



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE  
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA  
(ILACVN)**

**MEDICINA**

**UM EXTRATO DE CANNABIS RICO EM THC MELHORA SINTOMAS MOTORES E  
NÃO MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON:  
UM RELATO DE CASO**

**LUÍS EDUARDO DALL'SOTO**

Foz do Iguaçu  
2025

**UM EXTRATO DE CANNABIS RICO EM THC MELHORA SINTOMAS MOTORES E  
NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON:  
UM RELATO DE CASO**

**LUIS EDUARDO DALL'SOTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao 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 Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. (PhD) Francisney Pinto do Nascimento

Foz do Iguaçu  
2025

LUÍS EDUARDO DALL'SOTO

**UM EXTRATO DE CANNABIS RICO EM THC MELHORA SINTOMAS MOTORES E  
NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON:  
UM RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao 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 Bacharel em Medicina.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. PhD Francisney Pinto do Nascimento  
UNILA

---

Prof. Dr Elton Gomes da Silva  
UNILA

---

Prof. Dra. Deborah Ariza  
UNILA

Foz do Iguaçu, 06 de março de 2025

Este trabalho é dedicado à minha família, que sempre me apoiou incondicionalmente em cada passo dessa jornada. Aos meus pais, que me ensinaram o valor da perseverança e da educação, e que foram fontes inesgotáveis de amor e motivação. Aos meus amigos, que estiveram ao meu lado nos momentos de desafios e conquistas, tornando essa caminhada mais leve e significativa.

Aos meus professores, pela orientação, paciência e por sempre acreditarem no meu potencial. A todos que, de alguma forma, contribuíram para o meu crescimento pessoal e acadêmico, meu sincero agradecimento.

Por fim, dedico este trabalho a mim mesmo, que com coragem e determinação, alcancei mais uma meta importante na minha vida. Que este seja apenas o começo de muitas outras conquistas.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de expressar minha sincera gratidão ao meu professor orientador, Francisney Pinto do Nascimento, pela orientação dedicada, contribuições e constante apoio ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço também aos membros da banca examinadora, Elton Gomes da Silva e Deborah Ariza, pela atenção, críticas e pelo tempo dedicado à avaliação deste trabalho, contribuindo significativamente para seu aprimoramento.

Agradeço imensamente a Karoline Bach Pauli e Luana Oliveira pelo apoio fundamental na pesquisa e escrita deste projeto. A colaboração e dedicação de vocês foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Por fim, estendo meus agradecimentos aos meus colegas de curso, pela troca de experiências, apoio mútuo e companheirismo durante todos os desafios enfrentados ao longo dessa jornada acadêmica.

*"Se nosso cérebro fosse simples a ponto de  
podermos entendê-lo, seríamos tão tolos que  
continuaríamos sem entendê-lo."  
**Emerson W. Pugh***

## RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo caracterizado por sintomas motores, como tremor, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural, além de complicações não motoras. Este estudo apresenta o caso de um paciente masculino de 83 anos com DP que, apesar do tratamento com levodopa, continuava a apresentar sintomas motores graves, incluindo tremores, bradicinesia e dificuldades na marcha. Consequentemente, foi tomada a decisão de introduzir o tratamento com óleo de cannabis rico em THC para aliviar esses sintomas. O paciente foi tratado durante 9 meses com diferentes óleos de cannabis contendo diferentes concentrações de THC e CBD, seguindo um regime de titulação para determinar o efeito clínico ideal. Avaliações periódicas foram realizadas utilizando o escore MDS-UPDRS como o desfecho principal, além de escalas adicionais para avaliar sintomas psiquiátricos, qualidade de vida e cognição. Quando foi alcançada uma dose de 18,25 mg de THC por dia, administrada em três doses diárias, o paciente relatou seu melhor bem-estar físico em relação aos sintomas motores da DP. O óleo de cannabis rico em THC resultou em uma redução de 54,55% no escore MDS-UPDRS, demonstrando uma melhora significativa nos sintomas motores da DP. Além disso, foram observadas melhorias na qualidade de vida e no sono, bem como reduções nos sintomas depressivos e ansiosos. Não foram relatados efeitos adversos significativos pelo paciente. Nossos achados sugerem que doses altas de THC podem ser eficazes e seguras para aliviar sintomas motores e não motores da Doença de Parkinson (DP). O uso terapêutico de canabinoides, particularmente o THC, mostra-se promissor como uma estratégia potencial no manejo da DP. No entanto, estudos adicionais com amostra maiores e metodologias mais robustas são necessários para confirmar esses resultados e compreender melhor a eficácia e a segurança dessa abordagem.

