



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM BIOCÊNCIAS**

**BAIXAS DOSES DE CANABINOIDES PARA O TRATAMENTO DE
SINTOMAS NÃO MOTORES E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM
DOENÇA DE PARKINSON: UM RELATO DE CINCO CASOS**

KAROLINE BACH PAULI

Foz do Iguaçu
2021



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM BIOCÊNCIAS**

**BAIXAS DOSES DE CANABINOIDES PARA O TRATAMENTO DE SINTOMAS
NÃO MOTORES E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM DOENÇA DE
PARKINSON: UM RELATO DE CINCO CASOS**

KAROLINE BACH PAULI

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Francisney Pinto do Nascimento

Foz do Iguaçu
2021

KAROLINE BACH PAULI

BAIXAS DOSES DE CANABINOIDES PARA O TRATAMENTO DE SINTOMAS NÃO MOTORES E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: UM RELATO DE CINCO CASOS

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

BANCA EXAMINADORA



Dr. Francisney Pinto do Nascimento (UNILA)
Orientador



Dra. Francislaine Aparecida dos Reis Lívero (UNIPAR)



Dr. Felipe Bejamini (UFFS)



Dr. Arthur da Silveira Prudente (UC)

Foz do Iguaçu, 09 de dezembro de 2021.

Catálogo elaborado pelo Setor de Tratamento da Informação
Catálogo de Publicação na Fonte. UNILA - BIBLIOTECA LATINO-AMERICANA - PTI

P327b

Pauli, Karoline Bach.

Baixas doses de canabinoides para o tratamento de sintomas não motores e qualidade de vida de pacientes com doença de Parkinson: um relato de cinco casos / Karoline Bach Pauli. - Foz do Iguaçu, 2021.
102 f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, Programa de Pós-Graduação em Biociências.

Orientador: Francisney Pinto do Nascimento.

1. Canabidiol - uso. 2. Tetrahidrocanabidiol. 3. Doença de Parkinson - tratamento. 4. Sintomas não motores. I. Nascimento, Francisney Pinto do, Orient. II. Título.

CDU: 616.8-009.1:633.88

Dedico este trabalho aos portadores da doença de Parkinson e aqueles que lutam pelo direito ao acesso à cannabis medicinal.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Marli e Elton, pelo amor e pelo bem mais valiosos que puderam me proporcionar: a educação. Pela compreensão nos meus momentos de ausência, assim como por todo apoio. Obrigada por serem minha fonte de orgulho e inspiração.

Aos meus irmãos, Handerson e Kauê, cunhada, Quitéria e sobrinha, Alice, pelo acolhimento, companheirismo, incentivo e momentos de descontração.

As minhas primas, Flávia e Nájila, juntamente com minha amiga Gracieli, que fizeram companhia nas noites de insônia, além de servir como suporte nos momentos mais difíceis. Pelas risadas, cervejas e conselhos compartilhados.

Aos amigos do “sinapse”, Beatriz, Gustavo, Karlin, Maria Beatriz e Taynara, pelo apoio incondicional, conversas e cervejas compartilhadas.

Aos pesquisadores, Beatriz, Ingrid, Taynara e Vinicius, pela contribuição com o desenvolvimento deste trabalho.

A minha colega, Ana Carolina, por compartilhar a realização deste estudo, juntamente com as conversas, risadas, palestras e congressos.

Aos colegas do Laboratório de Neurofarmacologia Clínica (LNC), pelo companheirismo, ensinamentos compartilhados, viagens e pelos momentos de descontração.

Aos pacientes e aos membros da Associação Medianeirense de Portadores de Parkinson, pois sem eles não seria possível a realização deste trabalho.

Ao professor Dr. Felipe Beijamini, pela parceria e contribuição com o desenvolvimento do projeto.

Ao Dr. Elton Gomes da Silva, neurologista que nos acompanhou durante todo o projeto.

A Universidade Federal da Integração Latino-Americana, por contribuir com a minha formação científica, proporcionando contato com ótimos profissionais. Pela Bolsa Demanda Social disponibilizada ao longo do mestrado. Pelo apoio financeiro para o desenvolvimento da pesquisa.

Ao meu orientador, Prof^o Dr. Nascimento, pela confiança, apoio, paciência, companheirismo, profissionalismo e mais do que tudo, pela amizade. Obrigada por acreditar em mim.

O meu muito obrigada a todos que de alguma maneira contribuíram para com a minha formação profissional e pessoal.

***“A humanidade sempre teve medo de
mulheres que voam. Sejam elas bruxas,
sejam elas livres.”
Arthur Diego***

PAULI, Karoline Bach. NASCIMENTO, Francisney Pinto. **Baixas doses de canabinoides para o tratamento de sintomas não motores e qualidade de vida de pacientes com doença de Parkinson**: um relato de cinco casos. 102. Dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Biociências – Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2021.

RESUMO

Os sintomas não motores afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes com doença de Parkinson (DP). A farmacoterapia disponível não é totalmente eficaz e gera efeitos que contribuem para a debilitação do paciente. Uma associação farmacológica é necessária, gerando efeitos adversos além de tornar o tratamento mais caro. Estudos com canabinoides demonstram que estes podem melhorar os sintomas não motores da DP, no entanto, usando uma alta concentração de canabinoides. Neste estudo, avaliamos os efeitos de um extrato contendo baixas concentrações de canabinoides sobre os sintomas não motores e a qualidade de vida de cinco pacientes com DP. Foram incluídos 5 pacientes voluntários, com diagnóstico de DP idiopática há pelo menos 5 anos, com idade superior a 40 anos, em tratamento estável com levodopa há pelo menos 30 dias, com estadiamento 3 ou 4 segundo a escala de Hoehn & Yahr. Os pacientes receberam aleatoriamente um extrato oleoso contendo canabinoides, onde dois pacientes receberam o extrato com concentração de 28µg/mL de Canabidiol (CBD) e 250µg/mL de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), e três receberam a concentração de 112µg/mL de CBD e 1000µg/mL de THC via oral por 90 dias. Tanto os pesquisadores quanto os pacientes foram cegados, visando reduzir possíveis interferências nos resultados do estudo. Uma avaliação basal foi realizada antes do início do tratamento, sendo os pacientes reavaliados após 15, 30, 60 e 90 dias do início do estudo. As avaliações foram realizadas por entrevista presencial, onde os sintomas depressivos foram mensurados através do Inventário de Depressão de Beck (BDI-II), sintomas ansiosos por meio da Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A), sintomas cognitivos pela Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA), qualidade do sono através da aplicação do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI), insônia pelo Índice de Gravidade de Insônia (IGI), sonolência diurna por meio da Escala de sonolência de Epworth (ESS), e a qualidade de vida através da Escala de Qualidade de Vida da Doença de Parkinson (PDQ-39). Os dados obtidos por este estudo demonstraram o potencial terapêutico das duas doses de um extrato contendo canabinoides sobre os sintomas não motores da DP. Além disso, demonstramos que baixas concentrações de canabinoides podem promover a melhora dos sintomas como depressão, ansiedade, sono, déficit cognitivo e qualidade de vida dos pacientes com DP. A melhora sobre a qualidade de vida se deu através da melhora dos sintomas depressivos e sobre o sono. Estes resultados confirmam os canabinoides como promissores para o tratamento dos sintomas não motores da DP. Estudos com uma amostra maior devem ser conduzidos, visando validar nossos resultados, principalmente com relação às doses utilizadas.

Palavras-chave: Canabidiol. Tetrahydrocannabinol. Canabinoides. Doença de Parkinson. Sintomas não motores.

PAULI, Karoline Bach. NASCIMENTO, Francisney Pinto. **Cannabinoides en dosis bajas para el tratamiento de síntomas no motores y calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson: informe de cinco casos.** 102. *Disertación de maestría del Programa de Postgrado en Biociencias - Universidad Federal de la Integración Latinoamericana, Foz do Iguaçu, 2021.*

RESUMEN

Los síntomas no motores afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). La farmacoterapia disponible no es totalmente efectiva y genera efectos que contribuyen al debilitamiento del paciente. Es necesaria una asociación farmacológica generando efectos adversos además de encarecer el tratamiento. Sin embargo, los estudios con cannabinoides demuestran que pueden mejorar los síntomas no motores de la EP utilizando una alta concentración de cannabinoides. En este estudio, evaluamos los efectos de un extracto que contiene bajas concentraciones de cannabinoides sobre los síntomas no motores y la calidad de vida en cinco pacientes con EP. Se incluyeron cinco pacientes voluntarios, con diagnóstico de EP idiopática de al menos 5 años, mayores de 40 años, en tratamiento estable con levodopa de al menos 30 días, con estadio 3 o 4 según la escala de Hoehn & Yahr. Los pacientes recibieron aleatoriamente un extracto oleoso que contenía cannabinoides, donde dos pacientes recibieron el extracto con una concentración de 28 µg/mL de Cannabidiol (CBD) y 250 µg/mL de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), y tres recibieron una concentración de 112 µg/mL de CBD y 1000µg/mL de THC por vía oral durante 90 días. Tanto los investigadores como los pacientes fueron cegados para reducir posibles interferencias en los resultados del estudio. Se realizó una evaluación basal antes del inicio del tratamiento, reevaluando a los pacientes 15, 30, 60 y 90 días después del inicio del estudio. Las evaluaciones se realizaron mediante entrevista cara a cara, donde se midieron los síntomas depresivos mediante el Inventario de Depresión de Beck (BDI-II), los síntomas de ansiedad mediante la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), los síntomas cognitivos mediante la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), calidad del sueño utilizando el Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI), insomnio utilizando el Índice de gravedad del insomnio (IGI), somnolencia diurna utilizando la Escala de somnolencia de Epworth (ESS) y calidad de sueño utilizando la Escala de calidad de vida de la enfermedad de Parkinson (PDQ -39). Los datos obtenidos por este estudio demostraron el potencial terapéutico de dos dosis de un extracto que contiene cannabinoides sobre los síntomas no motores de la EP. Además, demostramos que bajas concentraciones de cannabinoides pueden promover la mejora de síntomas como depresión, ansiedad, sueño, déficit cognitivo y calidad de vida en pacientes con EP. La mejora en la calidad de vida se produjo a través de la mejora de los síntomas depresivos y del sueño. Estos resultados confirman que los cannabinoides son prometedores para el tratamiento de los síntomas no motores de la EP. Deberían realizarse estudios con una muestra mayor para validar nuestros resultados, especialmente en lo que respecta a las dosis utilizadas.

Palabras clave: Cannabidiol. Tetrahidrocannabinol. Canabinoides. Enfermedad de Parkinson. Síntomas no Motores.

PAULI, Karoline Bach. NASCIMENTO, Francisney Pinto. **Low-dose cannabinoids for the treatment of non-motor symptoms and quality of life in Parkinson's disease patients**: a report of five cases. 102. Master's thesis of the Graduate Program in Biosciences - Federal University of Latin American Integration, Foz do Iguaçu, 2021.

ABSTRACT

Non-motor symptoms significantly affect the quality of life of patients with Parkinson's disease (PD). The available pharmacotherapy is not fully effective and generates effects that contribute to the debilitation of the patient. A pharmacological association is necessary, generating adverse effects in addition to making the treatment more expensive. Studies with cannabinoids demonstrate that they can improve the non-motor symptoms of PD, however, using a high concentration of cannabinoids. In this study, we evaluated the effects of an extract containing low concentrations of cannabinoids on non-motor symptoms and quality of life in five patients with PD. Five volunteer patients were included, diagnosed with idiopathic PD for at least 5 years, aged over 40 years, in stable treatment with levodopa for at least 30 days, with staging 3 or 4 according to the Hoehn & Yahr scale. Patients randomly received an oily extract containing cannabinoids, where two patients received the extract with a concentration of 28µg/mL of Cannabidiol (CBD) and 250µg/mL of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), and three received a concentration of 112µg/mL of CBD and 1000µg/mL of THC orally for 90 days. Both researchers and patients were blinded, in order to reduce possible interference in the study results. A baseline assessment was performed before the start of treatment, with patients being reassessed 15, 30, 60, and 90 days after the start of the study. Assessments were performed by face-to-face interview, where depressive symptoms were measured using the Beck Depression Inventory (BDI-II), anxiety symptoms using the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A), cognitive symptoms using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), sleep quality using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), insomnia using the Insomnia Severity Index (IGI), daytime sleepiness using the Epworth Sleepiness Scale (ESS), and quality of sleep of life using the Parkinson's Disease Quality of Life Scale (PDQ-39). The data obtained by this study demonstrated the therapeutic potential of two doses of an extract containing cannabinoids on the non-motor symptoms of PD. In addition, we demonstrated that low concentrations of cannabinoids can promote the improvement of symptoms such as depression, anxiety, sleep, cognitive deficit, and quality of life in PD patients. The improvement in quality of life occurred through the improvement of depressive symptoms and sleep. These results confirm cannabinoids as promising for the treatment of non-motor symptoms of PD. Studies with a larger sample should be conducted in order to validate our results, especially with regard to the doses used.

Keywords: Cannabidiol. Tetrahydrocannabinol. Cannabinoides. Parkinson Disease. Non-motor Symptoms.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Síntese e metabolismo da dopamina.....	18
Figura 2 – Neurotransmissão dopaminérgica.....	19
Figura 3 – Estadiamento de Braak.....	22
Figura 4 – Representação das conexões dos circuitos motores dos Núcleos da Base	23
Figura 5 – Mecanismo de ação dos medicamentos antiparkinsonianos.....	29
Figura 6 – Representação do sistema endocanabinoide e do mecanismo pelo qual os endocanabinoides AEA e 2-AG são sintetizados.....	33
Figura 7 – Representação do esquema experimental do estudo.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas e descrição dos pacientes.....	40
Tabela 2 – Evolução dos pacientes quanto à avaliação dos sintomas de depressão.....	47
Tabela 3 – Evolução dos pacientes quanto à avaliação dos sintomas ansiosos.....	48
Tabela 4 – Evolução dos pacientes quanto à avaliação cognitiva.....	49
Tabela 5 – Evolução dos pacientes quanto à avaliação da sonolência diurna excessiva.....	50
Tabela 6 – Evolução dos pacientes quanto à avaliação da gravidade da insônia.....	51
Tabela 7 – Evolução dos pacientes quanto à avaliação da gravidade da insônia.....	52
Tabela 8 – Evolução dos pacientes quanto à avaliação da qualidade de vida.....	53
Tabela 9 – Evolução dos pacientes quanto à avaliação da qualidade de vida – domínio atividades da vida diária	54
Tabela 10 – Evolução dos pacientes quanto à avaliação da qualidade de vida – domínio desconforto corporal.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG	2-Aracdonoilglicerol
ADH	Aldeído desidrogenase
AEA	Anandamida
AMPP	Associação Medianeirense de Portadores de Parkinson
BDI-II	Inventário de Depressão de Beck
CB ₁	Receptor Canabinoide Tipo 1
CB ₂	Receptor Canabinoide Tipo 2
CBD	Canabidiol
COMT	Catecol-O-Metiltransferase
CS	<i>Cannabis sativa</i>
D ₁	Receptor Dopaminérgico Tipo 1
D ₂	Receptor Dopaminérgico Tipo 2
DA	Dopamina
DOPAC	Ácido 3,4- diidroxifenilacético
DP	Doença de Parkinson
ESS	Escala de Sonolência de Epworth
G _i	Proteína G inibitória
GP _e	Globo Pálido Externo
GP _i	Globo Pálido Interno
HAM-A	Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance
HVA	Ácido homovanílicico
IGI	Índice de Gravidade da Insônia
L-DOPA	L-3,4-Diidroxifenilalanina
LNC	Laboratório de Neurofarmacologia Clínica
MAO-A	Monoamina Oxidase A
MAO-B	Monoamina Oxidase B
MoCA	Avaliação Cognitiva de Montreal
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
NMDA	Receptor N-metil D-aspartato
NB	Núcleos da Base
PDQ-39	Questionário da Doença de Parkinson 39

PKA	Proteína quinase A
PSQI	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
REM	Movimento Rápido dos Olhos
SNC	Sistema Nervoso Central
SNpc	Substância Negra pars compacta
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TH	Tirosina Hidroxilase
THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
UFPR	Universidade Federal do Paraná
UNILA	Universidade Federal da Integração Latino Americana
UNIOESTE	Universidade Estadual do Oeste do Paraná
UPDRS	Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson
VTA	Área Tegmental Ventral

Sumário

1. INTRODUÇÃO	16
1.1. REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
1.1.1 Doença de Parkinson	16
1.1.2 Neurotransmissão dopaminérgica	18
1.1.3 Fisiopatologia.....	21
1.1.4 Manifestações clínicas do Parkinson.....	23
1.1.5 Tratamentos convencionais.....	28
1.1.6 <i>Cannabis sativa</i>	31
1.2 JUSTIFICATIVA	35
1.3 HIPÓTESE	36
2. OBJETIVOS	37
2.1 GERAL.....	37
2.2 ESPECÍFICOS	37
3. MATERIAL E MÉTODOS	38
3.1 DESENHO EXPERIMENTAL.....	38
3.2 CENÁRIO DA PESQUISA.....	38
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	38
3.4 COLETA DE DADOS	38
3.4.1 Obtenção e doseamento do extrato contendo canabinoides.....	38
3.4.2 Caracterização dos pacientes.....	39
3.4.3 Processo de randomização	41
3.4.4 Tratamento experimental.....	41
3.4.5 Avaliação clínica	41
3.5 ANÁLISE DE DADOS	45
4. RESULTADOS	46
4.1 AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS.....	46
4.2 AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DE ANSIEDADE	47
4.3 AVALIAÇÃO COGNITIVA	48
4.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA DO SONO.....	49
4.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA.....	52
5. DISCUSSÃO	56
5.1 EFEITOS NA DEPRESSÃO E ANSIEDADE.....	57
5.2 EFEITOS NA COGNIÇÃO	60

5.3 EFEITOS NO SONO.....	61
5.4 EFEITOS NA QUALIDADE DE VIDA.....	64
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
REFERÊNCIAS.....	67
ANEXOS.....	83
ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP	83
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	86
ANEXO 3 – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI-II)	87
ANEXO 4 – ESCALA DE ANSIEDADE DE HAMILTON (HAM-A).....	89
ANEXO 5 – AVALIAÇÃO COGNITIVA DE MONTREAL (MOCA).....	92
ANEXO 6 – ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH (PSQI) 	93
ANEXO 7 – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS)	96
ANEXO 8 – ÍNDICE DE GRAVIDADE DE INSÔNIA (IGI).....	97
ANEXO 9 – ESCALA DE QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA DE PARKISON (PDQ-39).....	98

1. INTRODUÇÃO

1.1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP), descrita inicialmente por James Parkinson em 1817, e por ele denominada “paralisia agitante”, é uma patologia caracterizada como neurodegenerativa progressiva crônica que ocasiona alterações motoras, como a bradicinesia, tremores de repouso, rigidez muscular, alterações da marcha e instabilidade postural. Os distúrbios motores são acompanhados por sintomas autonômicos, cognitivos e psiquiátricos (SANTANGELO et al., 2017; HAYES, 2019; CHOU, 2013).

A prevalência da DP tem aumentado significativamente, acometendo cerca de 7 a cada 1.000 indivíduos na faixa etária de 60 e 69 anos, e de 15 para cada 1.000 indivíduos com idade entre 70 e 7 anos. Estima-se que 36mil novos casos surjam todos os anos, acometendo em sua maioria indivíduos do sexo masculino (BOVOLENTA; FELÍCIO, 2016; TYSNES; STORSTEIN, 2017). A justificativa para um maior acometimento no sexo masculino relaciona-se ao estilo de vida, a exposição a fatores ambientais, e até uma provável ação neuroprotetora dos estrogênios (WOOTEN et al., 2004). Ainda não se sabe a causa da doença, no entanto algumas pesquisas têm demonstrado que se refere a uma doença de causa multifatorial (WIRDEFELDT et al., 2011).

A maioria dos casos de DP é esporádica, ou seja, quando não há fator genético envolvido, correspondendo à forma idiopática da DP (BEKRIS et al., 2010). Porém, uma parcela correspondente a 5 a 10% dos casos equivalentes à forma familiar da DP, verifica-se o envolvimento genético direto. Este processo genético está sendo largamente estudado, o que demonstra tamanha complexidade (NOYCE et al., 2012). Foram identificados 18 *loci* gênicos que podem estar associados à DP. Destes, 6 mutações nos genes ATP13A2, SNCA, PRKN, PINK1, LRRK2 e DJ1, além de 2 polimorfismos identificados nos genes ligados à transmissão genética de forma hereditária da DP (LRRK2 e SNCA) (LESAGE; BRICE, 2009; BEKRIS et al., 2010). Na década de 1980 foi evidenciado o envolvimento de fatores ambientais, através do efeito gerado pela toxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), um composto contaminante da heroína que promovia parkinsonismo de forma sub

aguda e severa em dependentes químicos (KURNICK; THOR, 2015). A exposição a metais pesados, agroquímicos e outros compostos contaminantes são considerados como fatores ambientais consideráveis para provocar a DP (DORSEY; ELBAZ, 2018; RIEDER, 2020). Observa-se uma maior ocorrência de casos de DP em trabalhadores e populações que residem em locais com elevada exposição a compostos agrícolas (CABREIRA; MASSANO, 2019; BALESTRINO; SCHAPIRA, 2019). A exposição a estes compostos promove o estresse oxidativo e a interrupção da cadeia respiratória mitocondrial, um elemento considerável para a neurodegeneração da DP (LIU et al., 2017; KANG; FANG, 2018).

A sintomatologia clássica da DP é decorrente da neuroinflamação crônica e da redução substancial de neurônios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra no mesencéfalo, da mesma forma que a alteração da via de sinalização dopaminérgica nigroestriatal (FEARNLEY; LEES, 1991; DOS SANTOS STEIDL; ZIEGLER; FERREIRA, 2016; DAWSON; KO; DAWSON, 2010; GAO et al., 2017). A ocorrência da DP é consequência da degeneração de neurônios dopaminérgicos, que possuem seus corpos celulares na parte compacta da substância negra e seus axônios nos núcleos da base (MOURA, 2013). Esta degeneração é associada à presença de corpos de Lewy, agregados citoplasmáticos da fosfoproteína alfa-sinucleína (KANG; FANG, 2018). O surgimento dos primeiros sintomas motores ocorre quando a perda dos neurônios dopaminérgicos atinge cerca de 60% (PINHEIRO; BARBOSA, 2018).

Os sintomas não-motores também são progressivos e podem surgir anos antes do diagnóstico clínico de DP, levando a dificuldades de longo prazo e comprometimento da qualidade de vida. As principais manifestações não-motoras incluem distúrbios do humor e do sono, disfunção cognitiva, depressão, ansiedade e dor (RANA et al., 2015).

