, J. Zhou, Y.K. Wing, A prospective, naturalistic follow-up study of treatment outcomes with clonazepam in rapid eye movement sleep behavior disorder, *Sleep Med.* 21 (2016) 114–120.
- [27] R. Feri, S. Marulli, L. Ferri-Stammil, A. Oldani, F. Colli, C.H. Schenck, M. Zucconi, An observational clinical and video-polysomnographic study of the effects of clonazepam in REM sleep behavior disorder, *Sleep Med.* 14 (2013) 24–29.
- [28] O. Lapidot, J. Montplaisir, Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method, *Neurology* 42 (7) (1992) 1371–1374.
- [29] A. Brezinecki, Melatonin in humans, *N. Engl. J. Med.* 336 (1997) 186–195.
- [30] S.B. Yoh, P.Y. Yoh, C.H. Schenck, Rivastigmine-induced REM sleep behavior disorder (RBD) in a 88-year-old man with Alzheimer's disease, *J. Clin. Sleep Med.* 15 (2) (2010) 192–195.
- [31] J.M. Ringman, J.H. Simmons, Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases, *Neurology* 55 (2000) 870–871.
- [32] N.A. Santos, N.M. Martins, F.M. Sisti, L.S. Fernandes, R.S. Ferreira, R.H. Queiroz, A.C. Santos, The neuroprotection of cannabidiol against MPP⁺-induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of survival and synaptic proteins, neurogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease, *Toxicol. in Vitro* 30 (1) (2015) 231–240.
- [33] D.B. Rye, Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep, *Sleep* 20 (1997) 759–788.
- [34] M. Jouvet, F. Delorme, Locus coeruleus et sommeil paradoxal, *Comptes Rendus Des Seances de la Societe de Biologie et de ses Filiales* 159 (1965) 895–899.
- [35] J.C. Hendricks, A.R. Morrison, G.L. Mann, Different behavior during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site, *Brain Res.* 259 (1982) 81–105.
- [36] R.W. Grossman, U. Gerber, R.W. Cadney, Cholinergic activation of medial pontine reticular formation neurons in vitro, *Brain Res.* 476 (1988) 154–159.
- [37] H. Kanru, A. Imazo, E. Casanova, F. Valdesola, M.J. Martí, J. Santamaría, E. Tolosa, Lack of effects of pramipexole on REM sleep behavior disorder in Parkinson disease, *Sleep* 31 (2008) 1418–1421.
- [38] B.F. Boeve, M.H. Silber, C.B. Saper, T.J. Ferman, D.W. Dickson, J.E. Parisi, E.E. Benarroch, J.E. Ahlskog, G.E. Smith, R.C. Cavillo, M. Tippman-Pollert, E.J. Olson, S.C. Liu, T. Young, Z. Wozniak, C.H. Schenck, M.W. Mahowald, P.R. Castillo, K. Del Tedici, H. Resak, Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease, *Brain* 130 (Pt 11) (2007) 2770–2788.