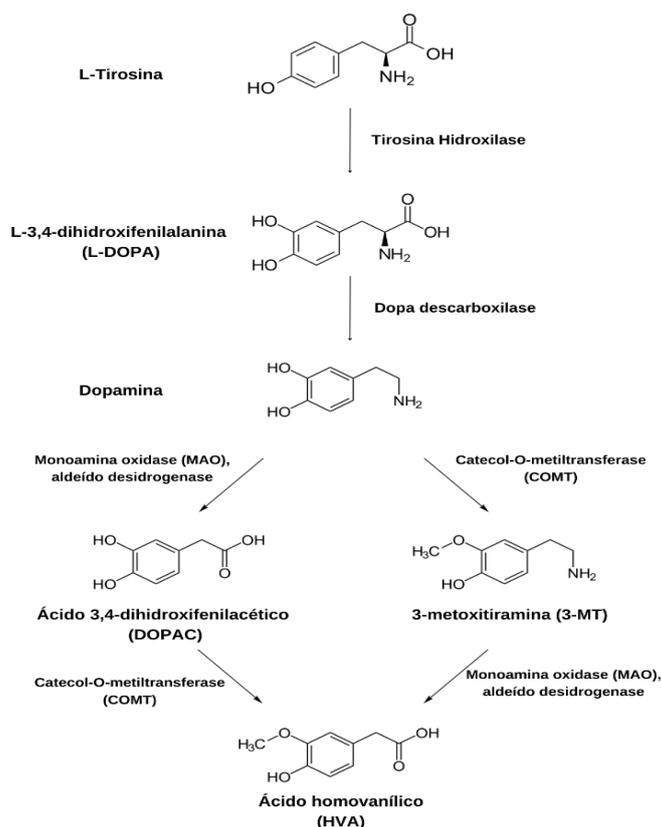
O diagnóstico da doença é realizado clinicamente através da constatação do início e desenvolvimento de sinais e sintomas da síndrome parkinsoniana, que é constituída por bradicinesia relacionada a pelo menos um sintoma motor adicional como rigidez, tremor de repouso e/ou instabilidade postural. Ainda não existe um instrumento de classificação clínica consagrado como padrão ouro para o diagnóstico. O Ministério da Saúde recomenda a utilização de uma lista de critérios elaborada pelo Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido, que sugere a presença de ao menos

dois critérios necessários, a presença de pelo menos um critério de suporte diagnóstico e a absoluta ausência de qualquer critério de exclusão absoluta (HUSSL; SEPPI; POEWE, 2013; BRASIL, 2010).

1.1.2 Neurotransmissão dopaminérgica

A dopamina (DA), é um neurotransmissor do grupo das monoaminas, como a histamina, noradrenalina, serotonina e a adrenalina. São classificados como neurotransmissores catecolaminérgicos da DA, a adrenalina e a noradrenalina, em virtude da estrutura química comum formada por um núcleo catecol (di-hidróxi-ortobenzeno) ligado por uma ponte etil (C_2H_4) a um grupo amina (NH_2) (Figura 1) (DI GIOVANNI et al., 2016).

Figura 1: Síntese e metabolismo da dopamina.



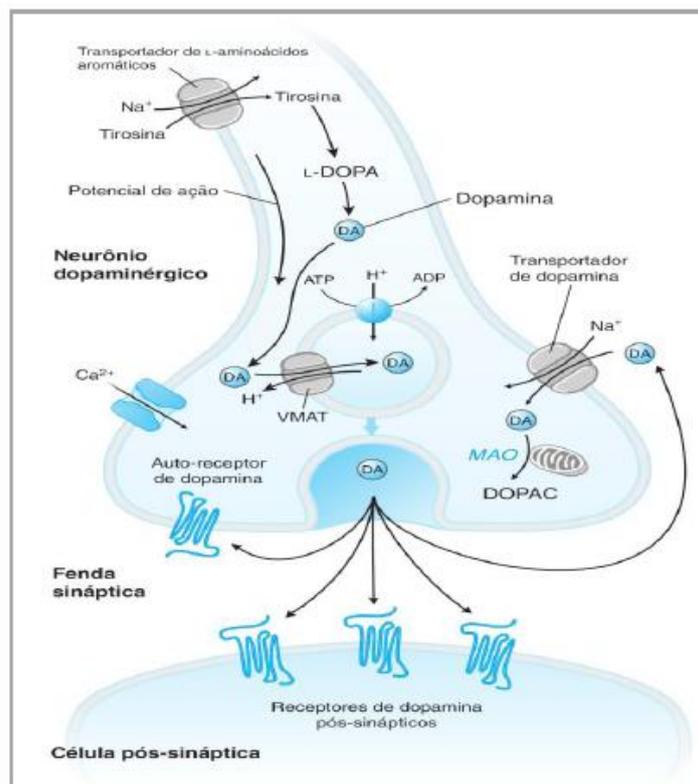
Fonte: Adaptado de BEAUCHAINE et al., 2009.

A DA é produzida na mesma via utilizada para a síntese de neurônios catecolaminérgicos, que são derivados do aminoácido tirosina, onde grande parte é obtida por meio da dieta ou pela sintetização da fenilalanina pelo fígado, gerando uma baixa quantidade (STANDAERT; GALANTER, 2009). Na

primeira etapa de síntese, por meio da ação da enzima tirosina hidroxilase, a tirosina é convertida a L-dopa (L-3,4-diidroxifenilalanina). Em continuidade, a L-dopa passa pela descarboxilação catalisada através da enzima dopa descarboxilase (ou L-aminoácido aromático descarboxilase) formando a dopamina (ARREOLA et al., 2016). Depois de passar pela síntese, a DA concentra-se no citosol e por intermédio do transportador VMAT2 é armazenada em vesículas dopaminérgicas. Por meio de um transportador específico (DAT), a recaptação da DA é realizada na membrana do neurônio pré-sináptico (ARREOLA et al., 2016).

Através da ação de enzimas, como monoaminas oxidase (MAO-A e MAO-B) e catecol-O-metiltransferase (COMT) ocorre a degradação da DA. A MAO-A e B atuam sobre a DA sintetizando 3,4 ácidos diidroxifenil acético (DOPAC) em uma reação catalisada pela enzima aldeído desidrogenase. Através da ação da COMT, pode haver a conversão do DOPAC em ácido homovanílico (HVA). Em reação inicializada pela COMT, ocorre a produção de 3-metoxitiramina, esta é empregada pela enzima aldeído desidrogenase para a produção de HVA (DI GIOVANNI et al., 2016; HERRERA et al., 2017) (Figura 2).

Figura 2: Neurotransmissão dopaminérgica



FONTE: GOULAN et al., 2009.

Os receptores dopaminérgicos são metabotrópicos, isto é, são pertencentes a família de receptores transmembrana acoplados à proteína G tendo como objetivo ativar ou suprimir uma via de sinalização intracelular. Conforme sua função de formação ou inibição do AMPc (adenosina 3',5'-monofosfato cíclico), os receptores são divididos em 2 classes e 6 subtipos: *D1-like*, incluindo os subtipos D1 e D5; e *D2-like*, incluindo os subtipos D2L, D2S, D3 e D4 (EMILIEN et al., 1999). Os receptores D1 são excitatórios, uma vez que se ligam à proteína $G\alpha_s/olf$, promovem a estimulação da formação de AMPc, ativando a proteína quinase A (PKA). Já os receptores tipo D2, inibitórios, ligam-se a proteína $G\alpha_i/o$ e promovem a inibição da formação de um segundo mensageiro de sinalização intracelular e inibe PKA (BEUALIEU et al., 2015; ARREOLA et al., 2016).

Os receptores D1 e D2 são fortemente expressos no estriado dorsal, tubérculo olfatório e estriado ventral (núcleo *accumbens*). Os receptores D3 encontram-se no núcleo *accumbens*, hipotálamo e tubérculo olfatório, enquanto os receptores D4 encontram-se no diencéfalo, córtex frontal e tronco encefálico. Já os receptores D5 são expressos em baixa concentração no hipotálamo, hipocampo e tubérculo olfatório (TRITSCH; SABATINI, 2012).

O sistema dopaminérgico forma quatro vias no encéfalo, sendo elas tuberoinfundibular, mesolímbica, mesocortical e nigroestriatal. Em princípio, o sistema dopaminérgico no sistema nervoso central (SNC) atua modulando diversos processos neuronais como a cognição, sistemas de recompensa, controle motor, percepção da dor, comportamento sexual e humor (BAIK, 2013; BRICHTA; GREENGARD, 2014).

Os corpos celulares dos neurônios dopaminérgicos derivam-se de duas localidades, a área tegmental ventral (VTA) e substância negra no mesencéfalo (DI GIOVANNI et al., 2016). Da VTA, derivam fibras que se projetam ao estriado ventral, sistema límbico e córtex pré-frontal dando origem às vias mesolímbica e mesocortical (HUANG, 2016). A via nigroestriatal origina-se na substância negra e projeta-se ao estriado dorsal (BRICHTA; GREENGARD, 2014). Essa via é responsável pela regulação e controle da motricidade voluntária como parte dos circuitos dos núcleos da base (CALABRESI et al., 2014; HUANG, 2016). A DA quando liberada na via nigroestriatal, modula o funcionamento trato corticoespinhal, via responsável

pela conexão das áreas motoras do córtex e os neurônios motores da medula, responsáveis pela ativação ou supressão do movimento (DI GIOVANNI et al., 2016).

Na DP, a redução da DA induz prejuízo para a via de sinalização cortico-basal-talâmica mediada pelos núcleos da base, promovendo danos para o controle da atividade motora voluntária (THOMAS; BEAL, 2011; GALATI et al., 2015). À medida que a DP vai evoluindo, pode haver o acometimento de outras vias dopaminérgicas, desencadeando o comprometimento das vias de sinalização mesocortical e mesolímbica (CICCHETTI et al., 2009; FERRER et al., 2011).

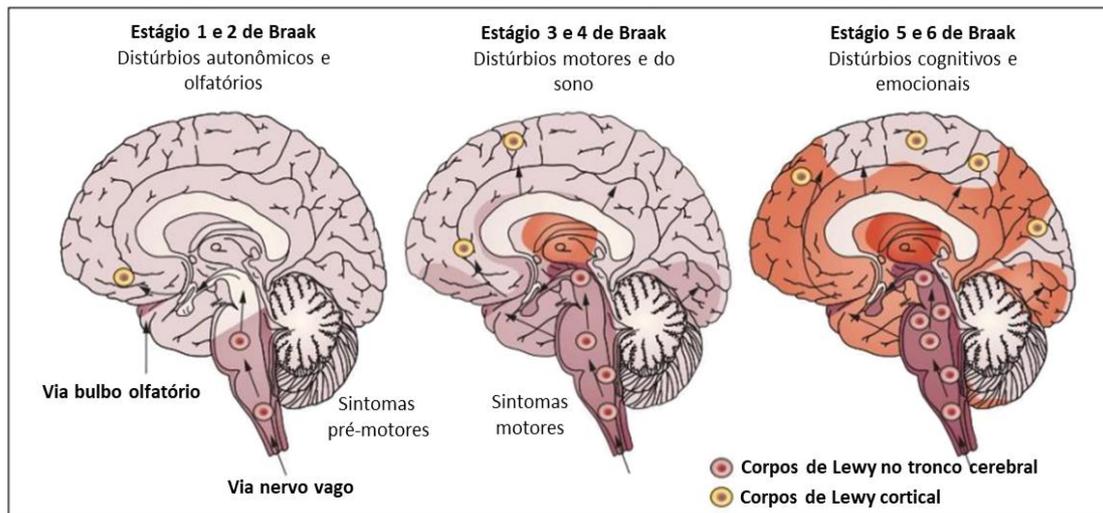
1.1.3 Fisiopatologia

O processo fisiopatológico da DP é caracterizado pela deficiência da enzima tirosina hidroxilase (TH) e pela presença de inclusões citoplasmáticas nucleares, conhecidas como corpúsculos de Lewy, formados especialmente pela proteína neural-sinucleína (DAUER; PRZEDBORSKI, 2003). Em consequência dá-se a perda neuronal relacionada à redução dos transportadores de DA na camada ventrolateral da substância negra, progredindo para as camadas medial, ventral e dorsal, onde os agregados proteicos se agregam nos neurônios, nos quais, ao atingirem um determinado limiar, causam neurotoxicidade e tem morte neuronal com consequência (KOO; LEE; IM, 2008; WEINTRAUB; COMELLA; HORN, 2008). Assim, a degeneração progressiva da via nigroestriatal é o fator predominante para as manifestações clínicas da DP, como a rigidez muscular, o tremor de repouso, a bradicinesia e a instabilidade postural (FERNANDEZ, 2012; GUERRERO et al., 2013).

A progressão dos sintomas pré-motores e motores da doença é explicada pela teoria de Braak e colaboradores (2003). Segundo a teoria, antes de ocorrer o acometimento degenerativo do SNC e o surgimento dos sintomas motores, há o comprometimento do bulbo olfatório e núcleos anteriores, caracterizando assim as fases 1 e 2 da doença, fase essa caracterizada como pré sintomática onde há a presença dos sintomas não motores. Com o avanço da lesão para o SNC e para outros núcleos no telencéfalo basal, caracterizando a fase 3 e 4, fase sintomática, onde as manifestações motoras tornam-se perceptíveis. As fases 5 e 6 são caracterizadas como as mais avançadas, onde

observa-se os corpos de inclusão no córtex cerebral, gerando assim prejuízo cognitivo e sintomas psiquiátricos. Essas fases estão representadas na figura 3.

Figura 3. Estadiamento de Braak



Fonte: Adaptado de CARDOSO, 2016

A fisiopatologia da DP idiopática é caracterizada pela degeneração progressiva da substância negra, constituinte dos Núcleos da Base (NB), localizados em regiões subcorticais. Os NB são caracterizados como um conjunto de neurônios constituídos pelo estriado, globo pálido, núcleo subtalâmico e componente pigmentado da substância negra – *pars-compacta* (SNpc) que atuam nos circuitos motores divididos em duas vias corticais: via direta e indireta. Os neurônios do estriado que dão origem à via direta expressam fundamentalmente receptores D1 excitatórios, enquanto os neurônios que formam a via indireta expressam primariamente neurônios D2, inibitórios.

A via direta transmite informação do estriado ao globo pálido interno e substância negra que resulta na menor inibição do tálamo que aumenta a atividade tálamo-cortical, facilitando o movimento. A via indireta leva a informação do estriado ao globo pálido externo, seguido para o núcleo subtalâmico e então para o globo pálido interno, inibindo ainda mais o tálamo, conseqüentemente o movimento. Ou seja, a diminuição na produção de dopamina, resulta na hipoativação da via direta, resultando no desequilíbrio destas duas vias, promovendo o aumento da ativação do núcleo inibitório dos NB e como conseqüência, o desligamento do tálamo. Esse efeito resulta na

(JANKOVIC, 2008). A bradicinesia é caracterizada pela lentidão na performance dos movimentos (BERARDELLI et al., 2001). A bradicinesia também é associada ao estado emocional do paciente, como ansiedade, medo e alerta (JANKOVIC, 2008). Um dos grandes problemas manifestados clinicamente na DP é a instabilidade postural pois está relacionada às quedas. É incapacitante e compromete a habilidade do paciente em manter o equilíbrio durante a realização de atividades habituais, como caminhar e virar-se (CABREIRA; MASSANO, 2019; CHOU, 2013).

O conjunto de distúrbios motores contribui com a manifestação de sintomas secundários, ou seja, aqueles que prejudicam a qualidade de vida dos pacientes (HERLOFSON; LARSEN, 2003). Cerca de 90% dos pacientes com DP desenvolvem algum tipo de complicação não motora, incluindo a depressão, distúrbio do sono movimento rápido dos olhos (REM), fadiga, ansiedade e dor (CABREIRA; MASSANO, 2019; CHAHINE, 2020; CHOU, 2013).

1.1.4.1 Distúrbios do sono

Estima-se que 96% dos pacientes com DP apresentam distúrbios do sono, sendo essa uma queixa frequente, interferindo na qualidade de vida do paciente (MENZA et al., 2010; SELVARAJ, 2016). A insônia pode colaborar com o desenvolvimento ou progressão dos sintomas ansiosos em pacientes com DP). Há a possibilidade destas alterações serem um efeito primário da DP na regulação do sono em conjunto com a modulação da DA sobre os estados de sono e vigília. Após privação aguda de sono REM (do inglês: *Rapid Eye Movement* significa "Movimento Rápido dos Olhos"), fica evidente o envolvimento dopaminérgico, que resulta em hipersensibilidade dos receptores D2. Observa-se maior sonolência em pacientes com DP devido a uma grande perda de células dopaminérgicas na substância negra pars compacta (SNpc) (LIMA; ANDERSEN, et al., 2012).

As alterações no sono são caracterizadas como as mais impactantes dentro dos sintomas não motores da DP, tendo em vista que prejudicam a vida do portador, colaborando com o déficit cognitivo (LIMA, 2013). Além do mais, estudos têm sugerido uma possível retroalimentação entre os distúrbios de sono e os prejuízos motores da DP (LIMA; ANDERSEN, et al., 2012). Essas mudanças do sono na DP, colaboram para com a morbidades,

redução da qualidade de vida, além de estimular o processo degenerativo, contribuindo para o surgimento de sintomas autonômicos, motores, cognitivos e psiquiátricos (BRUGUEROLLE; SIMON, 2002; VIDENOVIC; LAZAR, et al., 2014). Estas complicações circadianas podem influenciar no tratamento da DP, já que o horário de tomada da medicação é importante e que este pode interferir na relação sono e função circadiana (VIDENOVIC; LAZAR et al., 2014).

Estes distúrbios do sono podem ser causados por uma série de fatores, incluindo degeneração dos centros regulatórios do sono no tronco cerebral e das vias tálamo-corticais, efeitos de drogas ou devido a sintomas de DP que afetam o sono normal, como o comprometimento motor, os transtornos depressivos, ansiedade e a incontinência urinária (KUMMER; TEIXEIRA, 2009). Os distúrbios mais comuns são insônia, sonolência diurna excessiva, síndrome das pernas inquietas, distúrbios do sono REM (SHEN; LIU, 2018).

Com relação ao sono e à vigília, tem-se reconhecido a participação de neurônios dopaminérgicos da SNpc e da VTA. Por meio de um estudo constatou-se que a privação aguda do sono REM provoca mudanças na liberação da DA no sistema nigroestriatal e na atividade neuronal, além de modificar os níveis extracelulares de DA em regiões terminais de VTA ao decorrer do ciclo vigília (PROENÇA et al., 2014; LENA et al., 2005). Estudos pré-clínicos e clínicos indicam um caráter dual da DA, associando-se a vigília com a regulação do sono, dando um destaque para o sono REM (LIMA et al., 2007b; LIMA et al., 2007a; LIMA et al., 2008b; LIMA et al., 2008a; SANTOS et al., 2008; LIMA et al., 2009). Esta relação é permeada através da ativação neuronal da SNpc (LIMA et al., 2008a), tendo os receptores D2 como componente chave (PROENÇA et al., 2014). Fundamentados por estes estudos, supõem-se que o sistema dopaminérgico nigroestriatal tem papel fundamental para a regulação do sono, em especial na condição de neurodegeneração como acontece da DP (LIMA et al., 2009) e, modificações ocorridas neste componente desencadeiam efeitos imediatos sobre as alterações do sono e cognitivas (PROENÇA et al., 2014).

Há relatos de que os agonistas dopaminérgicos, como o pramipexol, medicação utilizada para o tratamento dos sintomas motores da DP, possa contribuir para o desenvolvimento do excesso de sonolência diurna (WALLACE et al., 2020). Estudos demonstraram que pacientes com DP apresentam uma diminuição na amplitude de secreção da melatonina, sendo

esse efeito mais pronunciado em indivíduos com sonolência diurna excessiva (BREEN et al., 2014; VIDENOVIC et al., 2014), sabe-se que a melatonina apresenta um papel antioxidante e de inibição da agregação de α -sinucleína (BOEVE et al., 2013). A α -sinucleína é uma proteína que quando expressa de forma abundante torna-se responsável pelo surgimento de doenças neurodegenerativas (α -sinucleinopatias) que apresentam agregados intracelulares dessa proteína em neurônios e células gliais. Na DP a α -sinucleína acumula-se na forma de corpos de Lewy (BOEVE et al., 2013; ZANIGNI et al., 2011).

1.1.4.2 Distúrbios do humor

A depressão é muito comum na DP acometendo cerca de 75% dos pacientes (ZESIEWICZ et al., 1999; VEAZEY et al., 2005). A DP em conjunto com a depressão provoca mais rapidamente um declínio cognitivo e motor (STARKSTEIN et al., 1992), além de uma piora na qualidade de vida e alta mortalidade quando comparados com pacientes com DP não deprimidos (DOBKIN; ALLEN; MENZA, 2007; HUGHES et al., 2004).

A degeneração neurológica da DA, característica da DP, acontece nos corpos de Lewy, na SNpc, são lesões caracterizadas como neuropatológicas. Contudo, sabemos que na DP também ocorre perda discreta de neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos. A atuação conjunta destes sistemas neuronais relaciona-se com a regulação dos sistemas de humor e de recompensa, bem como distúrbios de humor em pacientes com DP e na população de modo geral (AARSLAND et al., 2015).

Um modelo utilizado para o desenvolvimento da depressão, sugere que a degeneração de neurônios dopaminérgicos mesocorticais e mesolímbicos causem alteração orbitofrontal, promovendo perturbação de neurônios serotoninérgicos na rafe dorsal e levando a disfunção de gânglios basais orbitofrontais relacionados à depressão - circuitos talâmicos (MAYBERG et al., 1995). Essas descobertas são consolidadas com estudos de neuroimagem estrutural que associam a depressão na DP com perda de substância branca em circuitos córtico-límbicos (KOSTIC et al., 2010; MATSUI et al., 2006). Um estudo de neuroimagem funcional investigou a depressão na DP e demonstrou que as

disfunções neuronais noradrenérgicas e dopaminérgicas estão relacionadas com uma denervação cortical colinérgica ressaltada na causa da demência (VRIEND et al., 2013; BONHNEN et al., 2007) em relação à evidência limitada esclarecendo o papel para a disfunção serotoninérgica (HUOT et al., 2013; POLITIS et al., 2010).

Os transtornos de ansiedade na DP afetam cerca de 45% dos pacientes, sendo a ansiedade considerada um comórbido da depressão (LEENTJENS et al., 2008). Estes pacientes que apresentam DP com depressão e ansiedade como comorbidades, apresentam sintomatologias mais graves da DP, além de apresentarem uma péssima resposta ao tratamento da depressão e um maior comprometimento funcional (DISSANAYAKA et al., 2011). Ainda que a prevalência de depressão e ansiedade na DP sejam elevadas, percebe-se uma carência de estudos para tratamentos farmacológicos e não farmacológicos das mesmas (TROEUNG; EGAN; GASSON, 2013).

1.1.4.3 Cognição

A prevalência para os déficits cognitivos na DP é de 19 a 36% (SVENNINGSSON et al., 2012), mostrando-se com maior frequência em indivíduos que se encontram em estágio avançado da DP (EVANS et al., 2011). É comum que pacientes mais idosos e que foram acometidos pela doença há muito tempo, sejam acometidos pela demência (EVANS et al., 2011; GRATWICKE et al., 2015). São considerados fatores de risco para o desenvolvimento de demência a progressão da doença, idade avançada, anosmia (diminuição ou perda absoluta do olfato) e o subtipo não-tremor dominante (SHOJI et al., 2014).

Pesquisas envolvendo a neuroimagem funcional comparam as deficiências executivas e a hipoativação da via fronto-estriatal. Pessoas com DP e demência e DP exibem degeneração dopaminérgica da via mesocortical, destacando as projeções para a ínsula via receptores D2. Além do mais, as estruturas do lobo temporal medial que estão envolvidas no armazenamento e recuperação da memória, sofrem hipoativação, atrofia e hipometabolismo, (GRATWICKE et al., 2015). A demência por corpos de Lewy é uma manifestação clínica semelhante à DP. Na demência ocorre uma associação sintomática entre parkinsonismo, disfunção autonômica, alucinações visuais e demência.

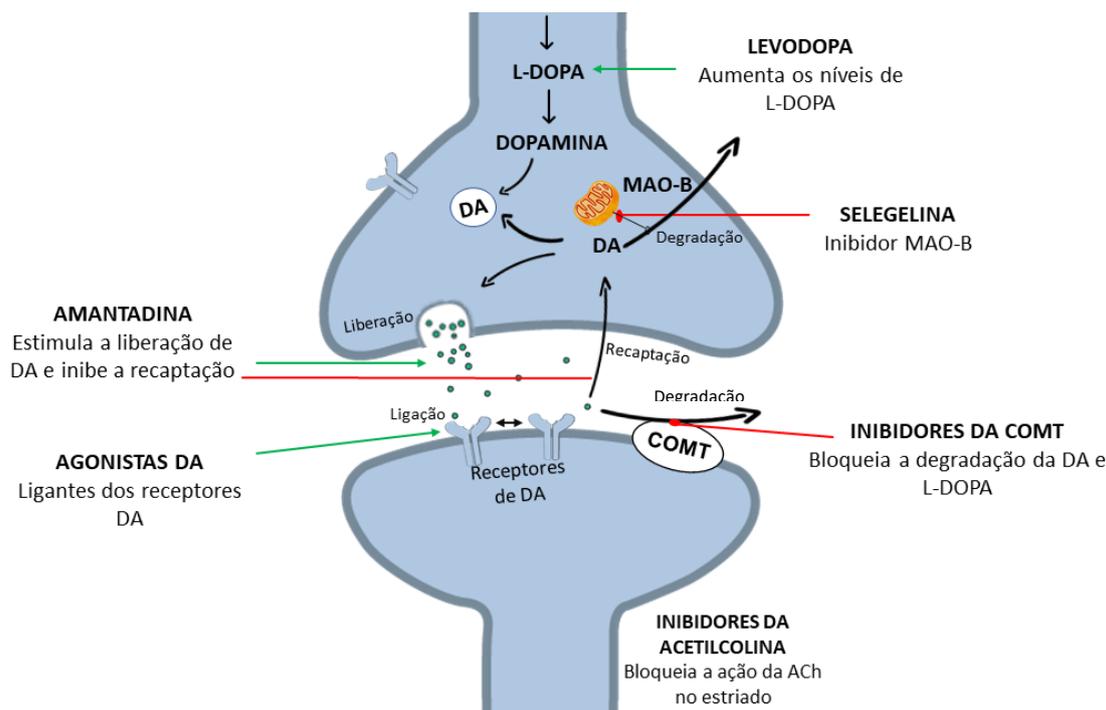
Contudo, podemos observar a manifestação da demência no estágio inicial da doença e de forma prévia as manifestações motoras (SVENNINGSSON et al., 2012).

Verifica-se uma relação entre o tempo de evolução da DP e a performance dos pacientes nos testes de avaliação da memória, percepção e resolução de problemas (ROCHA, 2004). Estudos demonstram que além de ocorrer uma piora gradual conforme a progressão da doença, a disfunção cognitiva pode levar à demência em 80% dos casos (BURN, 2010; JOHANSEN et al., 2010), que é a alteração cognitiva mais grave associada à DP, comprometendo assim a qualidade de vida dos pacientes (LAWSON et al., 2014; FORSAA et al., 2010; MELO et al., 2007; DE LAU et al., 2006).

1.1.5 Tratamentos convencionais

O tratamento farmacológico disponível para a DP busca restaurar a atividade dopaminérgica no SNC. Isso pode ser realizado por meio da administração de precursores da síntese de DA (L-DOPA ou levodopa), agonistas dos receptores dopaminérgicos (pramipexol), inibidores das enzimas COMT (entacapona) e MAO-B (selegilina), que atuam impedindo a metabolização da DA, e de substâncias que promovem o aumento da liberação de DA e/ou inibem sua recaptção, como é o caso da amantadina (GIROUX, 2007; CONNOLLY; LANG, 2014) (Figura 6).

Figura 5. Mecanismo de ação dos medicamentos antiparkinsonianos



Fonte: Adaptado de SHAHNAWAZ KHAN et al., 2012.

Quando administrada, a levodopa em sua maioria é descarboxilada por enzimas localizadas na mucosa intestinal e por locais periféricos, chegando apenas 1% da substância na forma inalterada no SNC (DURSO et al., 2000). Por essa razão, normalmente o tratamento farmacológico utilizado para o tratamento da DP é associado ao uso da levodopa e de outros fármacos. A carbidopa atua inibindo a degradação periférica da L-dopa realizada pela enzima dopa descarboxilase (Figura 6). O uso combinado permite reduzir a dose de levodopa necessária para alcançar a concentração terapêutica adequada (RODRIGUES; CAMPOS, 2006). O uso da levodopa combinado com inibidores periféricos da dopa descarboxilase, é considerada a terapia mais efetiva. Grande parte dos pacientes apresenta uma resposta positiva nos primeiros anos da doença. Os sintomas axiais costumam se agravar com a progressão da doença por serem menos responsivos à terapia com levodopa (NYHOLM et al., 2012).

Os agonistas dopaminérgicos são drogas menos eficazes que a levodopa, porém apresentam menor risco de provocarem discinesias. De maneira mais frequente que a levodopa, os agonistas dopaminérgicos podem provocar efeitos adversos como alterações psiquiátricas e sonolência diurna

(RODRIGUEZ-OROZ; MARIN; DE FABREGUES, 2011). A selegilina e a rasagilina (inibidores da enzima monoamina oxidase do tipo B) são bem tolerados e podem ser administrados uma vez ao dia, porém, possuem efeito sintomático inferior ao da levodopa e dos agonistas dopaminérgicos. Contudo, quando administrados no início dos primeiros estágios da doença, podem retardar a progressão da mesma (HERRERO; PAGONABARRAGA; LINAZASORO, 2011).

A amantadina é uma droga bem tolerada, que pode ser utilizada nos estágios iniciais da DP (LUQUIN-PIUDO; SANZ, 2011). O mecanismo no qual a amantadina evidencia a atividade dopaminérgica se dá principalmente pelo bloqueio da recaptção da DA na fenda sináptica e pela atividade anticolinérgica (OLANOW et al., 2009). Estudos têm demonstrado que a amantadina atua como antagonista do receptor N-Metil-D-aspartato (NMDA), um tipo de receptor para o ácido glutâmico. Desta forma, a amantadina poderia atuar promovendo a redução da hiperatividade de projeção glutamatérgica do núcleo subtalâmico no segmento interno do globo pálido, o que é crucial na fisiopatologia da DP.

Vale ressaltar que importantes efeitos têm sido observados a longo prazo após a administração de levodopa, como o aparecimento de discinesias e flutuações motoras. O surgimento das discinesias acaba sendo mais debilitante do que a DP em si, o que contribui para o abandono do tratamento com levodopa (RASCOL et al., 2000; GIROUX, 2007). As flutuações motoras costumam manifestar-se próximo ao efeito final da dose. Com o avanço do tratamento, as flutuações podem ocorrer de forma imprevisível, ocasionando os estados “liga e desliga”, também chamados de período *on/off* (GIROUX, 2007). Estas flutuações consistem numa perda súbita de eficácia da levodopa com início abrupto de acinesia que caracteriza o período *off*, podendo durar minutos ou horas (FAHN, 1974; FACKRELL et al., 2018). Geralmente a melhora do período *off* ocorre com a administração de nova dose de levodopa (FACKRELL et al., 2018; VARANESE et al., 2011). Caracteriza-se como período *on* o retorno de forma súbita da eficácia da levodopa, podendo ainda vir acompanhado de hipercinesia (FAHN, 1974). Além disso, as terapias farmacológicas compostas por benzodiazepínicos, auxiliam pacientes com dificuldade de dormir ou atingir o sono REM, respiração com pressão positiva contínua para pacientes com apneia obstrutiva do sono. Os antidepressivos com

efeitos sedativos podem auxiliar pacientes com depressão e ansiedade comórbidas no caso de insônia e, nos casos de nictúria, baixas doses de amitriptilina podem ser utilizadas (KUMMER; TEIXEIRA 2009).

Percebe-se que várias classes de drogas, como antidepressivos, ansiolíticos, analgésicos, anti-inflamatórios, antipsicóticos e antiparkinsonianos, estão inclusos no tratamento do paciente do DP, configurando uma polimedicação. Esses fármacos associados podem induzir uma redução da eficácia, o aumento da probabilidade de interações medicamentosas e efeitos adversos, além do custo do tratamento (FRANK et al., 2007).

1.1.6 *Cannabis sativa*

A *Cannabis sativa* (CS), uma planta originária da Ásia, conhecida e utilizada por diversas civilizações há milênios teve apenas nos anos 60 a identificação de seu principal constituinte ativo o delta-9- tetraidrocanabinol (THC) (GAONI; MECHOULAM, 1971). Mechoulam e Gaoni isolaram, identificaram a estrutura química e sintetizaram a molécula do THC. Mais tarde, foram identificados os dois principais canabinoides endógenos, a anandamida (AEA) e o 2-AG (2-araquidonoilglicerol) (GAON; MECHOULAM, 1971; MECHOULAM et al., 1995). Estes são liberados apenas sob demanda, em resposta à atividade sináptica excitatória, e são sintetizados em resposta ao aumento do cálcio intracelular. Sua ação se dá através da liberação de neurotransmissores pela via final em terminais GABAérgicos, e em menor extensão glutamatérgicos (BRUCKI et al., 2015).

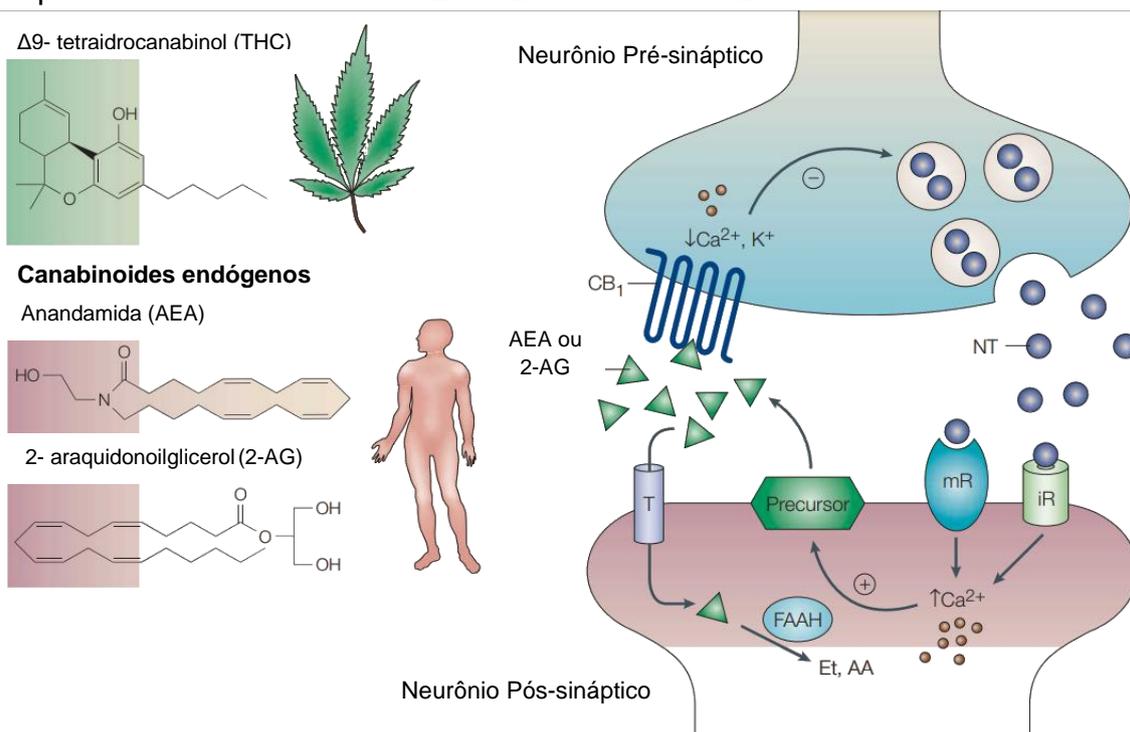
Os receptores canabinoides são divididos entre CB1 e CB2. O receptor CB1 é encontrado em abundância no SNC, em áreas como o córtex cerebral, hipocampo, gânglios da base, cerebelo e hipotálamo, o que reflete a importância desse receptor no controle motor, no processamento de memória e na modulação da dor (PERTWEE, 1997). Dessa forma, receptores CB1 desempenham um papel importante na neuroproteção e que o aumento do tônus endocanabinoide pode ser considerada uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento de doenças neurodegenerativas (BEDSE et al., 2014). Os receptores CB1 também estão amplamente distribuídos intracelularmente, como no lisossoma e endossoma. células da glia, como os astrócitos e micróglia

também expressam estes receptores, sendo assim, também produzem endocanabinoides (WALTER et al., 2002; Walter et al., 2003).

O receptor CB2 encontra-se distribuído no sistema imune, sendo responsável pela modulação da liberação de citocinas inflamatórias, além disso, também se encontra em menor densidade no SNC (GROTENHERMEN, 2003; KOPPEL et al., 2014). No sistema imunológico, as linhagens de linfócitos que expressam CB2 são linfoide, mieloide e monocítica, os quais incluem células B e T, monócitos e macrófagos, células dendríticas, células de morte natural e neutrófilos (PATIL et al., 2015; ASHTON, 2011). Já no SNC, o CB2 ocorre em áreas específicas como a micróglia e na região pós-sináptica (MATOS et al., 2017; SCHUBART et al., 2014). Ambos (CB1 e CB2) são receptores ancorados em membranas e acoplados a proteínas inibitórias Gi e G0. Do ponto de vista intracelular, a ativação destes receptores inibem a formação de cAMP e a via da proteína quinase A, além de modular os níveis intracelulares de Ca²⁺ e K⁺ (ZOU; KUMAR, 2018).

Os endocanabinoides possuem uma característica que os distingue dos outros transmissores, pois eles são produzidos em células pós-sinápticas, liberados na fenda sináptica e atuam principalmente em receptores pré-sinápticos, realizando uma neurotransmissão retrógrada. Desta forma, a produção de endocanabinoides que ocorrer sob demanda é capaz de tanto excitar como inibir células pré-sinápticas, modulando assim a produção e liberação destas células (Figura 8) (DI MARZO et al., 1994; PAMPLONA; TAKAHASHI, 2012; PIOMELLI, 2003; SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

Figura 6. Representação do Sistema endocanabinoide e do mecanismo pelo qual os endocanabinoides AEA e 2-AG são sintetizados.



Fonte: Adaptado de GUZMAN, 2003.

A CS tem sido utilizada para alívio da dor e espasticidade na esclerose múltipla, no tratamento de epilepsia refratária, glaucoma, antiemético, adjuvante no tratamento antitumoral, entre outros (FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2013). Além disso, já existem no mercado alguns medicamentos à base de CS para essas finalidades, como o Sativex® e Cesamet®.

1.1.6.1 Efeitos clínicos e não-clínicos da Cannabis sativa

Os efeitos ansiolíticos e antidepressivos dos canabinoides podem ser explicados pela modulação sobre os receptores de serotonina 5-HT_{1A}. Esse efeito é exercido especialmente pelo CBD (PORRAS et al., 2013). A ativação desses receptores e sua modulação podem alcançar tais propriedades. Um experimento de nado forçado em animais demonstrou que o CBD, assim como o antidepressivo imipramina, reduz o tempo de imobilidade dos animais. Esses efeitos foram bloqueados ao se administrar antagonistas 5-HT_{1A} (ZANELATI et al., 2010). Estudos têm demonstrado este potencial terapêutico dos canabinoides sobre a depressão e ansiedade (HALLAK et al., 2010; ZUARDI et al., 1993; CRIPPA et al., 2004; CRIPPA et al., 2009; FUSAR-

POLI et al., 2009; TRZESNIAK; ARAÚJO; CRIPPA, 2008; FERRARI et al., 2008; CARLINI; CUNHA, 1981, CHAGAS et al., 2010).

Em modelos animais, a densidade de receptores CB1 encontra-se em níveis elevados durante a fase inativa do ciclo circadiano, onde há uma diminuição na liberação dos endocanabinoides (VALENTI et al., 2004). Ademais, os endocanabinoides atuam modulando processos fisiológicos que são controlados pelo ciclo circadiano, como o ciclo sono-vigília, memória e aprendizado, liberação de hormônios, atividade locomotora. Esses fatos colaboram com a hipótese que os endocanabinoides atuam regulando, ou que sejam regulados pelo ciclo circadiano, além de ser uma ponte de ligação entre o núcleo supraquiasmático (NSQ) e os processos fisiológicos (VAUGHN et al., 2010).

Um estudo de meta-análise comparou resultados de eficácia e segurança no tratamento com extratos de plantas com base em *Cannabis* ricas em CBD e CBD purificado concluindo que menos de 1/3 da dose é necessário quando são extratos a base da planta (PAMPLONA; DA SILVA; COAN, 2018). Em trabalho desenvolvido por nosso grupo, demonstramos que a dose de 36 µg/CBD e 170 µg/THC foi capaz de reduzir quase a totalidade do número de espasmos, além do incremento da função motora e da performance cognitiva em uma paciente com síndrome espástica induzida por traumatismo cranioencefálico (CURY et al., 2019). Este trabalho é o primeiro da literatura que demonstra efeito clínico de um extrato de *Cannabis* na faixa abaixo de miligramas. Assim, este trabalho caracteriza-se como um estudo técnico científico inovador e com bom custo benefício, já que o custo do medicamento nesta faixa de dose será menor, com efetividade terapêutica e com poucos efeitos adversos, tendo a possibilidade de redução de pacientes polimedicados.

Devido aos potenciais efeitos que os canabinoides possuem, acreditamos que um extrato rico em canabinoides pode ser uma alternativa terapêutica eficaz para pacientes com DP que apresentam sintomas de depressão, ansiedade, disfunção do sono, cognição e declínio da qualidade de vida.

1.2 JUSTIFICATIVA

A Doença de Parkinson é a segunda doença de caráter neurodegenerativo que mais afeta a população idosa no mundo, chegando a atingir cerca de 7 a cada 1.000 indivíduos na faixa etária de 60 e 69 anos, e de 15 para cada 1.000 indivíduos com idade entre 70 e 7 anos. Estima-se que 36mil novos casos surjam todos os anos, acometendo em sua maioria indivíduos do sexo masculino (BOVOLENTA; FELÍCIO, 2016; TYSNES; STORSTEIN, 2017). Os sintomas são progressivos, o que impacta sobre a qualidade de vida dos portadores. Este fato acontece, pois, além do surgimento dos sintomas motores, a DP vem acompanhada pelo surgimento das disfunções cognitivas, sendo caracterizada como uma sintomatologia complexa, pois envolve questões não motoras e aspectos sociais e econômicos (PETERNELLA; MARCON, 2012; RAO et al., 2003; SANTANGELO et al., 2017).

As medicações disponíveis têm por único objetivo controlar e retardar a progressão dos sintomas apresentados na DP. Como ainda não houve nenhuma descoberta que possibilitasse a cura da DP, os fármacos utilizados para o tratamento e controle da progressão da doença acabam promovendo efeitos adversos sobre o sistema motor, como discinesia e flutuações. Estes efeitos adversos interferem de forma negativa sobre a qualidade de vida dos portadores de DP (CAMARGOS et al., 2004).

O emprego de várias classes farmacológicas inclusas no tratamento da DP, configuram-se como polimedicação, afinal, o tratamento inclui antiparkinsonianos, antipsicóticos, analgésicos, ansiolíticos, antidepressivos, dentre outros. O uso combinado destes fármacos pode colaborar com a redução da eficácia do tratamento, bem como questões de interações medicamentosas e eventos adversos, além de encarecer os custos com o tratamento (FRANK et al., 2007). Essa situação reforça a busca por substâncias para o tratamento destes sintomas e que possam gerar um ganho importante na terapia.

Os canabinoides estão destacando-se por apresentarem um potencial terapêutico na DP. Junto a isso, a literatura já possui vários estudos comprovando a sua eficácia, porém com algumas limitações, como o uso na forma fumada, canabinoides isolados ou sintéticos, além de serem estudos onde não há grupo controle (MORALES & REGGIO, 2017). Em conjunto, estudo pré-clínicos e clínicos demonstraram que baixas doses de canabinoides promovem

a ativação dos receptores canabinoides, promovendo respostas neuromoduladoras e neuroinflamatórias (PERTWEE, 2008; CURRAIS et al., 2016; BILKEI-GORZO et al., 2012). Destaca-se assim a necessidade e importância da condução de estudos clínicos controlados pela DP.

1.3 HIPÓTESE

H0: Não há melhora dos sintomas não motores e qualidade de vida, com a administração de baixas doses de um extrato contendo canabinoides.

H1: Baixas doses de um extrato contendo canabinoides, promovem a melhora dos sintomas não motores e qualidade de vida em pacientes com DP.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Investigar o efeito terapêutico de canabinoides sobre a qualidade do sono e cognição, depressão, ansiedade e qualidade de vida em cinco pacientes com a doença de Parkinson.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito antidepressivo de um extrato contendo canabinoides em pacientes com a doença de Parkinson;
- Averiguar o efeito ansiolítico de um extrato contendo canabinoides em pacientes com a doença de Parkinson;
- Determinar a melhora na qualidade do sono e cognição dos pacientes com doença de Parkinson após o tratamento com um extrato contendo canabinoides;
- Analisar a melhora na qualidade de vida dos pacientes com doença de Parkinson após o tratamento com um extrato contendo canabinoides.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO EXPERIMENTAL

O estudo consistiu em um ensaio duplo-cego randomizado, prospectivo, onde duas doses com diferentes concentrações de canabinoides (28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC e 112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC) foram administradas em cinco pacientes com DP durante 90 dias. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade do Oeste do Paraná (UNIOESTE) sob protocolo de nº 87333418.9.0000.551 (ANEXO 1).

3.2 CENÁRIO DA PESQUISA

O estudo foi conduzido na Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), campus Jardim Universitário, no Laboratório de Neurofarmacologia Clínica (LNC), em Foz do Iguaçu, Paraná.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para a realização do estudo, critérios de inclusão e exclusão foram adotados. Foram incluídos pacientes voluntários, com diagnóstico de DP idiopática há pelo menos 5 anos, com idade superior a 40 anos, em tratamento estável com levodopa há pelo menos 30 dias, com estadiamento 3 ou 4 segundo a escala de Hoehn & Yahr. Além disso, estes assentiram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 2). Sendo excluídos os pacientes que não atendiam os critérios de inclusão, assim como, aqueles que apresentavam psicose ou histórico em familiares de primeiro grau, esquizofrenia, epilepsia, ou que fizessem o uso de *Cannabis* ou de quaisquer outras substâncias ilícitas.

3.4 COLETA DE DADOS

3.4.1 Obtenção e doseamento do extrato contendo canabinoides

Os canabinoides utilizados neste estudo foram obtidos pela Associação Medianeirense de Portadores de Parkinson (AMPP) via importação, realizada pelos associados, os quais foram voluntários neste estudo. Não

havendo controle de qualidade do extrato, foi proposto a realização do doseamento anteriormente ao desenho do estudo. Foram reservadas 10 gotas do extrato para realização da quantificação de CBD e THC por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) (GILLAN et al., 1995), no Laboratório de Química de Plantas Medicinais do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Como resultado da análise, foi constatado que a proporção de CBD e THC era de 1 para 9, onde 17,3% de cada grama de extrato bruto equivale ao THC. O extrato bruto foi diluído em azeite de oliva extravirgem com 0,5% de acidez, para que obtivéssemos duas concentrações diferentes. A primeira dose, 10 gotas correspondiam a 28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC e a segunda dose, onde 10 gotas correspondiam a 112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC.

3.4.2 Caracterização dos pacientes

Foram recrutados 30 portadores de DP para participarem do estudo. Seguindo os critérios de inclusão e exclusão, oito portadores de DP foram selecionados para o estudo. Durante a primeira semana de estudo um paciente foi a óbito em decorrência de um problema de saúde secundário. Um paciente foi removido do estudo devido ao uso descontrolado de medicamentos, e outro, por ter faltado à última avaliação. Sendo assim, cinco pacientes seguiram no estudo, os quais são descritos na tabela 1.

Tabela 1. Características sociodemográficas e descrição dos pacientes.

	Sexo	Idade	Escolaridade	Tempo de diagnóstico	Estadiamento H&Y	Tratamento usual	Sintomas	Concentração de CBD e THC recebida
Paciente 1	F	65 anos	4ª série	13 anos	4	Prolopa® (levodopa + cloridrato de benserazida) 200/50mg e Amantadina 100mg	Depressão leve, ansiedade moderada a grave, sono insuficiente e insônia leve	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC
Paciente 2	M	76 anos	4ª série	11 anos	3	Prolopa® (levodopa + cloridrato de benserazida) 200/50mg, Pramipexol 0,375mg, Cloridrato de biperideno 2mg e Dicloridrato de betaistina 24mg	Ansiedade moderada	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC
Paciente 3	M	49 anos	4ª série	11 anos	3	Prolopa® (levodopa + cloridrato de benserazida) 200/50mg, Amantadina 300mg e Pramipexol 3mg	Depressão e ansiedade leve, disfunção importante na qualidade do sono e insônia moderada	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC
Paciente 4	F	60 anos	Ensino médio completo	11 anos	4	Prolopa® (levodopa + cloridrato de benserazida) 200/50 mg, Amantadina 100mg, Entacopona 200mg, Pramipexol 1,5mg e Cloridrato de trazodona 150mg	Depressão moderada, ansiedade moderada a grave, disfunção importante na qualidade do sono e insônia moderada	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC
Paciente 5	M	56 anos	Ensino médio completo	12 anos	4	Prolopa® (levodopa + cloridrato de benserazida) 200/50mg, Entacopona 200mg, Amantadina 100mg e Cloridrato de Selegilina 5mg.	Depressão moderada, ansiedade moderada a grave, disfunção importante na qualidade do sono e insônia moderada.	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC

3.4.3 Processo de randomização

Através de sorteio os pacientes foram alocados de forma totalmente aleatória em um dos dois grupos de doses experimentais (28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC e 112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC). O processo de randomização foi realizado por uma pessoa externa ao desenvolvimento do estudo, a qual realizou a identificação dos pacientes nos frascos contendo as doses experimentais. As informações da randomização foram armazenadas em envelope opaco, não translúcido e lacrado, o qual foi entregue aos pesquisadores após a conclusão do estudo.

3.4.4 Tratamento experimental

Os pacientes foram orientados a utilizar diariamente 10 gotas do extrato contendo canabinoides durante 90 dias. A administração era realizada no período da noite, pois poderia causar um pouco de sonolência, preferencialmente após a última dose de levodopa, antes de dormir. As 10 gotas correspondiam a 28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC para a primeira dose e, 112 µg de CBD/1000 µg/mL de THC para a segunda dose. Durante o processo de intervenção com canabinoides, os pacientes mantiveram o tratamento convencional para DP, sem a inclusão de novos fármacos, assim como, sem a alteração da concentração ou posologia dos medicamentos que estavam em uso, em especial o Prolopa[®] (levodopa 200 mg + cloridrato de benserazida 50 mg).

3.4.5 Avaliação clínica

Um dia antes do início da intervenção com extrato contendo canabinoides, os pacientes passaram por uma avaliação basal (T0). As reavaliações seguiram após 15 (T1), 30 (T2), 60 (T3) e 90 (T4) dias do início da intervenção. As avaliações incluíram a análise cognitiva dos pacientes por meio da aplicação do questionário de Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA), a avaliação dos transtornos de humor foram realizadas por uma psicóloga, por meio dos questionários: Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) e Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A), aspectos relacionados à qualidade do sono foram avaliados por meio dos questionários: Índice de qualidade de sono de

Pittsburgh (PSQI), Escala de Sonolência de Epworth (ESS), e Índice de Gravidade de Insônia (IGI). A qualidade de vida dos pacientes foi avaliada por meio da escala de qualidade de vida na doença de Parkinson (PDQ-39). Todas as escalas utilizadas são validadas para uso no Brasil. O esquema experimental do estudo é ilustrado pela figura 7.

Figura 7. Representação do esquema experimental do estudo

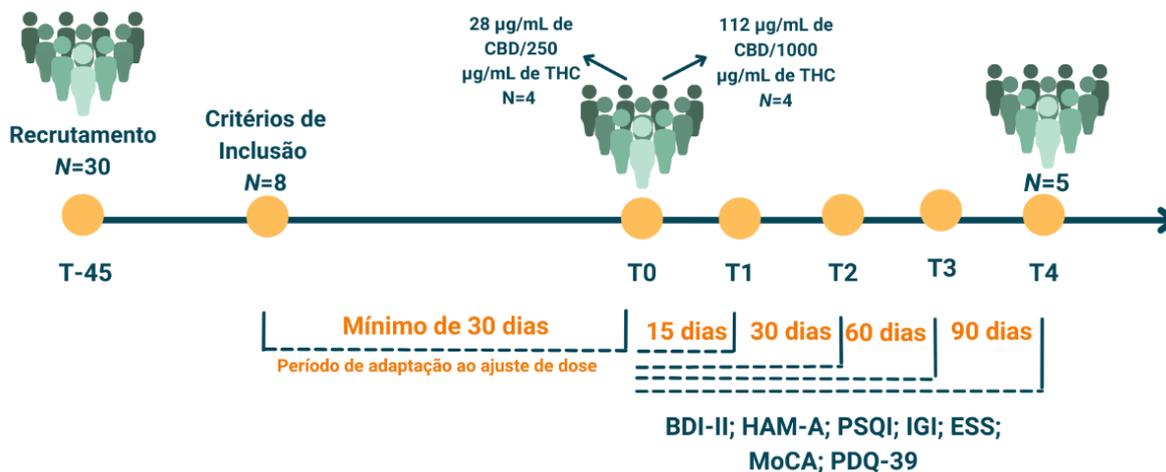


Imagem elaborada pela autora.

3.4.5.1 Avaliação dos sintomas depressivos

A avaliação dos sintomas depressivos foi realizada através de entrevista com psicóloga, utilizando o questionário BDI-II (ANEXO 3). A BDI-II, é um questionário autoaplicável composto por 21 itens que permitiu mensurar a severidade dos sintomas depressivos. A soma dos escores da BDI variam de 0 a 36, indivíduos que apresentam escore entre 0 e 13 são considerados com ausência de depressão, entre 14 e 19 como depressão leve, entre 20 e 28 classificados com depressão moderada e escore acima de 28, classificados com depressão severa (GOMES-OLIVEIRA et al., 2012; CUNHA et al., 2001).

3.4.5.2 Avaliação dos sintomas ansiosos

Os sintomas ansiosos foram avaliados por meio de entrevista com uma psicóloga, utilizando a HAM-A como ferramenta (ANEXO 4). Essa escala é composta por 14 itens, onde a pontuação para cada um deles varia de

0 a 4 (graus: 0 = nenhum, 1= leve, 2= médio, 3= forte e 4= máximo), distribuídos em dois grupos, o primeiro é relacionado aos sintomas de humor ansioso, sendo composto por 7 itens. O segundo, relacionado aos sintomas físicos da ansiedade, também com 7 itens. A escala permite avaliar separadamente cada um destes grupos. O escore é obtido através da soma dos valores atribuídos para cada um dos itens da escala, onde o resultado pode variar de 0 a 56 pontos. Indivíduos com pontuação igual a 0 são caracterizados por ausência de ansiedade, 1 a 17 pontos caracterizam-se com ansiedade leve, 18 a 24 pontos caracterizam-se com ansiedade moderada, 25 a 56 pontos caracterizam-se com ansiedade severa ou intensa (SOUZA et al., 2008; NUNES et al., 2018).

3.4.5.3 Avaliação cognitiva

A avaliação das funções cognitivas foi realizada por entrevista com um pesquisador, por meio da aplicação do MoCA (ANEXO 5), um instrumento que busca rastrear prejuízos cognitivos leves. Sua avaliação contempla oito domínios cognitivos, como: orientação temporal (3 pontos) e espacial (3 pontos), função executiva (1 ponto para o teste de trilha, 1 ponto para fluência verbal fonêmica e 2 pontos para abstração verbal), habilidades visuoespaciais (1 ponto para o desenho do cubo e 3 pontos para o desenho do relógio), memória de curto prazo (5 pontos para a recordação retratada), atenção, concentração e memória de trabalho (1 ponto para cancelamento, 3 pontos para subtração e 2 pontos para a extensão de dígitos), linguagem (3 pontos para nomeação e 2 pontos para repetição de frase). Além disso, é acrescido 1 ponto para indivíduos que possuem 12 anos ou menos de escolaridade. O escore total é de 30 pontos, onde pontuações mais altas indicam melhor função cognitiva (MEMÓRIA et al., 2013).

3.4.5.4 Avaliação clínica dos distúrbios do sono

A qualidade do sono dos pacientes foi avaliada por meio de entrevista com um pesquisador, onde foram aplicados três questionários: PSQI, ESS e IGI. O PSQI (ANEXO 6), permitiu avaliar de maneira qualitativa e quantitativa a qualidade do sono durante os últimos 30 dias, diferenciando entre “má qualidade” e “boa qualidade”. Esse questionário é composto por 24 questões, onde 5 delas são direcionadas para o companheiro de quarto do

indivíduo entrevistado. As questões são agrupadas em componentes, sendo eles: qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, alterações do sono, uso de medicamentos para dormir e disfunção diurna do sono. Para cada questão atribuiu-se uma pontuação que varia de 0 a 3, e a soma total dos escores varia de 0 a 21. Quanto maior a pontuação total, pior é a qualidade do sono do indivíduo (BERTOLAZI et al., 2011).

O ESS (ANEXO 7) é um instrumento utilizado para avaliar a possibilidade de o paciente vir a “cochilar” ou “cair no sono” durante situações comuns da vida diária, como, por exemplo, sentado assistindo televisão ou lendo um livro. A pontuação representa a soma de itens individuais e varia de 0 a 24 pontos em que valores maiores de 10 pontos indicam sonolência excessiva (BERTOLAZI et al., 2009).

O IGI (ANEXO 8) permite avaliar o grau de insônia do indivíduo nas duas últimas semanas. É um questionário composto por 7 perguntas com escore total de 28 pontos. Os indivíduos com escore total de 0 a 7 indica ausência de insônia, de 8 a 14 indica limite inferior para a insônia, de 15 a 21 indica insônia clinicamente moderada e um escore de 22 a 28 indica insônia grave (CASTRO, 2011).

3.4.5.5 Avaliação da qualidade de vida

O PDQ-39 (ANEXO 9) é um questionário de fácil. Ele é composto por 39 questões, sendo estas divididas em 8 domínios: desconforto corporal (3 itens), comunicação (3 itens), suporte social (3 itens), cognição (4 itens), estigma (4 itens), bem-estar emocional (6 itens), atividades da vida diária (6 itens) e mobilidade (10 itens). As perguntas referem-se à periodicidade com que o paciente se encontra com as dificuldades dentro de cada domínio no decorrer do último mês (CAROD-ARTAL; MARTINEZ-MARTIN; VARGAS, 2007). Cada questão tem uma variação de pontuação de 0 a 4, onde 0 equivale à alternativa “nunca”, 1 como “raramente”, 2 como “algumas vezes”, 3 como “frequentemente” e 4 como “sempre”. O escore para cada domínio de cada indivíduo é calculado através da seguinte equação: a soma dos escores para cada questão dividida pelo resultado da multiplicação de 4 (escore máximo para cada questão) pelo número total de questões em cada domínio. Este resultado é multiplicado por

100. O valor para cada domínio varia em uma escala linear que vai de 0 a 100, onde o zero significa melhor e cem uma pior qualidade de vida. Este questionário foi aplicado por um pesquisador durante todo o estudo.

3.5 ANÁLISE DE DADOS

As variáveis quantitativas analisadas neste estudo não puderam passar por análise estatística, tendo em vista o número amostral, o que impossibilitou a comparação entre grupos e dentro do próprio grupo. Desta forma, estabelecemos um critério de avaliação em porcentagem (%) para a variação dos scores apresentados nas avaliações de T4 para T0. Para cada questionário foi calculado a porcentagem que corresponderia a 1 ponto do seu score. Classificamos como: 0% = não houve melhora; 1% - 25% = melhora perceptível; 26% - 50% melhora considerável; 51% - 100% = grande melhora.

4. RESULTADOS

Cinco portadores de DP foram tratados com um extrato contendo canabinoides com duas concentrações diferentes. Todos foram acompanhados e avaliados durante os 90 dias de tratamento. Os resultados destas avaliações podem ser observados a seguir.

4.1 AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS

Os pacientes 1 e 2 foram tratados com um extrato na concentração de 28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC. Antes do início da utilização do extrato, estes apresentaram um escore de 19 e 10 pontos respectivamente, caracterizando a paciente 1 com um quadro de depressão leve e o paciente 2 com ausência de depressão. Com o passar das avaliações, observamos alterações nos escores da paciente 1, a qual dividia a casa e ajudava a cuidar da mãe com 100 anos. No momento T2, observamos um escore de 45 pontos, caracterizando como depressão severa. Entre T2 e T3 observamos uma redução no escore, passando para um quadro de ausência de depressão. Esta paciente teve um ganho de 16,62%, caracterizando como uma melhora perceptível sobre os sintomas depressivos. O paciente 2 apresentou redução no escore ao longo das avaliações, caracterizando um ganho de 27,7%, configurando uma melhora considerável sobre os sintomas depressivos, mantendo-se com ausência de depressão durante todo o estudo (Tabela 2).

Os pacientes 3, 4 e 5 receberam um extrato contendo 112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC. O paciente 3 apresentou redução nos escores ao longo do estudo, passando de 8 pontos para 1, mantendo-se no quadro de ausência de depressão. Porém, podemos perceber uma melhora perceptível com a administração de canabinoides sobre os sintomas depressivos (ganho de 19,39%). A paciente 4 apresentou uma redução perceptível nos escores ao longo do estudo, passando de 20 para 17 pontos, representando um ganho de 8,33%, passando de um quadro de depressão moderada para um quadro de depressão leve. Esse mesmo padrão foi observado no paciente 5, que possuía um escore

inicial de 23 pontos para um de 15 pontos, representando um ganho de 22,16% após a administração de canabinoides (Tabela 2).

Tabela 2. Evolução dos pacientes quanto à avaliação dos sintomas de depressão.

	Dose	T0	T1	T2	T3	T4	% de ganho (+) / perda (-)
Paciente 1	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	19	30	45	30	13	+16,62%
Paciente 2	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	10	10	3	3	0	+ 27,7%
Paciente 3	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	8	2	1	1	1	+ 19,39%
Paciente 4	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	20	20	19	16	17	+ 8,31%
Paciente 5	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	23	26	19	12	15	+ 22,16%

Tabela 2. Os dados representam as pontuações totais obtidas durante os 90 dias de tratamento com canabinóides. A depressão foi avaliada por meio do Inventário de Depressão de Beck (**BDI-II**), onde uma pontuação entre 0 e 13 pontos representa uma condição de ausência de depressão, entre 14 e 19 caracteriza-se como pacientes levemente deprimidos, entre 20 e 28 com depressão moderada e, acima de 28 pontos, pacientes com depressão severa. A escala vai de 0 a 36, portanto cada ponto equivale a 2,77%. Classificamos como: 0% = não houve melhora; 1% - 25% = melhora perceptível; 26% - 50% melhora considerável; 51% - 100% = grande melhora.

4.2 AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DE ANSIEDADE

Com relação aos sintomas de ansiedade, podemos observar uma melhora considerável no escore de T0 (25 pontos) para o T4 (8 pontos) para a paciente 1, que iniciou o estudo com ansiedade severa e após o tratamento com canabinoides evoluiu para um quadro de ansiedade leve. Esta paciente obteve um ganho de 30,26% sobre os sintomas ansiosos. O paciente 2 manteve-se com no quadro de ansiedade leve durante todo o estudo, porém, apresentou uma melhora perceptível sobre seus escores, saindo de uma pontuação de 5 pontos para 2 pontos, caracterizando um ganho de 5,34%. Essa redução

também foi perceptível ao paciente 3, que apresentou um ganho de 17,8%, porém, mantendo-se com ansiedade leve durante todo o estudo, onde em T0 apresentou como escore uma pontuação de 17 pontos e em T4 7 pontos. A paciente 4 manteve-se com ansiedade moderada (T0 – 24 pontos, T4 – 22 pontos) ao longo de todo o estudo, apresentando uma melhora perceptível com a administração de canabinoides, onde apresentou um ganho de 3,56%. O paciente 5 não apresentou melhoras quando comparamos o T4 com o T0, mantendo-se com ansiedade moderada (Tabela 3).

Tabela 3. Evolução dos pacientes quanto à avaliação dos sintomas ansiosos.

	Dose	T0	T1	T2	T3	T4	% de ganho (+)/ perda (-)
Paciente 1	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	25	20	14	20	8	+ 30,26%
Paciente 2	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	5	6	4	4	2	+ 5,34%
Paciente 3	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	17	11	15	5	7	+ 17,8%
Paciente 4	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	24	31	23	21	22	+ 3,56%
Paciente 5	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	21	30	24	13	21	0%

Tabela 3. Os dados representam os escores obtidos durante os 90 dias de tratamento com canabinoides. A ansiedade foi avaliada por meio da Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (**HAM-A**). Uma pontuação inferior a 17 pontos indica ansiedade leve, entre 18 e 24 indica ansiedade moderada e entre 25 e 56, indica ansiedade severa. A escala vai de 0 a 56, portanto cada ponto equivale a 1,78%. Classificamos como: 0% = não houve melhora; 1% - 25% = melhora perceptível; 26% - 50% melhora considerável; 51% - 100% = grande melhora.

4.3 AVALIAÇÃO COGNITIVA

Quanto aos aspectos cognitivos, observamos que todos os pacientes apresentaram alguma melhora cognitiva. A paciente 1 apresentou uma melhora considerável (26,64%), saindo de um escore de 13 pontos para 21 pontos. O paciente 2 apresentou um ganho de 9,99% após o uso de

canabinoides, em T0 apresentou um escore de 21 pontos, passando para 24 em T4. Essa melhora também foi perceptível para o paciente 3, que passou de um escore de 28 pontos para 30 pontos, caracterizando-se com um escore cognitivo normal. A paciente 4 expressou um ganho de 9,99% sobre a avaliação cognitiva, onde inicialmente apresentava um escore de 19 pontos e posteriormente evoluiu para 22 pontos. O mesmo foi observado no paciente 5, que apresentou melhora perceptível, evoluindo de 19 pontos para 20 (Tabela 4).

Tabela 4. Evolução dos pacientes quanto à avaliação cognitiva.

	Dose	T0	T1	T2	T3	T4	% de ganho (+)/ perda (-)
Paciente 1	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	13	18	21	19	21	+ 26,64%
Paciente 2	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	21	21	25	26	24	+ 9,99%
Paciente 3	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	28	29	28	27	30	+ 6,66%
Paciente 4	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	19	20	22	22	22	+ 9,99%
Paciente 5	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	19	27	26	24	20	+ 3,33%

Tabela 4. Os dados representam os escores obtidos durante os 90 dias de tratamento com canabinoides. A cognição foi avaliada por meio da Avaliação Cognitiva de Montreal (**MoCA**). Um escore igual ou superior a 26 é considerado normal. A escala vai de 0 a 30, portanto cada ponto equivale a 3,33%. Classificamos como: 0% = não houve melhora; 1% - 25% = melhora perceptível; 26% - 50% melhora considerável; 51% - 100% = grande melhora.

4.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA DO SONO

A avaliação da qualidade do sono demonstrou ganho e perdas para alguns pacientes. A paciente 1 iniciou o estudo com o sono de qualidade ruim (7 pontos), evoluindo para um escore de 4 pontos em T4, onde a qualidade do sono é considerada boa, ou seja, uma melhora perceptível com ganho de 14,28%. Já o paciente 2 apresentou uma perda de 9,52% que não alterou a qualidade de seu sono, mantendo-se com o sono de qualidade boa durante o decorrer do estudo. O paciente 3 saiu de uma condição de sono ruim (T0 – 10)

para uma qualidade de sono boa (T4 – 5), representando uma melhora perceptível (23,8%). Já a paciente 4 não apresentou alteração na qualidade de sono, mantendo-se com um quadro de distúrbio do sono durante todo o estudo (T0 e T4 com 15 pontos). Percebe-se que o paciente 5 apresentou uma melhora significativa, saindo de um quadro de distúrbio do sono (14 pontos) para um sono de qualidade ruim (9 pontos), o que representou um ganho de 23,8% sobre a qualidade do seu sono após o uso de canabinoides (Tabela 5).

Tabela 5. Evolução dos pacientes quanto à avaliação da qualidade do sono.

	Dose	T0	T1	T2	T3	T4	% de ganho (+)/ perda (-)
Paciente 1	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	7	7	3	4	4	+ 14,28%
Paciente 2	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	2	4	4	5	4	- 9,52%
Paciente 3	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	10	6	9	7	5	+ 23,8%
Paciente 4	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	15	15	15	17	15	0%
Paciente 5	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	14	12	10	15	9	+ 23,8%

Tabela 5. Os dados representam os escores obtidos durante os 90 dias de tratamento com canabinoides. A qualidade do sono foi avaliada por meio do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (**PSQI**), onde uma pontuação entre 0 e 4 classifica como um sono bom, 5 a 10 ruim e maior que 10 caracteriza-se pela presença de distúrbio do sono. A escala vai de 0 a 21, portanto cada ponto equivale a 4,76%. Classificamos como: 0% = não houve melhora; 1% - 25% = melhora perceptível; 26% - 50% melhora considerável; 51% - 100% = grande melhora.

Quando avaliados quanto à sonolência diurna excessiva, observamos um padrão semelhante ao PSQI. A paciente 1 apresentou um ganho de 8,32%, onde em T0 apresentava um escore de 12 pontos, que sugeria a ocorrência de sonolência diurna excessiva, para um escore de 10 pontos ao final do estudo. O paciente 2 também apresentou uma melhora perceptível com ganho de 12,48% e com um escore que variou de 4 para 1 pontos. O paciente 3 apresentou uma perda de 16,64% (T0= 8 e T4=12), porém pare ele foi algo positivo, conforme o relato: “*Já tem muito tempo que eu não sei o que é tirar um*

cochilo depois do almoço, porém no domingo passado eu consegui tirar um cochilo de 1 hora, espero que continue assim.” A paciente 4 não apresentou diferença no escore em comparação do T4 com o T0. Assim como o paciente 3, o paciente 5 também apresentou perda (12,48%), demonstrando a ocorrência de sonolência diurna excessiva (Tabela 6).

Tabela 6. Evolução dos pacientes quanto à avaliação da sonolência diurna excessiva.

	Dose	T0	T1	T2	T3	T4	% de ganho (+)/ perda (-)
Paciente 1	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	12	14	10	14	10	+ 8,32%
Paciente 2	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	4	4	1	1	1	+ 12,48%
Paciente 3	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	8	9	6	12	12	- 16,64%
Paciente 4	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	7	8	13	10	7	0%
Paciente 5	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	12	15	16	10	15	- 12,48%

Tabela 6. Os dados representam os escores obtidos durante os 90 dias de tratamento com canabinoides. A sonolência diurna excessiva foi avaliada por meio da Escala de Sonolência de Epworth (**ESS**), onde uma pontuação acima de 10 pontos sugere a ocorrência de sonolência diurna excessiva. A escala vai de 0 a 24, portanto cada ponto equivale a 4,16%. Classificamos como: 0% = não houve melhora; 1% - 25% = melhora perceptível; 26% - 50% melhora considerável; 51% - 100% = grande melhora.

A avaliação da gravidade de insônia demonstrou alguns resultados consideráveis. A paciente 1 apresentou um ganho de 24,99%, saindo do limite inferior para a insônia para um quadro de insônia não significativa. O paciente 2 apresentou uma perda de 3,57%, porém manteve-se em um quadro de insônia não significativa. A melhora considerável foi observada no paciente 3, que apresentou um ganho de 35,7% com o uso de canabinoides, demonstrando que este saiu de um quadro de insônia moderada para um quadro de insônia não significativa. A paciente 4 apresentou uma melhora perceptível de 7,14%.

Assim como o paciente 3, o paciente 5 também apresentou uma melhora considerável de 28,56% sobre a gravidade de insônia (Tabela 7).

Tabela 7. Evolução dos pacientes quanto à avaliação da gravidade da insônia.

	Dose	T0	T1	T2	T3	T4	% de ganho (+)/ perda (-)
Paciente 1	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	10	5	1	5	3	+ 24,99%
Paciente 2	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	0	0	0	4	1	- 3,57%
Paciente 3	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	15	4	3	3	5	+ 35,7%
Paciente 4	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	16	18	13	13	14	+ 7,14%
Paciente 5	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	20	13	6	10	12	+ 28,56%

Tabela 7. Os dados representam os escores obtidos durante os 90 dias de tratamento com canabinoides. A gravidade da insônia foi avaliada por meio do Índice de Gravidade de Insônia (IGI), onde uma pontuação acima de 10 pontos sugere a ocorrência de sonolência diurna excessiva. A escala vai de 0 a 28, portanto cada ponto equivale a 3,57%. Classificamos como: 0% = não houve melhora; 1% - 25% = melhora perceptível; 26% - 50% melhora considerável; 51% - 100% = grande melhora.

4.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

De forma geral, 3 pacientes apresentaram melhora perceptível sobre a qualidade de vida, como demonstrado na tabela 8, paciente 1 com um ganho de 22,44%, paciente 3 com melhora considerável de 29,49% e a paciente 4 com 8,33%. O paciente 2 apresentou perda de 4,49% enquanto o paciente 5 apresentou uma perda de 2,57%.

Tabela 8. Evolução dos pacientes quanto à avaliação da qualidade de vida.

	Dose	T0	T1	T2	T3	T4	% de ganho (+)/ perda (-)
Paciente 1	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	50,64	37,17	33,33	32,05	28,2	+ 22,44%
Paciente 2	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	8,33	10,89	11,53	12,82	12,82	- 4,49%
Paciente 3	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	44,87	41,02	17,3	18,58	15,38	+ 29,49%
Paciente 4	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	54,48	55,76	44,87	41,66	46,15	+ 8,33%
Paciente 5	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	74,35	76,28	67,3	74,35	76,92	- 2,57%

Tabela 8. Os dados representam os escores obtidos durante os 90 dias de tratamento com canabinoides. A qualidade de vida foi avaliada por meio do Questionário da Doença de Parkinson – 39 (**PDQ-39**), onde 0 demonstra que não há nenhum problema relacionado a qualidade de vida e 100 representa a pior qualidade de vida, ou seja, quanto mais próximo de 100, pior é a qualidade de vida do indivíduo. A escala vai de 0 a 100, portanto cada ponto equivale a 1%. Classificamos como: 0% = não houve melhora; 1% - 25% = melhora perceptível; 26% - 50% melhora considerável; 51% - 100% = grande melhora.

Quando observamos os resultados do PDQ-39 por domínios, podemos destacar os dados obtidos nos domínios das atividades da vida diária (tabela 9) e desconforto corporal (tabela 10). Com relação às atividades da vida diária, podemos perceber uma melhora considerável para a paciente 1 (29,17%) enquanto o paciente 3 apresentou uma melhora perceptível (20,83%). Ambos relataram o quanto estavam contentes por poderem realizar tarefas básicas do dia-a-dia, como varrer a casa, além de apresentar uma maior disposição. Já os pacientes 2, 4 e 5 apresentaram uma perda (8,33%, 4,17% e 8,33% respectivamente) quando comparados ao início do tratamento com canabinoides (Tabela 9).

Tabela 9. Evolução dos pacientes quanto à avaliação da qualidade de vida – domínio atividades da vida diária.

	Dose	T0	T1	T2	T3	T4	% de ganho (+)/ perda (-)
Paciente 1	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	62,5	54,16	41,66	37,5	33,33	+ 29,17%
Paciente 2	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	8,33	16,66	8,33	16,66	16,66	- 8,33%
Paciente 3	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	45,83	50	16,66	29,16	25	+ 20,83%
Paciente 4	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	70,83	62,5	58,33	75	75	- 4,17%
Paciente 5	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	8,33	16,66	8,33	16,66	16,66	- 8,33%

Tabela 9. Os dados representam os escores obtidos durante os 90 dias de tratamento com canabinoides. A qualidade de vida – domínio atividades da vida diária foi avaliada por meio do Questionário da Doença de Parkinson – 39 (**PDQ-39**), onde 0 demonstra que não há nenhum problema relacionado a qualidade de vida e 100 representa uma pior qualidade de vida, ou seja, quanto mais próximo de 100, pior é a qualidade de vida do indivíduo. A escala vai de 0 a 100, portanto cada ponto equivale a 1%. Classificamos como: 0% = não houve melhora; 1% - 25% = melhora perceptível; 26% - 50% melhora considerável; 51% - 100% = grande melhora.

Com relação ao desconforto corporal, observamos que 4 dos 5 pacientes apresentaram ganhos após o uso dos canabinoides. Destacamos a paciente 1 com uma melhora considerável de 41,67%, seguida dos pacientes 3 e 4 com ganho de 33,34%, e o paciente 5 com 8,33%. O paciente 2 apresentou uma perda perceptível de 16,66%, como pode ser observado na tabela 10.

Tabela 10. Evolução dos pacientes quanto à avaliação da qualidade de vida – domínio desconforto corporal.

	Dose	T0	T1	T2	T3	T4	% de ganho (+)/ perda (-)
Paciente 1	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	50	0	33,33	41,66	8,33	+ 41,67%
Paciente 2	28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC	75	75	0	83,33	91,66	- 16,66%
Paciente 3	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	50	58,33	16,66	0	16,66	+ 33,34%
Paciente 4	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	50	50	50	50	16,66	+ 33,34%
Paciente 5	112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC	8,33	0	33,33	0	0	+ 8,33%

Tabela 10. Os dados representam os escores obtidos durante os 90 dias de tratamento com canabinoides. A qualidade de vida – domínio desconforto corporal foi avaliada por meio do Questionário da Doença de Parkinson – 39 (**PDQ-39**), onde 0 demonstra que não há nenhum problema relacionado a qualidade de vida e 100 representa uma pior qualidade de vida, ou seja, quanto mais próximo de 100, pior é a qualidade de vida do indivíduo. A escala vai de 0 a 100, portanto cada ponto equivale a 1%. Classificamos como: 0% = não houve melhora; 1% - 25% = melhora perceptível; 26% - 50% melhora considerável; 51% - 100% = grande melhora.

Além destes achados, todos os pacientes relataram que observaram melhoras no seu sono, humor e que estavam se sentindo mais dispostos. Nenhum efeito colateral foi relatado pelos pacientes durante todo o estudo.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo, avaliamos os efeitos de um extrato contendo canabinoides, rico em THC com duas concentrações diferentes, sobre os sintomas como ansiedade, depressão, insônia, qualidade do sono e qualidade de vida de pacientes com DP nos estágios 3 e 4 da escala de Hoehn e Yahr. A administração de ambas as doses promoveu melhora dos sintomas não motores e da qualidade de vida dos pacientes. No entanto, ao comparar a dose com o estadiamento Hoehn e Yahr em que o paciente se encontrava, pudemos observar que a dose de 28 µg/mL de CBD/250 µg/mL de THC utilizada em nosso estudo foi numericamente melhor para os pacientes com estágio 4 na escala Hoehn e Yahr, enquanto a dose 112 µg/mL de CBD/1000 µg/mL de THC mostrou-se numericamente melhor para pacientes que estavam no estágio 3 na escala Hoehn e Yahr. Esse padrão pode ser observado nas pontuações de todas as avaliações realizadas durante o estudo. Porém, não podemos afirmar qual dose é mais eficaz, pois se trata de um relato de casos e não há número amostral suficiente para a realização de análises estatísticas onde possamos comparar tais doses.

Estudos apontam uma possível ligação do sistema endocanabinoide à fisiopatologia da DP (GARCÍA-ARENCEBIA; GARCÍA; FERNÁNDEZ-RUIZ, 2009; FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2011). Esse sistema atua como neuromodulador sendo composto por receptores, enzimas e neuromoduladores endógenos (BRUCKI et al., 2015; KÖFALVI et al., 2005). Os receptores canabinoides situam-se na membrana pré-sináptica e são ligados a proteínas G inibitória (Gi), inibindo a liberação de neurotransmissores dessa célula (DI MARZO et al., 1994; PIOMELLI, 2003; SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010). Na fase pré-sintomática, o distúrbio é caracterizado pelo mau funcionamento neuronal associado a dessensibilização de receptores canabinoides tipo 1 (CB1). Sendo que, a ativação de receptores CB1 promove a inibição da liberação de glutamato. Sua dessensibilização leva a maiores níveis desse neurotransmissor e por consequência a excitotoxicidade, contribuindo para a progressão da doença (FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2011). Nas fases sintomáticas, o principal evento é a morte neuronal. Nessa fase ocorre uma regulação positiva dos receptores CB1, causado por resposta adaptativa, compatível com o perfil acinético dos

portadores da DP (GARCÍA-ARENCIBIA; GARCÍA; FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2009; STAMPANONI BASSI et al., 2017; KLUGER et al., 2015). Vale ressaltar que os receptores CB1 também estão localizados no GPe (globo pálido externo), GPi (globo pálido interno), SN (substância negra) (RUSSO & MARCU, 2017). Os receptores canabinoides tipo 2 (CB2) estão presentes em algumas subpopulações de neurônios dos núcleos da base, em especial em elementos gliais que se tornam ativos na patologia (GARCÍA-ARENCIBIA; GARCÍA, FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2009; FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2007; STAMPANONI BASSI et al., 2017; KLUGER et al., 2015). A ativação de astrócitos e microglias ligados a lesão neuronal, podem ser associados a respostas regulatórias dos receptores CB2. Assim, os receptores CB2 desempenhando papel protetor, aumentando efeitos positivos mediados por astrócitos, e reduzindo influências tóxicas dependentes de micróglia (FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2007).

Há poucos estudos clínicos envolvendo o uso de canabinoides para o tratamento dos sintomas não motores da DP. Um grupo de pesquisadores de Ribeirão Preto - SP destaca-se neste tipo de pesquisa. A primeira pesquisa realizada por eles foi um estudo piloto, aberto, com a participação de 6 portadores de DP com sintomas psicóticos. Os pacientes administraram o CBD de forma oral, em doses que variaram de 150 mg/dia (na primeira semana de estudo) a 400 mg/dia (na última semana de estudo), durante 4 semanas. As avaliações foram realizadas antes da primeira ingestão de CBD e posteriormente, avaliados semanalmente através de questionários. Ao final do estudo, observou-se melhora significativa dos sintomas psicóticos e no funcionamento global (avaliado através da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson e da escala Clínica Global de Impressão de Melhoria). Além disso, não foram relatados efeitos adversos significativos durante a realização do estudo, bem como, não houve nenhum outro relato de melhora significativa (ZUARDI et al., 2009).

5.1 EFEITOS NA DEPRESSÃO E ANSIEDADE

A relação entre ansiedade e DP ainda não é bem entendida. Ela pode ocorrer em consequência da flutuação motora, havendo uma probabilidade maior de se manifestar quando o paciente se encontra no período *off* (CAROD-

ARTAL et al., 2008). Esse período é caracterizado por flutuações motoras ocasionadas pela perda súbita da eficácia da medicação (levodopa) com início abrupto de acinesia (FAHN, 1974; FACKRELL et al., 2018). Faz-se necessária uma melhor compreensão do fenômeno, sendo interessante melhorar a precisão do diagnóstico de transtornos de ansiedade nestes pacientes visando um direcionamento de um tratamento eficaz (OZDILEK et al., 2012; CAROD-ARTAL et al., 2008). A ansiedade é consideravelmente subestimada e, portanto, subtratada na prática clínica de rotina (DISSANAYAKA et al., 2014). A depressão não tratada impacta não só nos sintomas de humor, mas gera uma maior incapacidade funcional, degeneração cognitiva, aumento da mortalidade, pior qualidade de vida e sofrimento do cuidador (MARSH et al., 2013). A falha ao não reconhecer a ansiedade e outros sintomas não motores da DP podem impactar negativamente na qualidade de vida do paciente e nas condições físicas e na função cognitiva (DISSANAYAKA et al., 2010; DISSANAYAKA et al., 2014). O tratamento para as alterações de humor é indicado quando há persistência dos sintomas e que estes contribuam para a angústia ou disfunção. A abordagem terapêutica deve ser multidimensional, incluindo medicamentos, quando necessário, além de educação sobre a perturbação do humor e como isso se relaciona com a DP, facilitando a abordagem e propiciando melhores estratégias para lidar com os sintomas de humor e suporte emocional (MARSH et al., 2013).

O mecanismo molecular pelo qual o CBD favorece a ativação de receptores 5HT_{1A} e promove o efeito ansiolítico e antidepressivo ainda não é totalmente compreendido. Sabe-se que pode haver envolvimento da modulação alostérica e que promoveria aumento na liberação e/ou inibição da recaptção de 5HT, e/ou a formação de heterodímeros compostos por 5HT_{1A} e CB₁ (CAMPOS et al., 2017). Estudos pré-clínicos têm demonstrado o efeito do CBD como antidepressivo, reduzindo o tempo de imobilidade dos animais (ZANELATI et al., 2010), aumentando a expressão e sinalização do BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), aumentando a sinaptogênese e aumentando as proteínas sinápticas no córtex com mecanismos neuroplásticos no hipocampo (SALES et al., 2018). Em nosso estudo, ambas as doses foram capazes de reduzir os escores para avaliação de sintomas depressivos. Sugerimos que o efeito antidepressivo foi devido à modulação dos receptores serotoninérgicos por meio da atuação do CBD, corroborando com estudos anteriores (CAMPOS et al., 2017; ZANELATI et al., 2010). Em um estudo em que camundongos foram

submetidos a testes de natação forçada e suspensão da cauda, a injeção de THC a 2,5 mg/kg, i.p. induziu um efeito antidepressivo, enquanto as doses de 1,25 e 5 mg/kg não induziram nenhum efeito significativo. Este efeito pode ser explicado pelo fato de que o THC atua como uma forma parcial agonista nos receptores CB1, então, a ativação dos receptores CB1 pode modular o humor e as emoções resultando em efeitos antidepressivos (EL-ALFY et al., 2010).

Um estudo pré-clínico demonstrou que os efeitos ansiolíticos do CBD são promovidos pela modulação do receptor 5HT1A. Essa modulação gerou uma curva de efeito em "U" invertido (efeito típico dos ansiolíticos) quando o CBD foi administrado em baixas doses (CAMPOS; GUIMARÃES, 2008). Também, em outro estudo, os autores demonstraram que o CBD induziu um efeito ansiolítico em camundongos (LONG et al., 2009). Um estudo clínico duplo-cego controlado por placebo avaliou 10 pacientes com transtorno de ansiedade social, sugerindo que o CBD tem efeitos ansiolíticos por ação no sistema límbico e áreas paralímbicas do cérebro e o potencial terapêutico do CBD nos sintomas de ansiedade (CRIPPA et al., 2011). Um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, recrutou 24 DP pacientes que receberam CBD (300 mg) ou placebo. O estudo demonstrou que a administração aguda de CBD reduz a ansiedade em pacientes com DP. Além disso, o CBD foi capaz de diminuir a amplitude do tremor em uma situação que geralmente induz ansiedade (DE FARIA et al., 2020). Esses achados são semelhantes aos nossos dados, mas vale ressaltar que nosso estudo utilizou uma dose com baixíssima concentração de CBD. Um estudo duplo-cego controlado por placebo com adultos saudáveis mostraram que o uso do THC na forma oral na concentração de 7,5 mg foi capaz de reduzir o sofrimento subjetivo e a ansiedade autorreferida após o indivíduo passar por um estressor social. Porém, quando uma dose maior foi administrada (12,5 mg), os sintomas de humor, angústia e ansiedade se intensificaram. Isso pode ser explicado pelo fato de que uma dose baixa promove redução da reatividade da amígdala e da reatividade do cíngulo anterior, uma vez que essas regiões estão relacionadas ao medo e à ansiedade, além de serem regiões com alta densidade de receptores CB1 (CHILDS; LUTZ; DE WIT, 2017).

5.2 EFEITOS NA COGNIÇÃO

O mecanismo de ação relacionado aos efeitos neuroprotetores do CBD nos neurônios dopaminérgicos nigroestriatal podem estar associados às ações antiinflamatórias e antioxidantes e, pela sua capacidade de redução da ativação da microglia na substância negra (BERGAMASCHI et al., 2011; LINARES et al., 2018; NICHOLSON et al., 2004; PERES et al., 2018). Estudos demonstram que o CBD promove a melhora da função cognitiva, como a aprendizagem e memória em modelos animais (GOMES; DEL BEL; GUIMARAES, 2013), esses efeitos parecem ser mediados pelo aumento no tônus endocanabinoide (anandamida), ativação dos receptores CB1 e CB2 e subsequente neurogênese hipocampal (BERGAMASCHI et al., 2011; NICHOLSON et al., 2004). A ação neuroprotetora desencadeada pelo CBD foi estudada em modelos animais (LINARES et al., 2018). Podemos observar que nestes estudos a neurotoxicidade foi induzida por toxinas ou por modelos de doença neurológica e que estes mostraram um efeito neuroprotetor. Em modelos específicos da DP, estudos pré-clínicos demonstraram que o CBD promoveu a redução de radicais livre, gliose, óxido nítrico sintase induzível (iNOs), tau e a deposição amiloide. Promoveu o aumento do complexo, autofagia e a proporção de glutatona reduzida em camundongos (LOTAN et al., 2014). Em modelos animais o CBD também demonstrou potencial na melhora da função cognitiva, como na aprendizagem e memória (GOMES; DEL BEL; GUIMARAES, 2013; NICHOLSON et al., 2004), esses efeitos aparentam ser mediados pelo aumento do tônus endocanabinoide (anandamida), ativação de CB1/CB2 e subsequente neurogênese hipocampal (BERGAMASCHI et al., 2011; NICHOLSON et al., 2004). No entanto, os efeitos do CBD sobre a cognição de pacientes com DP não apresentaram melhoras na cognição (DOS-SANTOS-PEREIRA et al., 2016; PERES et al., 2016).

Um estudo com modelo animal demonstrou que uma baixa dose de THC (3 mg/kg por dia, durante 28 dias) promoveu a reversão do declínio relacionado à idade no desempenho cognitivo de camundongos com 12 e 18 meses de idade. Tal efeito foi acompanhado da expressão de marcadores de proteínas sinápticas e pelo aumento da densidade da colina no hipocampo, de tal forma que os perfis de expressão de camundongos com 2 meses de idade tratados com THC se assemelham aos animais com 2 meses de idade que não

receberam o tratamento. Os efeitos do THC foram dependentes de receptores CB1 glutamatérgicos e da acetilação das histonas, já que a sua inibição promoveu o bloqueio dos efeitos benéficos do THC. A restauração de receptores CB1 em idosos pode ser uma forma eficaz para o tratamento de deficiências cognitivas relacionadas com a idade. Esse achado corrobora com as hipóteses levantadas por nosso grupo, onde com o passar dos anos a atividade do SEC diminui, reduzindo a expressão do receptor CB1 e o acoplamento às proteínas G aos tecidos cerebrais (BILKEI-GORZO et al., 2017). Em nosso estudo todos os pacientes apresentaram melhora quanto a avaliação cognitiva. Estudos demonstram que os pacientes apresentam alterações significativas a nível cognitivo na DP, sendo evidenciado maior comprometimento em pacientes com baixa ou nenhuma escolaridade. Os déficits podem englobar função executiva, atenção, memória, linguagem e aspectos visuoespaciais (DUBOIS; PILLON, 1996; FOLTYNIE et al., 2004; MUSLIMOVIC et al., 2005; PRADO et al., 2009; WILD et al., 2012). Em nosso estudo observamos que este padrão não foi seguido, tendo em vista que os pacientes 4 e 5 apresentavam maior escolaridade e a mesma classificação de estadiamento da DP, obtiveram uma diferença de 6,66% entre eles. Enquanto isso, a paciente 1, que apresentava baixa escolaridade apresentou um ganho de 26,64% sobre a cognição. Apesar destes achados corroborarem o estudo que administrou baixas doses de THC, novos estudos deverão ser conduzidos para verificar se este padrão é reproduzível em um número maior de participantes.

5.3 EFEITOS NO SONO

Os efeitos dos canabinóides no sono têm uma relação entre circadianos regulações (núcleo supraquiasmático) do ciclo vigília-sono e do SEC (VAUGHN et al., 2010). A disfunção do sono causa desregulação do SEC, entretanto, a elevação dos níveis de endocanabinóides nos receptores pode estar envolvida na restauração do equilíbrio do sono após a privação do sono (VAUGHN et al., 2010). A administração de baixas doses de CBD atuou como estimulante, enquanto altas doses estão relacionadas à indução de sedação (BABSON et al., 2017). Um estudo pré-clínico avaliou os efeitos do CBD no sono após administração sistêmica aguda de CBD (2,5 mg/kg, 10 mg/kg, 40 mg/kg) ou veículo por via intraperitoneal. Após as avaliações, constatou-se que a

administração sistêmica de CBD aumenta o tempo total de sono e aumenta a latência do sono no período de luz (CHAGAS et al., 2013). Um estudo de 4 pacientes com DP e distúrbio de comportamento do sono REM foi seguido por 6 semanas. Três pacientes receberam uma dose de 75 mg/dia de CBD e um recebeu 300 mg/dia de CBD. Neste estudo, os quatro pacientes apresentaram melhora e redução na frequência de eventos relacionados ao distúrbio do comportamento do sono REM (CHAGAS et al., 2014b). Em nosso estudo, os pacientes relataram uma melhora na qualidade do sono e na duração do sono, o que também foi observado nos escores apresentados durante as avaliações. Um paciente relatou que ele costumava dormir em média 4 horas por noite durante os últimos 10 anos, após realizar o tratamento com canabinóides passou a dormir mais de 5 horas por noite, fato que começou acontecer com muita frequência.

A medida básica e inicial ofertada aos pacientes com DP e distúrbios do sono, consiste em instruções a respeito da higiene do sono, reduzindo os cochilos diurnos e promovendo um sono saudável à noite além do uso de técnicas de utilização da cama apenas para dormir, exposição à luz natural ou artificial durante o dia, redução da luz e estímulos auditivos no período da noite o tanto quanto for possível além de uma rotina com horários fixos (KUMMER; TEIXEIRA, 2009). Sabe-se que problemas relacionados ao sono estão envolvidos diretamente na qualidade de vida, memória, aprendizado e funções executivas da memória e aprendizagem, permitindo então, apesar de poucos estudos a respeito, pressupor que, determinado percentual da perda da função cognitiva da DP pode estar relacionado com os distúrbios do sono e, assim sendo, poderia ser melhorada com a correção dos mesmos (SANTOS et al., 2013).

Em pacientes com a DP, os distúrbios do sono estão fortemente relacionados com os sintomas depressivos e ansiosos. Um estudo clínico com pacientes com DP demonstrou que alterações do sono estavam relacionadas com níveis elevados de transtornos de humor (PALMERI et al., 2019). Rutten e colaboradores (2017) apontaram que há uma relação bidirecional entre a ansiedade, depressão e insônia, o que sugere que estes contribuem para uma sintomatologia negativa na DP (RUTTEN et al., 2017).

Estudos demonstraram que a fragmentação do sono REM pode causar distúrbios emocionais, interferindo assim na regulação dos processos

emocionais (GROS; VIDENOVIC, 2020). Em pacientes com DP, a degeneração dos núcleos do tronco encefálico (envolvidos na regulação do ciclo sono-vigília) levam a diminuição da estabilidade do sono REM (RUTTEN et al., 2017). Além disso, os pacientes com DP tornam-se mais propensos a desenvolverem distúrbios do sono devido à própria sintomatologia da DP. Em nosso estudo, todos os pacientes apresentavam distúrbios do sono durante a primeira avaliação, sendo insônia, sonolência diurna excessiva, ou até mesmo, relacionada com a qualidade do sono. Com relação a qualidade do sono, três pacientes (Pacientes 1, 3 e 5) apresentaram melhora perceptível sobre a qualidade do sono. Enquanto um paciente manteve os escores ao longo do estudo. Um paciente apresentou uma piora na qualidade do sono. Quando observamos os pacientes quanto à sonolência diurna, notamos que apenas dois pacientes apresentaram um ganho positivo sobre a melhora dos sintomas. Enquanto dois pacientes apresentaram uma elevação dos escores, significando uma piora dos sintomas relacionados à sonolência diurna, e outro paciente manteve o escore até o final do estudo.

A insônia pode colaborar com o desenvolvimento ou progressão dos sintomas ansiosos em pacientes com DP (CASTRO et al., 2013). Em nosso estudo, apenas um paciente não apresentava insônia durante as três primeiras avaliações, porém na quarta avaliação apresentou uma elevação para 4 pontos no escore e, este foi reduzido para 1 na última avaliação. Os outros participantes apresentaram insônia e demonstraram uma redução dos escores ao longo das avaliações, podendo destacar o paciente 4, que apresentou uma melhora considerável ao final do estudo. Sabe-se que a insônia é resultado de uma hiperexcitação, ou seja, há aumento dos sintomas cognitivo, emocional e fisiológico, ou seja, o fato do paciente se imaginar com a condição de doença crônica progressiva, que tem como resultado a incapacidade, perda cognitiva, isso promove emoções negativas, que levam a excitações fisiológicas e como consequência afetando o sono do paciente (RIEMANN et al., 2010). Estes distúrbios do sono, associados com os transtornos de humor, contribuem para que o indivíduo apresente uma grande redução na sua qualidade de vida.

5.4 EFEITOS NA QUALIDADE DE VIDA

Sabe-se que a DP é uma doença neurodegenerativa e progressiva, e que ocorre um comprometimento motor, cognitivo e autonômico (RAO et al., 2003; SANTANGELO et al., 2017). As alternativas farmacológicas disponíveis têm por objetivo controlar a sintomatologia, porém a associação de medicamentos acaba provocando efeitos indesejáveis e aliados ao custo elevado do tratamento, muitos pacientes acabam abandonando o tratamento e tendo uma piora na progressão da doença (FRANK et al., 2007). Esses fatores colaboram com uma piora na qualidade de vida desses indivíduos, desta forma, faz-se necessário o desenvolvimento de estudos que visem avaliar o efeito dos canabinoides na qualidade de vida de pacientes com DP, tendo em vista que estudos clínicos realizaram esse tipo de avaliação.

Um estudo conduzido por Zuardi e colaboradores (2009), consistiu em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo envolvendo a administração de forma oral de CBD 75 mg/dia ou 300 mg/dia, ou placebo, durante 6 semanas em 21 pacientes com DP sem presença de demência ou quaisquer outras comorbidades psiquiátricas. Os indivíduos foram avaliados quanto a qualidade de vida, bem-estar, sintomas motores e gerais da DP, antes da primeira administração de CBD e/ou placebo e ao final do tratamento. Também foram analisados os possíveis efeitos neuroprotetores do CBD, através dos níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e as razões de N-acetilaspártato para creatina nos gânglios basais laterais, realizados através da espectroscopia de ressonância magnética. Ao final do estudo, observou-se que a dose de 300 mg/dia quando comparada com o placebo, demonstrou melhoras significativas no questionário de qualidade de vida. Além disso, também pode-se observar melhoras significativas entre o placebo e as duas doses de CBD administradas, sobre os domínios “atividades da vida diária” e “estigma” do questionário de qualidade de vida (PDQ-39). Os resultados do estudo sugerem que os pacientes apresentaram melhoras significativas no seu bem-estar e qualidade de vida. Não foram relatados quaisquer efeitos adversos, bem como, efeitos significativos sobre as outras métricas (CHAGAS et al., 2014a). Em nosso estudo observamos uma melhora na qualidade de vida dos pacientes, porém não foi homogênea. Sabemos o quanto o suporte familiar, os transtornos de humor, sono e cognição

podem influenciar nesses dados. Além disso, o questionário de avaliação da qualidade de vida deve ser o primeiro a ser aplicado, tendo em vista que este avalia os últimos 30 dias do paciente. Em nosso estudo não houve esse cuidado, e por esse motivo, os pacientes poderiam estar cansados no momento da entrevista e terem respondido o questionário de forma rápida e sem a devida atenção. O que talvez poderia justificar essa heterogeneidade dos resultados.

Nosso estudo tem algumas limitações em relação à metodologia. O primeiro é o número de pacientes, pois tivemos procura por apenas 8 pacientes, sendo que terminamos o estudo com apenas cinco. Além disso, não poderíamos criar um grupo placebo, então, todos os pacientes sabiam que estavam recebendo alguma dose de canabinóide. Finalmente, considerando que DP é uma doença crônica e progressiva, seria importante realizar um estudo com um seguimento mais longo para avaliar a eficácia da medicação nesses sintomas não motores, e com amostras suficientes, para que haja análise estatística para que esses dados possam ser traduzidos.

Tomados em conjunto, nosso estudo mostrou pela primeira vez que baixas doses de canabinoides podem melhorar os sintomas não motores da DP. Juntos, a melhora nos distúrbios do sono e do humor foram aparentemente a principal causa da melhor qualidade de vida de pacientes e suas famílias. Esses dados demonstram que os canabinóides apresentam resultados promissores para o tratamento dos sintomas não motores da DP. Além disso, o tratamento com canabinoides poderia reduzir a polimedicação desses pacientes, induzindo uma melhor adesão ao tratamento e tornando-o mais barato. Estudos duplo-cegos e randomizados com um número maior de pacientes são necessários para confirmar e validar nossos achados, principalmente no que diz respeito às baixas doses utilizadas neste estudo.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As duas doses de um extrato contendo canabinoides se mostraram potencialmente terapêuticas para os sintomas não motores da DP. Os dados apresentados pelo nosso estudo demonstraram que baixas concentrações de canabinoides podem promover melhora sobre os sintomas não motores da DP, sintomas como depressão, ansiedade, sono, cognição e qualidade de vida. A melhora dos transtornos de humor e dos distúrbios do sono foram as principais responsáveis pela melhora na qualidade de vida dos pacientes. Esses dados demonstram que os canabinoides apresentam resultados promissores para o tratamento dos sintomas não motores da DP.

REFERÊNCIAS

AARSLAND, D.; KRAMBERGER, M. G. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 5, n. 3, p. 659-667, 2015.

ALEXANDER, G. E.; CRUTCHER, M.I D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. **Trends in Neurosciences**, v. 13, n. 7, p. 266-271, 1990.

ARREOLA, R. et al. Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine. **Journal of Immunology Research**, v. 16, 2016.

ASHTON, J. C. Emerging treatment options for spasticity in multiple sclerosis—clinical utility of cannabinoids. **Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease**, v. 1, p. 15-23, 2011.

BABSON, K. A.; SOTTILE, J.; MORABITO, D. *Cannabis*, cannabinoids, and sleep: a review of the literature. **Current Psychiatry Reports**, v. 19, n. 4, p. 1-12, 2017.

BAIK, J. H. Dopamine signaling in reward-related behaviors. **Frontiers in Neural Circuits**, v. 7, p. 152, 2013.

BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson disease. **European journal of neurology**, v. 27, n. 1, p. 27-42, 2020.

BEAUCHAINE, T. P. et al. Multifinality in the development of personality disorders: A Biology xSexx Environment interaction model of antisocial and borderline traits. **Development and Psychopathology**, v. 21, n. 3, p. 735-770, 2009.

BEAULIEU, J. M.; ESPINOZA, S.; GAINETDINOV, R. R. Dopamine receptors—IUPHAR R eview 13. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 1, p. 1-23, 2015.

BEDSE, G. et al. Altered expression of the CB1 cannabinoid receptor in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 40, n. 3, p. 701-712, 2014.

BEKRIS, L. M.; MATA, I.; ZABETIAN, C. P. The Genetics of Parkinson Disease. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v.23, n.4, p. 228–242, 2010.

BERARDELLI, A. et al. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. **Brain**, v. 124, n. 11, p. 2131-2146, 2001.

BERGAMASCHI, M. M. et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naive social phobia patients. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 6, p. 1219-1226, 2011.

BERTOLAZI, A. N. et al. Portuguese-language version of the epworth sleepiness scale: Validation for use in Brazil | Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 9, p. 877–883, 2009.

BERTOLAZI, A. N. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Medicine**, v. 12, n. 1, p. 70–75, 2011.

BILKEI-GORZO, A. et al. A chronic low dose of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice. **Nature Medicine**, v. 23, n. 6, p. 782, 2017.

BILKEI-GORZO, A. The endocannabinoid system in normal and pathological brain ageing. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 367, n. 1607, p. 3326-3341, 2012.

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

BOHNEN, N. I. et al. Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 78, n. 6, p. 641-643, 2007.

BOVOLENTA, T. M.; FELÍCIO, A. C. O doente de Parkinson no contexto das Políticas Públicas de Saúde no Brasil. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, p. 7-9, 2016.

BRAAK, H. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 24, n. 2, p. 197-211, 2003.

BRASIL. Portaria nº 228, de 10 de maio de 2010. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas-Doença De Parkinson**. 2010.

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

BRICHTA, L.; GREENGARD, P. Molecular determinants of selective dopaminergic vulnerability in Parkinson's disease: an update. **Frontiers in Neuroanatomy**, v. 8, p. 1-16, 2014.

BROUSSOLLE, E. et al. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. **Movement Disorders**, v. 22, n. 7, p. 909-914, 2007.

BRUCKI, S. et al. Cannabinoids in neurology—Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 73, n. 4, p. 371-374, 2015.

BRUGUEROLLE, B.; SIMON, N. Biologic rhythms and Parkinson's disease: A chronopharmacologic approach to considering fluctuations in function. **Clinical Neuropharmacology**, 2002.

BURN, D. J. The treatment of cognitive impairment associated with Parkinson's disease. **Brain Pathology**, v. 20, n. 3, p. 672-678, 2010.

CABREIRA, V.; MASSANO, J. Parkinson's disease: clinical review and update. **Acta Medica Portuguesa**, v. 32, n. 10, p. 661-670, 2019.

CALABRESI, P.; PICCONI, B.; TOZZI, A.; GHIGLIERI, V.; DI FILIPPO, M. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. **Nature Neuroscience**, v. 17, p. 1022-1030, 2014.

CAMARGOS, A. C. R. et al. O impacto da doença de adioti na qualidade de vida: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 8, n. 3, p. 267-272, 2004.

CAMPOS, A. C. et al. Plastic and neuroprotective mechanisms involved in the therapeutic effects of cannabidiol in psychiatric disorders. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 269, 2017.

CAMPOS, A. C.; GUIMARÃES, F. S. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. **Psychopharmacology**, v. 199, n. 2, p. 223-230, 2008.

CARDOSO, S. V. **Hiposmia: correlação com o desempenho cognitivo em pacientes com doença e Parkinson**. 2016.

CARLINI, E. A.; CUNHA, J. M. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 21, n. S1, p. 417S-427S, 1981.

CAROD-ARTAL, F. J. et al. Anxiety and depression: main determinants of health-related quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 14, n. 2, p. 102-108, 2008.

CAROD-ARTAL, F. J.; MARTINEZ-MARTIN, P.; VARGAS, A. P. Independent validation of SCOPA–psychosocial and metric properties of the PDQ-39 Brazilian version. **Movement Disorders**, v. 22, n. 1, p. 91-98, 2007.

CASTRO, L. DE S. **Adaptação e Validação do Índice de Gravidade de Insônia (IGI): Caracterização Populacional, Valores Normativos e Aspectos Associados**. 2011.

CASTRO, L. S. et al. Objective prevalence of insomnia in the São Paulo, Brazil epidemiologic sleep study. **Annals of neurology**, v. 74, n. 4, p. 537-546, 2013.

CHAGAS, M. H. N. et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 11, p. 1088-1098, 2014a.

CHAGAS, M. H. N. 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. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 39, n. 5, p. 564-566, 2014b.

CHAGAS, M. H. N. 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. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 39, n. 5, p. 564-566, 2014.

CHAGAS, M. H. N. et al. Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. **Journal of Psychopharmacology**, v. 27, n. 3, p. 312-316, 2013.

CHAGAS, M. H. N. 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 & Related Disorders**, v. 16, n. 1, p. 42-45, 2010.

CHAHINE, L.; TARSY, D. Management of nonmotor symptoms in Parkinson disease. **UpToDate**, fev, 2020.

CHILDS, E.; LUTZ, J. A.; DE WIT, H. Dose-related effects of delta-9-THC on emotional responses to acute psychosocial stress. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 177, p. 136-144, 2017.

CHOU, K. L. Clinical manifestations of Parkinson disease. **UpToDate**. Retrieved on, v. 7, p. 22, 2013.

CICCHETTI, F.; DROUIN-OUELLET, J.; GROSS, R.E. Environmental toxins and Parkinson's disease: what have we learned from pesticide-induced animal models. **Trends Pharmacological Sciences**, v. 30, n.9, p. 475-483. 2009.

CONNOLLY, B. S.; LANG, A. E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. **Jama**, v. 311, n. 16, p. 1670-1683, 2014.

CRIPPA, J. A. et al. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 2, p. 417, 2004.

CRIPPA, J. A. et al. The effect of cannabidiol (CBD), a *Cannabis sativa* constituent, on neural correlates of anxiety: a regional cerebral blood flow study. **Schizophrenia Bulletin**, v. 35, p. 197-198, 2009.

CRIPPA, J. A. S. et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. **Journal of Psychopharmacology**, v. 25, n. 1, p. 121-130, 2011.

CUNHA, J. A. et al. Manual da versão em português das Escalas Beck. **São Paulo: casa do psicólogo**, v. 256, p. 11-3, 2001.

CURRAIS, A. et al. Amyloid proteotoxicity initiates an inflammatory response blocked by cannabinoids. **npj Aging and Mechanisms of Disease**, v. 2, p. 16012, 2016.

CURY, R. M.; PAMPLONA, F. A.; LOSS, C. G.; SILVA, E. G.; NASCIMENTO, F. P. Cannabinoid Microdosing Improves Spasticity in a Traumatic Brain Injury Patient: A Case Study. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, n. 5, p. 325-335, 2019.

DAUER, W.; PRZEDBORSKI, S. Parkinson's disease: mechanisms and models. **Neuron**, v. 39, n. 6, p. 889-909, 2003.

DAWSON, T. M.; KO, H. S.; DAWSON, V. L. Genetic animal models of Parkinson's disease. **Neuron**, v. 66, n. 5, p. 646-661, 2010.

DE FARIA, S. M. et al. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 2, p. 189-196, 2020.

DE LAU, L. M. L.; BRETELER, M. M. B. Epidemiology of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 6, p. 525-535, 2006.

DI GIOVANNI, G. et al. Monoaminergic and histaminergic strategies and treatments in brain diseases. **Frontiers in Neuroscience**, v. 10, 2016.

DI MARZO, V. et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. **Nature**, v. 372, n. 6507, p. 686, 1994.

DISSANAYAKA, N. N. W. et al. The clinical spectrum of anxiety in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 29, n. 8, p. 967-975, 2014.

DISSANAYAKA, N. N. W. et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. **Movement Disorders**, v. 25, n. 7, p. 838-845, 2010.

DOBKIN, R. D.; ALLEN, L. A.; MENZA, M. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: A pilot study. **Movement Disorders**, v. 22, n. 7, p. 946-952, 2007.

DORSEY, E. R.; ELBAZ, A. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 11, p. 939-953, 2018.

DOS SANTOS STEIDL, E. M.; ZIEGLER, J. R.; FERREIRA, F. V. Doença de Parkinson: revisão bibliográfica. **Disciplinarum Scientia | Saúde**, v. 8, n. 1, p. 115-129, 2016.

DOS-SANTOS-PEREIRA, M. et al. Co-administration of cannabidiol and capsazepine reduces L-DOPA-induced dyskinesia in mice: possible mechanism of action. **Neurobiology of Disease**, v. 94, p. 179-195, 2016.

DUBOIS, B.; PILLON, B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 244, n. 1, p. 2-8, 1996.

DURSO, R. et al. Variable absorption of carbidopa affects both peripheral and central levodopa metabolism. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 40, n. 8, p. 854-860, 2000.

EL-ALFY, A. T. et al. Antidepressant-like effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 95, n. 4, p. 434-442, 2010.

EVANS, J. R. et al. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 82, n. 10, p. 1112–1118, 2011.

FACKRELL, R. et al. Noninvasive options for 'wearing-off' in Parkinson's disease: a clinical consensus from a panel of UK Parkinson's disease specialists. **Neurodegenerative Disease Management**, v. 8, n. 5, p. 349-360, 2018.

FAHN, S. "On-off" phenomenon with levodopa therapy in parkinsonism: Clinical and pharmacologic correlations and the effect of intramuscular pyridoxine. **Neurology**, v. 24, n. 5, p. 431-431, 1974.

FEARNLEY, J.M.; LEES, A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra in regional selectivity. **Brain**, n. 114, p. 2283-2301, 1991.

FERNANDEZ, H. H. Updates in the medical management of Parkinson disease. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 79, n. 1, p. 28-35, 2012.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J. et al. Cannabinoid CB2 receptor: a new target for controlling neural cell survival?. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 28, n. 1, p. 39-45, 2007.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J. et al. Prospects for cannabinoid therapies in basal ganglia disorders. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1365-1378, 2011.

FERNÁNDEZ-RUIZ, Javier et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid?. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 2, p. 323-333, 2013.

FERRARI, M. C. F. et al. Structural magnetic resonance imaging in anxiety disorders: an update of research findings. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 30, n. 3, p. 251-264, 2008.

FERRER, I. et al. Neuropathology of sporadic Parkinson disease before the appearance of parkinsonism: preclinical Parkinson disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 118, n. 5, p. 821-839, 2011.

FOLTYNIE, T. et al. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. **Brain**, v. 127, n. 3, p. 550-560, 2004.

FORSAA, E. B. et al. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. **Neurology**, v. 75, n. 14, p. 1270-1276, 2010.

FRANK, M. J. et al. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. **Science**, v. 318, n. 5854, p. 1309-1312, 2007.

FUSAR-POLI, P. et al. Distinct effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. **Archives of General Psychiatry**, v. 66, n. 1, p. 95-105, 2009.

GALATI, S.; STEFANI, A. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: All that glitters isn't gold?. **Movement Disorders**, v. 30, n. 5, p. 632-637, 2015.

GAO, F. et al. Mitophagy in Parkinson's disease: pathogenic and therapeutic implications. **Frontiers in Neurology**, v. 8, p. 527, 2017.

GAONI, Y.; MECHOULAM, R. Isolation and structure of. DELTA.-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. **Journal of the American Chemical Society**, v. 93, n. 1, p. 217-224, 1971.

GARCÍA-ARENCIBIA, M.; GARCÍA, C.; FERNÁNDEZ-RUIZ, J. Cannabinoids and Parkinson's disease. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)**, v. 8, n. 6, p. 432-439, 2009.

GILLAN, R. et al. Comparison of *Cannabis sativa* by random amplification of polymorphic DNA (RAPD) and HPLC of cannabinoids: a preliminary study. Science & justice: **Journal of the Forensic Science Society**, v. 35, n. 3, p. 169-177, 1995.

GIROUX, M. L. Parkinson disease: managing a complex, progressive disease at all stages. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 74, n. 5, p. 313, 2007.

GOMES, F. V.; DEL BEL, Elaine A.; GUIMARÃES, Francisco S. Cannabidiol attenuates catalepsy induced by distinct pharmacological mechanisms via 5-HT_{1A} receptor activation in mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 46, p. 43-47, 2013.

GOMES-OLIVEIRA, M. H. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 34, p. 389-394, 2012.

GRATWICKE, J.; JAHANSHAHI, M.; FOLTYNIE, T. Parkinson's disease dementia: A neural networks perspective. **Brain**, v. 138, n. 6, p. 1454–1476, 2015.

GROS, P.; VIDENOVIC, A. Overview of Sleep and Circadian Rhythm Disorders in Parkinson Disease. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 36, n. 1, p. 119–130, 2020.

GROTENHERMEN, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 42, n. 4, p. 327-360, 2003.

GUERRERO, E. et al. Recent advances in α -synuclein functions, advanced glycation, and toxicity: implications for Parkinson's disease. **Molecular Neurobiology**, v. 47, n. 2, p. 525-536, 2013.

GUZMAN, M. Cannabinoids: potential anticancer agents. **Nature reviews cancer**, v. 3, n. 10, p. 745-755, 2003.

HALLAK, J. E. et al. National Science and Technology Institute for Translational Medicine (INCT-TM): Advancing the field in translational medicine and mental health. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. 1, 2010.

HAYES, M. T. Parkinson's disease and parkinsonism. **The American Journal of Medicine**, v. 132, n. 7, p. 802-807, 2019.

HERLOFSON, K.; LARSEN, J. P. The influence of fatigue on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 107, n. 1, p. 1-6, 2003.

HERRERA, A. et al. Are Dopamine Oxidation Metabolites Involved in the Loss of Dopaminergic Neurons in the Nigrostriatal System in Parkinson's Disease? **ACS Chemical Neuroscience**, v. 8, n. 4, p. 702–711, 2017.

HERRERO, M. T.; PAGONABARRAGA, J.; LINAZASORO, G. Neuroprotective role of dopamine agonists: evidence from animal models and clinical studies. **The Neurologist**, v. 17, p. S54-S66, 2011.

HUANG, C. W. et al. Role of n-3 polyunsaturated fatty acids in ameliorating the obesity-induced metabolic syndrome in animal models and humans. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 10, 2016.

HUGHES, T. A. et al. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. **Acta Adiotive Scandinavica**, v. 110, n. 2, p. 118-123, 2004.

HUOT, P.; FOX, S. H. The serotonergic system in motor and non-motor manifestations of Parkinson's disease. **Experimental Brain Research**, v. 230, n. 4, p. 463-476, 2013.

HUSSL, A.; SEPPI, K.; POEWE, W. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease. **Expert review of Neurotherapeutics**, v. 13, n. 6, p. 581-583, 2013.

JANKOVIC, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 79, n. 4, p. 368-376, 2008.

JOHANSEN, K. K. et al. Biomarkers: Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 16, n. 5, p. 307-315, 2010.

KANG, U. J.; FANG, S. (Org.). Doença de Parkinson. In: LOUIS, E. D.; MAYER, S. A.; ROWLAND, L. P. Tratado de Neurologia. 13.ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2018. p. 702-720.

KLUGER, B. et al. The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders. **Movement Disorders**, v. 30, n. 3, p. 313-327, 2015.

KÖFALVI, A. et al. Involvement of cannabinoid receptors in the regulation of neurotransmitter release in the rodent striatum: a combined immunochemical and pharmacological analysis. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 11, p. 2874-2884, 2005.

KOO, H. J.; LEE, H. J.; IM, H. Sequence determinants regulating fibrillation of human α -synuclein. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 368, n. 3, p. 772-778, 2008.

KOPPEL, J. et al. CB2 receptor deficiency increases amyloid pathology and alters tau processing in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. **Molecular Medicine**, v. 20, n. 1, p. 29-36, 2014.

KOSTIC, V. S. et al. Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. **Neurology**, v. 75, n. 10, p. 857-863, 2010.

KUMMER, A.; TEIXEIRA, A. L. Neuropsychiatry of Parkinson's disease. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 67, n. 3B, p. 930-939, 2009.

KURNIK, M.; THOR, P. The non-motor complications in Parkinson's disease: what can we learn from animal models? **Folia Medica Cracoviensia**, v. 2, p. 69-84, 2015.

LAWSON, R. A. et al. Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 20, n. 10, p. 1071-1075, 2014.

LEENTJENS, A. F. G. et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. **Movement Disorders**, v. 23, n. 14, p. 2015-2025, 2008.

LENA, I. et al. Variations in extracellular levels of dopamine, noradrenaline, glutamate, and aspartate across the sleep-wake cycle in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of freely moving rats. **Journal of Neuroscience Research**, v. 81, n. 6, p. 891-899, 2005.

LESAGE, S.; BRICE, A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. **Human Molecular Genetics**, v.18, p. 48-59, 2009.

LIMA, M. M. S. et al. Blockage of dopaminergic D2 receptors produces decrease of REM but not of slow wave sleep in rats after REM sleep deprivation. **Behavioural Brain Research**, v. 188, n. 2, p. 406-411, 2008a.

LIMA, M. M. S. et al. L0022 Effects of sleep deprivation on tyrosine hydroxylase expression and dopamine-related behaviors in two models of Parkinson's Disease. **Sleep Medicine**, n. 8, p. S103, 2007a.

LIMA, M. M. S. et al. Paradoxical sleep deprivation modulates tyrosine hydroxylase expression in the nigrostriatal pathway and attenuates motor deficits induced by dopaminergic depletion. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)**, v. 11, n. 4, p. 359-368, 2012.

LIMA, M. M. S. et al. The role of the substantia nigra pars compacta in regulating sleep patterns in rats. **PLoS One**, v. 2, n. 6, 2007b.

LIMA, M. M. S. Sleep disturbances in Parkinson's disease: the contribution of dopamine in REM sleep regulation. **Sleep Medicine Reviews**, v. 17, n. 5, p. 367-375, 2013.

LIMA, M. M. S.; REKSIDLER, A. B. B.; VITAL, M. A. B. F. The neurobiology of the substantia nigra pars compacta: from motor to sleep regulation. **Birth, Life and Death of Dopaminergic Neurons in the Substantia Nigra**, p. 135-145, 2009.

LIMA, M. M. S.; REKSIDLER, A. B.; VITAL, M. A. B. F. The dopaminergic dilemma: Sleep or wake? Implications in Parkinson's disease. **Bioscience Hypotheses**, v. 1, n. 1, p. 9-13, 2008b.

LINARES, I. M. P. et al. No acute effects of cannabidiol on the sleep-wake cycle of healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 315, 2018.

LIU, Z. et al. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, n.1, 2017.

LONG, L. E. et al. A behavioural comparison of acute and chronic Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in C57BL/6J Arc mice. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 13, n. 7, p. 861-876, 2010.

LOTAN, I. et al. *Cannabis* (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: An open-label observational study. **Clinical neuropharmacology**, v. 37, n. 2, p. 41-44, 2014.

LUQUIN-PIUDO, M. R.; SANZ, P. Dopamine receptors, motor responses, and dopaminergic agonists. **The Neurologist**, v. 17, p. S2-S8, 2011.

MALAK, A. L. S. B. et al. Symptoms of depression in patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 11, p. 145-153, 2017.

MARSH, L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 13, n. 12, p. 409, 2013.

MATOS, R. L. A. et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MATSUI, H. et al. Minor depression and brain perfusion images in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 21, n. 8, p. 1169-1174, 2006.

MAYBERG, H. S.; SOLOMON, D. H. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. **Advances in Neurology**, v. 65, p. 49, 1995.

MECHOULAM, R. et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. **Biochemical Pharmacology**, v. 50, n. 1, p. 83-90, 1995.

MELO, L. M.; BARBOSA, E. R.; CARAMELLI, P. Declínio cognitivo e demência associados à doença de Parkinson: características clínicas e tratamento. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 34, p. 176-183, 2007.

MEMÓRIA, C. M. et al. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 28, n. 1, p. 34-40, 2013.

MENZA, M. et al. Sleep disturbances in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 25, n. S1, 2010.

MORALES, P.; REGGIO, P. H. An update on non-CB1, non-CB2 cannabinoid related G-protein-coupled receptors. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 2, n. 1, p. 265-273, 2017.

MOURA, K. C. V. **Relação entre fatores genéticos envolvidos em vias metabólicas mitocondriais e a doença de Parkinson**. 2013.

MUSLIMOVIĆ, D. et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. **Neurology**, v. 65, n. 8, p. 1239-1245, 2005.

NICHOLSON, G.; PEREIRA, A. C.; HALL, G. M. Parkinson's disease and anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 89, n. 6, p. 904-916, 2002.

NICHOLSON, A. N. et al. Effect of Δ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 24, n. 3, p. 305-313, 2004.

NUNES, J. F. et al. A aplicação de terapias alternativas no controle da ansiedade em profissionais atuantes em um grupo pela unidade infanto-juvenil de onco-hematologia. **Inova Saúde**, v. 7, n. 1, p. 01-26, 2018.

NYHOLM, D. et al. Levodopa infusion combined with entacapone or tolcapone in Parkinson disease: a pilot trial. **European Journal of Neurology**, v. 19, n. 6, p. 820-826, 2012.

OLANOW, C. W.; STERN, M. B.; SETHI, K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). **Neurology**, v. 72, n. 21 Supplement 4, p. S1-S136, 2009.

OZDILEK, B.; GUNAL, D. I. Motor and non-motor symptoms in Turkish patients with Parkinson's disease affecting family caregiver burden and quality of life. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 24, n. 4, p. 478-483, 2012.

PALMERI, R. et al. Potential predictors of quality of life in Parkinson's Disease: Sleep and mood disorders. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 70, n. xxxx, p. 113-117, 2019.

PAMPLONA, F. A.; DA SILVA, L. R.; COAN, A. C. Potential clinical benefits of CBD-rich *cannabis* extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: observational data meta-analysis. **Frontiers in Neurology**, v. 9, p. 759, 2018.

PAMPLONA, F. A.; TAKAHASHI, R. N. Psychopharmacology of the endocannabinoids: far beyond anandamide. **Journal of Psychopharmacology**, v. 26, n. 1, p. 7-22, 2012.

PATIL, K. R. et al. Phytocannabinoids for cancer therapeutics: Recent updates and future prospects. **Current Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 30, p. 3472-3501, 2015.

PERES, F. F. et al. Cannabidiol prevents motor and cognitive impairments induced by reserpine in rats. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, p. 343, 2016.

PERES, F. F. et al. Cannabidiol as a promising strategy to treat and prevent movement disorders?. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 482, 2018.

PERTWEE, R. G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. **Pharmacology and Therapeutics**, 1997.

PERTWEE, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. **British Journal of Pharmacology**, v. 153, n. 2, p. 199-215, 2008.

PETERNELLA, F. M. N.; MARCON, S.S. Qualidade de vida de indivíduos com Parkinson e sua relação com tempo de evolução e gravidade da doença. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 20, n. 2, 2012.

PINHEIRO, J. E. S.; BARBOSA, M. T. Doença de Parkinson e Outros Distúrbios do Movimento em Idosos. In: FREITAS, E. V. D.; PY, L. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 4.ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2018. p. 360-370.

PIOMELLI, D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 11, p. 873, 2003.

POLITIS, M. et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. **Neurology**, v. 75, n. 21, p. 1920-1927, 2010.

PORRAS, F. E. et al. Motor effects of the non-psychotropic phytocannabinoid cannabidiol that are mediated by 5-HT_{1A} receptors. **Neuropharmacology**, v. 75, p. 155-163, 2013.

PRADO, R. C. P.; FERREIRA, L. C.; ANDRADE, V. M. Perfil cognitivo de pacientes portadores de doença de Parkinson. **Scientia Plena**, v. 5, n. 11, 2009.

PROENÇA, M. B. et al. Dopaminergic D2 receptor is a key player in the substantia nigra pars compacta neuronal activation mediated by REM sleep deprivation. **Neuropharmacology**, v. 76, p. 118-126, 2014.

RANA, A. Q. et al. Parkinson's disease: a review of non-motor symptoms. **Expert review of Neurotherapeutics**, v. 15, n. 5, p. 549-562, 2015.

RAO, G. et al. Does this patient have Parkinson disease?. **Jama**, v. 289, n. 3, p. 347-353, 2003.

RASCOL, O. et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 20, p. 1484-1491, 2000.

RIEDER, C. R. Cannabidiol in Parkinson's disease. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 42, p. 126-127, 2020.

RIEMANN, D. et al. The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence. **Sleep Medicine Reviews**, v. 14, n. 1, p. 19–31, 2010.

ROCHA, M. S. G. et al. Doença de Parkinson: aspectos neuropsicológicos. **Andrade VM, Santos FH, Bueno OFA, organizadores. Neuropsicologia hoje. São Paulo: Artes Médicas**, p. 349-70, 2004.

RODRIGUES, M.; CAMPOS, L. C. Estratégia para o tratamento com levodopa na doença de Parkinson. **Revista Analytica**, v. 23, p. 44-51, 2006.

RUSSO, E. B. Clinical endocannabinoid deficiency reconsidered: current research supports the theory in migraine, fibromyalgia, irritable bowel, and other treatment-resistant syndromes. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 1, n. 1, p. 154-165, 2016.

RUSSO, E. B.; MARCU, J. *Cannabis* pharmacology: the usual suspects and a few promising leads. **Advances in Pharmacology**, v. 80, p. 67-134, 2017.

RUTTEN, S. et al. The bidirectional longitudinal relationship between insomnia, depression and anxiety in patients with early-stage, medication-naïve Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 39, p. 31–36, 2017.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. suppl 1, p. 57-514, 2010.

SALES, A. J. et al. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 86, p. 255-261, 2018.

SANTANGELO, G. et al. Personality in Parkinson's disease: Clinical, behavioural and cognitive correlates. **Journal of the neurological sciences**, v. 374, p. 17-25, 2017.

SANTOS, C. A. et al. Gentle handling temporarily increases c-Fos in the substantia nigra pars compacta. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 41, n. 10, p. 920-925, 2008.

SCHUBART, C. D. et al. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 1, p. 51-64, 2014.

SELVARAJ, V. K.; KESHAVAMURTHY, B. Sleep dysfunction in Parkinson's disease. **Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR**, v. 10, n. 2, p. OC09, 2016.

SHAHNAWAZ KHAN, M. et al. Targeting Parkinson's-tyrosine hydroxylase and oxidative stress as points of interventions. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)**, v. 11, n. 4, p. 369-380, 2012.

SHEN, Y.; LIU, C. F. Sleep disorders in Parkinson's disease: present status and future prospects. **Chinese Medical Journal**, v. 131, n. 8, p. 883, 2018.

SHOJI, Y. et al. Neural substrates of cognitive subtypes in Parkinson's disease: A 3- year longitudinal study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, 2014.

SMELTERE, L.; KUZNECOVS, V.; ERTS, R. Depression and social phobia in essential tremor and Parkinson's disease. **Brain and Behavior**, v. 7, n. 9, 2017.

SOUZA, Â. M. A. et al. **Grupo Terapêutico com mulheres com Transtornos de Ansiedade: Avaliação pela escala de ansiedade de Hamilton**. 2008.

STAMPANONI BASSI, M. et al. Cannabinoids in Parkinson's Disease. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 2, n. 1, p. 21-29, 2017.

STANDAERT, D.G.; GALANTER, J.M. Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

STARKSTEIN, S. E. et al. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 55, n. 5, p. 377-382, 1992.

SVENNINGSSON, P. et al. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. **The Lancet Neurology**, v. 11, n. 8, p. 697-707, 2012.

THOMAS, B.; BEAL, M. Flint. Molecular insights into Parkinson's disease. **F1000 medicine reports**, v. 3, 2011.

TRITSCH, N. X.; SABATINI, B. L. Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. **Neuron**, v. 76, n. 1, p. 33-50, 2012.

TROEUNG, L.; EGAN, S. J.; GASSON, N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. **PLoS One**, v. 8, n. 11, p. e79510, 2013.

TRZESNIAK, C.; ARAÚJO, D.; CRIPPA, J. A. S. Magnetic resonance spectroscopy in anxiety disorders. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 20, n. 2, p. 56-71, 2008.

TYSNES, O. B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's Disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 128, p. 901-905, 2017

VALENTI, M. et al. Differential diurnal variations of anandamide and 2-arachidonoyl-glycerol levels in rat brain. **Cellular and Molecular Life Sciences CMLS**, v. 61, n. 7, p. 945-950, 2004.

VARANESE, S. et al. Treatment of advanced Parkinson's disease. **Parkinson's Disease**, v. 2010, 2010.

VAUGHN, L. K. et al. Endocannabinoid signalling: has it got rhythm?. **British Journal of Pharmacology**, v. 160, n. 3, p. 530-543, 2010.

VEAZEY, C. et al. Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 17, n. 3, p. 310-323, 2005.

VIDENOVIC, A. et al. "The clocks that time us" - Circadian rhythms in neurodegenerative disorders. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 12, p. 683-693, 2014.

VRIEND, C. et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [123I] FP-CIT binding in the caudate nucleus. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 85, n. 2, p. 159-164, 2014.

WALTER, L. et al. Astrocytes in culture produce anandamide and other acylethanolamides. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 23, p. 20869-20876, 2002.

WALTER, L. et al. Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. **Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 4, p. 1398-1405, 2003.

WEINTRAUB, D.; COMELLA, C. L.; HORN, S. Parkinson's disease--Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. **American Journal of Managed Care**, v. 14, n. 2 Suppl, p. S40-S48, 2008.

WILD, L. B. et al. Characterization of cognitive and motor performance during dual-tasking in healthy older adults and patients with Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 260, n. 2, p. 580-589, 2013.

WIRDEFELDT, K. et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. **European Journal of Epidemiology**, v. 26, n. 1, p. 1, 2011.

WOOTEN, G. F. et al. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 75, n. 4, p. 637-639, 2004.

ZANELATI, T. V. et al. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT_{1A} receptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 159, n. 1, p. 122-128, 2010.

ZANIGNI, S. et al. REM behaviour disorder and neurodegenerative diseases. **Sleep Medicine**, v. 12, p. S54-S58, 2011.

ZESIEWICZ, T. A. et al. Current issues in depression in Parkinson's disease. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 7, n. 2, p. 110-118, 1999.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p. 833, 2018.

ZUARDI, A. W. et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. **Journal of Psychopharmacology**, v. 23, n. 8, p. 979-983, 2009.

ZUARDI, A. W. et al. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. **Journal of Psychopharmacology**, v. 7, n. 1_suppl, p. 82-88, 1993.

ANEXOS

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP

UNOESTE - UNIVERSIDADE
DO OESTE PAULISTA



PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do Efeito Terapêutico e Analgésico de Microdoses de Extrato Padronizado de Cannabis sativa em Pacientes com Doença de Parkinson: Um Estudo Clínico Duplo-cego, Randomizado e Controlado

Pesquisador: ANA CAROLINA MARTINS GOMES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 87333418.9.0000.5515

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRACAO LATINO-AMERICANA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.724.163

Apresentação do Projeto:

Esse projeto será um estudo duplo-cego, randomizado, prospectivo e controlado, tendo como ferramentas terapêuticas o placebo e o extrato

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos deste trabalho serão apontar as possibilidades terapêuticas do extrato padronizado de cannabis administrado em pacientes portadores de DP e testar a possibilidade de melhora na qualidade de vida. padronizado de cannabis que serão administrados em pacientes com DP. A eficácia e segurança de 2(duas) doses orais diferentes de extrato padronizado a base de cannabis serão comparadas com placebo e entre si durante um período de 6 meses

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pacientes mesmo recebendo doses baixas de Cannabis sativa durante o tratamento da pesquisa poderá correr o risco de apresentar sintomas gastrointestinais como: dores abdominais, náuseas, sonolência e confusão mental.

Os benefícios do emprego de microdoses de extrato de cannabis no tratamento da doença de Parkinson, sob os

Endereço: Rodovia Raposo Tavares, Km 572

Bairro: Bairro Limoeiro

CEP: 19.067-175

UF: SP

Município: PRESIDENTE PRUDENTE

Telefone: (18)3229-2079

Fax: (18)3229-2080

E-mail: cep@unoeste.br

UNOESTE - UNIVERSIDADE
DO OESTE PAULISTA



Continuação do Parecer: 2.724.163

aspectos sintomáticos e em relação a qualidade de vida do paciente. Espera-se que ocorra diminuição dos sintomas motores e não motores, melhora da qualidade de vida sob a percepção do próprio paciente, c

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trabalho muito bem estruturado e que definitivamente trará avanços na área do conhecimento em que se propõe a estudar

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram anexados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As inadequações referentes a submissão anterior foram sanadas, concedendo-se assim o parecer de aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em reunião realizada no dia 18/06/2018, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste Paulista (CEP-UNOESTE), concordância com o parecerista, considerou o projeto APROVADO.

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP:

1. Relatórios anuais, sendo o primeiro previsto para 28/02/2019.
2. Comunicar toda e qualquer alteração do Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de participantes deve ser temporariamente interrompida até a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.
3. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer Evento Adverso Grave ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
4. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 (cinco) anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1108533.pdf	12/06/2018 20:53:49		Aceito
Outros	Resposta_as_Pendencias_Projeto_Duplo_Cego.pdf	12/06/2018 20:52:04	ANA CAROLINA MARTINS GOMES	Aceito

Endereço: Rodovia Raposo Tavares, Km 572

Bairro: Bairro Limoeiro

CEP: 19.067-175

UF: SP

Município: PRESIDENTE PRUDENTE

Telefone: (18)3229-2079

Fax: (18)3229-2080

E-mail: cep@unoeste.br

UNOESTE - UNIVERSIDADE
DO OESTE PAULISTA



Continuação do Parecer: 2.724.163

Outros	Termo_usodedadosemarquivos_510.pdf	06/04/2018 21:41:02	ANA CAROLINA MARTINS GOMES	Aceito
Outros	Termo_usodedadosemarquivos_466.pdf	06/04/2018 21:40:17	ANA CAROLINA MARTINS GOMES	Aceito
Outros	Instrumento_de_coleta_de_dados.pdf	06/04/2018 21:39:16	ANA CAROLINA MARTINS GOMES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	06/04/2018 21:37:23	ANA CAROLINA MARTINS GOMES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	06/04/2018 21:36:44	ANA CAROLINA MARTINS GOMES	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	06/04/2018 21:36:14	ANA CAROLINA MARTINS GOMES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao.pdf	06/04/2018 21:35:53	ANA CAROLINA MARTINS GOMES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_instituicao_510.pdf	06/04/2018 21:35:19	ANA CAROLINA MARTINS GOMES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_instituicao_466.pdf	06/04/2018 21:34:53	ANA CAROLINA MARTINS GOMES	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	06/04/2018 21:32:16	ANA CAROLINA MARTINS GOMES	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto.pdf	06/04/2018 21:31:54	ANA CAROLINA MARTINS GOMES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PRESIDENTE PRUDENTE, 20 de Junho de 2018

Assinado por:
Gisele Alborghetti Nai
(Coordenador)

Endereço: Rodovia Raposo Tavares, Km 572
Bairro: Bairro Limoeiro **CEP:** 19.067-175
UF: SP **Município:** PRESIDENTE PRUDENTE
Telefone: (18)3229-2079 **Fax:** (18)3229-2080 **E-mail:** cep@unoeste.br

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
de Ética em Pesquisa – CEP



Aprovado no Comitê
CONEP em 04/08/2000

ANEXO D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Título do Projeto: Avaliação do Efeito Terapêutico e Analgésico de Microdoses de Extrato Padronizado de *Cannabis sativa* em Pacientes com Doença de Parkinson: Um Estudo Clínico Duplo-cego, Randomizado e Controlado

Nome do Pesquisador	Telefone
Ana Carolina Martins Gomes	(45) 99149 3077
Aline Preve da Silva	(45) 99941 0675
Elton Gomes da Silva	(45) 99157 8934
Francisney Pinto do Nascimento	(45) 99933 3479
Karoline Bach Pauli	(44) 99743 2916
Rafael de Moraes Cury	(43) 99964 5022

Convidamos você a participar da nossa pesquisa que tem o objetivo de analisar os efeitos terapêuticos e analgésicos do extrato de *Cannabis sativa* como um complemento no tratamento da Doença de Parkinson (DP). Esperamos, com este estudo, que o extrato de *Cannabis sativa* traga benefícios na qualidade de vida e no quadro clínico da dor e depressão dos Portadores de DP. Para tanto, você deverá comparecer na UNILA para ser avaliado antes de iniciar o tratamento e nos dias 7, 15, 30, 60, 90, 120 e 180 após o início do tratamento pelo médico especializado e um dos autores dessa pesquisa. As avaliações serão filmadas, para fins de registros e melhor identificação dos resultados do tratamento, sendo garantida a preservação da sua imagem e que não seja possível a sua identificação de nenhuma forma nos vídeos. Durante a execução do projeto administraremos doses muito baixas do extrato de *Cannabis sativa*, mas mesmos com doses diminutas corre-se o risco do paciente apresentar os seguintes efeitos adversos: sonolência, dor de cabeça, distúrbios gastrointestinais e confusão mental. Em caso de constrangimento ou incomodo você pode solicitar a saída da pesquisa. Na ocorrência de qualquer evento adverso que venha a lhe prejudicar, os pesquisadores estarão à disposição para auxiliar no que for preciso, inclusive solicitar ajuda médica. Assim, qualquer eventual necessidade de atendimento médico-hospitalar, relacionada ao tratamento experimental, não resultará em nenhum custo para o (a) senhor (a), sendo custeado pelos pesquisadores.

Sua identidade não será divulgada e seus dados serão tratados de maneira sigilosa, sendo utilizados apenas fins científicos. Você também não pagará nem receberá para participar do estudo. Além disso, você poderá cancelar sua participação na pesquisa a qualquer momento. No caso de dúvidas ou necessidade de relatar algum acontecimento, você pode contatar os pesquisadores pelos telefones mencionados acima ou o Comitê de Ética pelo número (45) 3220-3092. Este documento será assinado em duas vias, sendo uma delas entregue ao sujeito da pesquisa.

Declaro estar ciente do exposto e **desejo participar** da pesquisa.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Eu, **Ana Carolina Martins Gomes**, declaro que forneci todas as informações do projeto ao participante e/ou responsável.

Ana Carolina Martins Gomes (Pesquisadora Principal)

Foz do Iguaçu, ____ de _____ de 2018.

ANEXO 3 – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI-II)

Questionário de Beck

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____ / ____ / ____

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 enojado 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 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

Questionário de Beck

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 4 – ESCALA DE ANSIEDADE DE HAMILTON (HAM-A)

ESCALA DE HAMILTON AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO (HAM-D 21 itens)

1	HUMOR DEPRIMIDO 0. Ausente 1. Sentimentos relatados apenas ao ser perguntado 2. Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras 3. Comunica os sentimentos com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro 4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do paciente	ESCORE
2	SENTIMENTOS DE CULPA 0. Ausentes 1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros 2. Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más Acões 3. A doença atual é um castigo. Delírio de culpa 4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras	
3	SUICÍDIO 0. Ausente 1. Sente que a vida não vale a pena 2. Desejaria estar morto; pensa na possibilidade de sua morte 3. Idéias ou gestos suicidas 4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria)	
4	INSÔNIA INICIAL 0. Sem dificuldade 1. Tem alguma dificuldade ocasional, isto é, mais de meia hora 2. Queixa de dificuldade para conciliar todas as noites	
5	INSÔNIA INTERMEDIÁRIA 0. Sem dificuldade 1. Queixa-se de inquietude e perturbação durante a noite 2. Acorda à noite; qualquer saída da cama (exceto para urinar)	
6	INSÔNIA TARDIA 0. Sem dificuldade 1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono ao deixar a cama	
7	TRABALHOS E ATIVIDADES 0. Sem dificuldade 1. Pensamento/sentimento de incapacidade, fadiga, fraqueza relacionada às atividades; trabalho ou passatempos 2. Perda de interesse por atividades (passatempos, trabalho) – quer diretamente relatada pelo paciente, ou indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou atividades). 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda da produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente passa menos de 3h em atividades externas (passatempos ou trabalho hospitalar) 4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem auxílio	
8	RETARDO 0. Pensamento e fala normais	

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leve retardo durante a entrevista 2. Retardo óbvio à entrevista 3. Estupor completo 	
9	AGITAÇÃO <ol style="list-style-type: none"> 0. Nenhuma 1. Brinca com as mãos ou com os cabelos, etc 2. Troce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios 	
10	ANSIEDADE PSÍQUICA <ol style="list-style-type: none"> 0. Sem ansiedade 1. Tensão e irritabilidade subjetivas 2. Preocupação com trivialidades 3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou fala 4. Medos expressos sem serem inquiridos 	
11	ANSIEDADE SOMÁTICA (sintomas fisiológicos de ansiedade: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações; palpitações, cefaléia, hiperventilação, suspiros, sudorese, freqüência urinária) <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Leve 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante 	
12	SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS <ol style="list-style-type: none"> 0. Nenhum 1. Perda do apetite, mas alimenta-se voluntariamente; sensações de peso no abdome 2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos 	
13	SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL <ol style="list-style-type: none"> 0. Nenhum 1. Peso nos membros, costas ou cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgia. Perda de energia e cansaço 2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2 	
14	SINTOMAS GENITAIS (perda da libido, sintomas menstruais) <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausentes 1. Leves distúrbios menstruais 2. Intensos 	
15	HIPOCONDRIA <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo) 2. Preocupação com a saúde 3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc 4. Idéias delirantes hipocondríacas 	
16	PERDA DE PESO (Marcar A ou B; A – pela história; B – pela avaliação semanal do psiquiatra responsável) <p>A.</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Sem perda de peso 1. Provável perda de peso da doença atual 2. Perda de peso definida <p>B.</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Menos de 0,5kg de perda por semana 1. Mais de 0,5kg de perda por semana 2. Mais de 1kg de perda por semana 	

17	CONSCIÊNCIA DA DOENÇA 0. Reconhece que está deprimido e doente 1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, necessidade de repouso 2. Nega estar doente	
18	VARIAÇÃO DIURNA (se há variação dos sintomas pela manhã ou à noite; caso não haja variação, marcar 0) 0. Ausentes 1. Leve 2. Grave	
19	DESPERSONALIZAÇÃO E DESREALIZAÇÃO (Idéias nihilistas, sensações de irrealidade) 0. Ausentes 1. Leves 2. Moderadas 3. Graves 4. Incapacitantes	
20	SINTOMAS PARANOIDES 0. Nenhum 1. Desconfiança 2. Idéias de referência 3. Delírio de referência e perseguição	
21	SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS 0. Nenhum 1. Leves 2. Graves	

ESCORE TOTAL = _____ PONTOS

ANEXO 5 – AVALIAÇÃO COGNITIVA DE MONTREAL (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____
Escolaridade: _____
Sexo: _____

Data de nascimento: ___/___/___
Data de avaliação: ___/___/___
Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos		
				<input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Ponteiros		___/5		
NOMEAÇÃO								
						___/3		
MEMÓRIA								
Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação
1ª tentativa								
2ª tentativa								
ATENÇÃO								
Leia a seqüência de números (1 número por segundo)		O sujeito deve repetir a seqüência em ordem direta		<input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4		___/2		
		O sujeito deve repetir a seqüência em ordem indireta		<input type="checkbox"/> 7 4 2				
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		<input type="checkbox"/> F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B				___/1		
Subtração de 7 começando pelo 100		<input type="checkbox"/> 93	<input type="checkbox"/> 86	<input type="checkbox"/> 79	<input type="checkbox"/> 72	<input type="checkbox"/> 65	___/3	
4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto								
LINGUAGEM								
Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje.		<input type="checkbox"/>		O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala.		<input type="checkbox"/>	___/2	
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto).		<input type="checkbox"/> _____		(N ≥ 11 palavras)		___/1		
ABSTRAÇÃO								
Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta		<input type="checkbox"/> trem - bicicleta		<input type="checkbox"/> relógio - régua		___/2		
EVOCAÇÃO TARDIA								
Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	___/5
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
OPCIONAL								
Pista de categoria								
Pista de múltipla escolha								
ORIENTAÇÃO								
<input type="checkbox"/> Dia do mês		<input type="checkbox"/> Mês	<input type="checkbox"/> Ano	<input type="checkbox"/> Dia da semana	<input type="checkbox"/> Lugar	<input type="checkbox"/> Cidade	___/6	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmiento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)						TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade	___/30	

ANEXO 6 – ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH (PSQI)

ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO

As questões seguintes referem-se aos seus hábitos de sono durante o mês passado. Suas respostas devem demonstrar, de forma mais precisa possível, o que aconteceu na maioria dos dias e noites apenas desse mês. Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, a que horas você foi habitualmente dormir?

Horário habitual de dormir:.....

2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) habitualmente você levou para adormecer à cada noite:

Número de minutos.....

3) Durante o mês passado, a que horas você habitualmente despertou?

Horário habitual de despertar:.....

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono realmente você teve à noite? (isto pode ser diferente do número de horas que você permaneceu na cama)

Horas de sono por noite:.....

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

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

a. não conseguia dormir em 30 minutos

- () nunca no mês passado
- () uma ou duas vezes por semana
- () menos de uma vez por semana
- () três ou mais vezes por semana

b. Despertou no meio da noite ou de madrugada

- () nunca no mês passado
- () uma ou duas vezes por semana
- () menos de uma vez por semana
- () três ou mais vezes por semana

c. Teve que levantar à noite para ir ao banheiro

- () nunca no mês passado
- () uma ou duas vezes por semana
- () menos de uma vez por semana
- () três ou mais vezes por semana

d) Não conseguia respirar de forma satisfatória

- () nunca no mês passado
- () uma ou duas vezes por semana

- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

- e) Tossia ou roncava alto
- nunca no mês passado
 - uma ou duas vezes por semana
 - menos de uma vez por semana
 - três ou mais vezes por semana

- f) Sentia muito frio
- nunca no mês passado
 - uma ou duas vezes por semana
 - menos de uma vez por semana
 - três ou mais vezes por semana

- g) Sentia muito calor
- nunca no mês passado
 - uma ou duas vezes por semana
 - menos de uma vez por semana
 - três ou mais vezes por semana

- h) Tinha sonhos ruins
- nunca no mês passado
 - uma ou duas vezes por semana
 - menos de uma vez por semana
 - três ou mais vezes por semana

- i) Tinha dor
- nunca no mês passado
 - uma ou duas vezes por semana
 - menos de uma vez por semana
 - três ou mais vezes por semana

j) outra razão (por favor, descreva)

k) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas com o sono por essa causa acima?

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

6) Durante o mês passado, como você avaliaria a qualidade geral do seu sono?

- muito bom
- bom
- ruim
- muito ruim

7) Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para ajudar no sono?

-)nunca no mês passado
-)uma ou duas vezes por semana
-)menos de uma vez por semana
-)três ou mais vezes por semana

8) Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldades em permanecer acordado enquanto estava dirigindo, fazendo refeições, ou envolvido em atividades sociais?

-)nunca no mês passado
-)uma ou duas vezes por semana
-)menos de uma vez por semana
-)três ou mais vezes por semana

9) Durante o mês passado, quanto foi problemático para você manter-se suficientemente entusiasmado ao realizar suas atividades?

-)nunca no mês passado
-)uma ou duas vezes por semana
-)menos de uma vez por semana
-)três ou mais vezes por semana

10) Você divide com alguém o mesmo quarto ou a mesma cama?

-) mora só
-) divide o mesmo quarto, mas não a mesma cama
-) divide a mesma cama

Se você divide com alguém o quarto ou a cama, pergunte a ele(a) com qual frequência durante o último mês você tem tido:

a) Ronco alto

-)nunca no mês passado
-)uma ou duas vezes por semana
-)menos de uma vez por semana
-)três ou mais vezes por semana

b) Longas pausas na respiração enquanto estava dormindo

-)nunca no mês passado
-)uma ou duas vezes por semana
-)menos de uma vez por semana
-)três ou mais vezes por semana

c) Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo

-)nunca no mês passado
-)uma ou duas vezes por semana
-)menos de uma vez por semana
-)três ou mais vezes por semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante a noite?

-)nunca no mês passado
-)uma ou duas vezes por semana
-)menos de uma vez por semana

)três ou mais vezes por semana

e) Outras inquietações durante o sono (por favor, descreva):

ANEXO 7 – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS)

Anexo 1 – A escala de sonolência de Epworth em português do Brasil.

Escala de sonolência de EPWORTH (ESS-BR)				
Nome: _____				
Data: _____		Idade (anos) _____		
Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.				
0 = nunca cochilaria				
1 = pequena probabilidade de cochilar				
2 = probabilidade média de cochilar				
3 = grande probabilidade de cochilar				
Situação	0	1	2	3
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3
Obrigado por sua cooperação				

ANEXO 8 – ÍNDICE DE GRAVIDADE DE INSÔNIA (IGI)

ÍNDICE DE GRAVIDADE DA INSÔNIA (IGI)

Nome do Paciente: _____

Idade: _____ Data: / / _____ Tempo: T _____

Avaliador: _____

1) Por favor, avalie a gravidade atual de sua insônia (nas duas últimas semanas) em relação a:

a) Dificuldade em iniciar ou pegar no sono

Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
0	1	2	3	4

b) Dificuldade em manter o sono, ou despertares frequentes

Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
0	1	2	3	4

c) Despertar antes do horário programado (desejado) e não conseguir voltar a dormir

Nenhum	Leve	Moderado	Grave	Muito grave
0	1	2	3	4

2) Quanto você está satisfeito ou insatisfeito com o padrão atual de seu sono?

Muito satisfeito	Satisfeito	Indiferente	Insatisfeito	Muito insatisfeito
0	1	2	3	4

3) Em que medida você considera que seu problema de sono interfere em suas atividades diurnas (por exemplo: fadiga diária, habilidade para trabalhar/executar atividades diárias, concentração, memória, humor, etc.)

Não interfere	Interfere pouco	Interfere consideravelmente	Interfere muito	Interfere extremamente
0	1	2	3	4

4) Quanto acha que os outros percebem que seu problema de sono atrapalha sua qualidade de vida?

Não percebem	Percebem pouco	Percebem consideravelmente	Percebem muito	Percebem extremamente
0	1	2	3	4

5) O quanto você está preocupado/estressado com o seu problema de sono?

Não estou preocupado	Um pouco preocupado	Consideravelmente preocupado	Muito preocupado	Extremamente preocupado
0	1	2	3	4

ANEXO 9 – ESCALA DE QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA DE PARKINSON (PDQ-39)

DEVIDO A TER A DOENÇA DE PARKINSON, com que frequência, durante o último mês...

Devido a ter a Doença de Parkinson,

Durante o último mês, com que

Frequência você...

Por favor assinale uma caixa para cada questão

MOBILIDADE	Nunca	Ocasionalmente	As vezes	Frequentemente	Sempre Ou não posso de todo fazer
1. Teve dificuldades para realizar atividades de lazer das quais gosta?	<input type="checkbox"/>				
2. Teve dificuldades ao cuidar da sua casa. P. ex., fazer serviço de casa, cozinhar?	<input type="checkbox"/>				
3. Teve dificuldades para carregar sacolas?	<input type="checkbox"/>				
4. Teve problemas para andar aproximadamente 1 quilometro?	<input type="checkbox"/>				
5. Teve problemas para andar aproximadamente 100 metros?	<input type="checkbox"/>				
6. Teve problemas ao movimentar-se em casa com a facilidade que gostaria?	<input type="checkbox"/>				
7. Teve dificuldades em movimentar-se em locais públicos?	<input type="checkbox"/>				

Por favor verifique se assinalou uma caixa para cada questão

	Nunca	Ocasionalmente	As vezes	Frequentemente	Sempre <i>Ou não posso de todo fazer</i>
8. Precisou de alguma pessoa para acompanhá-lo ao sair de casa?	<input type="checkbox"/>				
9. Teve medo ou preocupação de cair em público?	<input type="checkbox"/>				
10. Ficou em casa mais tempo do que gostaria?	<input type="checkbox"/>				

ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA

11. Teve dificuldades para tomar banho?	<input type="checkbox"/>				
12. Teve dificuldades para vestir-se?	<input type="checkbox"/>				
13. Teve dificuldades com botões ou cadarços?	<input type="checkbox"/>				
14. Teve dificuldades para escrever claramente?	<input type="checkbox"/>				
15. Teve dificuldades para cortar a comida?	<input type="checkbox"/>				
16. Teve dificuldades para beber sem derramar?	<input type="checkbox"/>				

BEM-ESTAR EMOCIONAL

17. Sentiu-se depressivo?	<input type="checkbox"/>				
---------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Por favor verifique se assinalou uma caixa para cada questão

	Nunca	Ocasionalmente	As vezes	Frequentemente	Sempre <i>Ou não posso de todo fazer</i>
18. Sentiu-se isolado e sozinho?	<input type="checkbox"/>				
19. Sentiu-se triste ou chorou?	<input type="checkbox"/>				
20. Sentiu-se magoado?	<input type="checkbox"/>				
21. Sentiu-se ansioso?	<input type="checkbox"/>				
22. Sentiu-se preocupado com o futuro?	<input type="checkbox"/>				

ESTIGMA

23. Sentiu que tinha que esconder a doença de outras pessoas?	<input type="checkbox"/>				
24. Evitou situações que envolviam comer ou beber em público?	<input type="checkbox"/>				
25. Sentiu-se envergonhado em público?	<input type="checkbox"/>				
26. Sentiu-se preocupado com a reação de outras pessoas em relação a você?	<input type="checkbox"/>				

Por favor verifique se assinalou uma caixa para cada questão, antes de passar para a página seguinte

SUPORTE SOCIAL	Nunca	Ocasionalmente	As vezes	Frequentemente	Sempre <i>Ou não posso de todo fazer</i>
27. Teve problemas no relacionamento com pessoas próximas?	<input type="checkbox"/>				
28. Recebeu o apoio que precisava do seu conjugue ou parceiro (a)? Se não tiver conjugue ou parceiro (a) marque essa caixa: <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
29. Recebeu o apoio que precisava da família e amigos íntimos?	<input type="checkbox"/>				
<u>COGNIÇÃO</u>					
30. Adormeceu inesperadamente durante o dia?	<input type="checkbox"/>				
31. Teve problemas de concentração. P. ex. ao ler ou ver televisão?	<input type="checkbox"/>				
32. Teve falta de memória?	<input type="checkbox"/>				
33. Teve pesadelos ou alucinações?	<input type="checkbox"/>				
<u>COMUNICAÇÃO</u>					
34. Teve dificuldades para falar?	<input type="checkbox"/>				
35. Sentiu que não podia comunicar-se efetivamente?	<input type="checkbox"/>				

Por favor verifique se assinalou uma caixa para cada questão, antes de seguir para a próxima página

	Nunca	Ocasionalmente	As vezes	Frequentemente	Sempre <i>Ou não posso de todo fazer</i>
36. Sentiu-se ignorado pelas pessoas?	<input type="checkbox"/>				
<u>DESCONFORTO CORPORAL</u>					
37. Teve câibras musculares doloridas ou espasmos?	<input type="checkbox"/>				
38. Teve dores nas articulações ou no corpo?	<input type="checkbox"/>				
39. Sentiu-se desconfortável no frio ou no calor?	<input type="checkbox"/>				

Por favor verifique se assinalou uma caixa para cada questão