**Palavras-chave:** doença de parkinson; cannabis; sintomas motores; relato de caso

## RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por síntomas motores, como temblor, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural, además de complicaciones no motoras. Este estudio presenta el caso de un paciente masculino de 83 años con EP que, a pesar del tratamiento con levodopa, continuaba presentando síntomas motores graves, incluyendo temblores, bradicinesia y dificultades en la marcha. Como consecuencia, se tomó la decisión de introducir el tratamiento con aceite de cannabis rico en THC para aliviar estos síntomas. El paciente fue tratado durante 9 meses con diferentes aceites de cannabis que contenían diversas concentraciones de THC y CBD, siguiendo un régimen de titulación para determinar el efecto clínico óptimo. Se realizaron evaluaciones periódicas utilizando la escala MDS-UPDRS como desenlace principal, además de escalas adicionales para evaluar síntomas psiquiátricos, calidad de vida y cognición. Cuando se alcanzó una dosis de 18,25 mg de THC por día, administrada en tres dosis diarias, el paciente reportó su mejor bienestar físico en relación con los síntomas motores de la EP. El aceite de cannabis rico en THC resultó en una reducción del 54,55% en la puntuación MDS-UPDRS, demostrando una mejora significativa en los síntomas motores de la EP. Además, se observaron mejoras en la calidad de vida y el sueño, así como reducciones en los síntomas depresivos y ansiosos. No se reportaron efectos adversos significativos por parte del paciente. Nuestros hallazgos sugieren que dosis altas de THC pueden ser eficaces y seguras para aliviar síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson (EP). El uso terapéutico de cannabinoides, particularmente el THC, se muestra prometedor como una estrategia potencial en el manejo de la EP. Sin embargo, se requieren estudios adicionales con muestras más grandes y metodologías más robustas para confirmar estos resultados y comprender mejor la eficacia y seguridad de este enfoque.

**Palabras clave:** Enfermedad de Parkinson, Cannabis, Síntomas Motores, Informe de Caso

## ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by motor symptoms such as tremor, bradykinesia, rigidity, and postural instability, as well as non-motor complications. This study presents the case of an 83-year-old male patient with PD who, despite treatment with levodopa, continued to experience severe motor symptoms, including tremors, bradykinesia, and gait difficulties. Consequently, the decision was made to introduce treatment with THC-rich cannabis oil to alleviate these symptoms. The patient was treated for nine months with different cannabis oils containing varying concentrations of THC and CBD, following a titration regimen to determine the optimal clinical effect. Periodic evaluations were conducted using the MDS-UPDRS score as the primary outcome, along with additional scales to assess psychiatric symptoms, quality of life, and cognition. When a dose of 18.25 mg of THC per day was reached, administered in three daily doses, the patient reported his best physical well-being concerning PD motor symptoms. THC-rich cannabis oil resulted in a 54.55% reduction in the MDS-UPDRS score, demonstrating a significant improvement in PD motor symptoms. Additionally, improvements were observed in quality of life and sleep, as well as reductions in depressive and anxiety symptoms. No significant adverse effects were reported by the patient. Our findings suggest that high doses of THC may be effective and safe in alleviating both motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease (PD). The therapeutic use of cannabinoids, particularly THC, appears promising as a potential strategy for managing PD. However, further studies with larger sample sizes and more robust methodologies are needed to confirm these findings and better understand the efficacy and safety of this approach.

**Key words:** Parkinson's disease; cannabis; motor symptoms; case report.

## Lista de abreviaturas e siglas

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AMPc	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
ATP13A2	Gene ATPase tipo 13A2
BAI	Inventário de ansiedade de Beck
BDI	Inventário de depressão de Beck
CBD	Cannabidiol
COMT	Catecol-O-metiltransferase
DA	Dopamina
DAT	Transportador de dopamina
DJ1	Gene DJ-1 (PARK7)
DOPAC	Ácido 3,4-di-hidroxifenilacético
DP	Doença de Parkinson
ESS	Índice de sonolência de Epworth
HVA	Ácido homovanílico
IGI	Índice de gravidade da insônia
ILACVN	Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza
LRRK2	Gene Leucine-rich repeat kinase 2
MAO-A	Monoaminoxidase A
MAO-B	Monoaminoxidase B
MDS-UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MEEM	Mini exame do estado mental
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
PDQ-39	Questionário da doença de Parkinson
PINK1	Gene PTEN-induced kinase 1
PKA	Proteína quinase A
PRKN	Gene Parkin
PSQI	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
SNC	Sistema Nervoso Central
SNCA	Gene da alfa-sinucleína
THC	Tetrahydrocannabinol
UNILA	Universidade Federal da Integração Latino-Americana
VMAT2	Transportador vesicular de monoaminas tipo 2

VTA

Área tegmental ventral

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO .....	12
1.1.1 Doença de Parkinson .....	12
1.1.2 Neurotransmissão dopaminérgica .....	14
1.1.3 Fisiopatologia da doença de Parkinson .....	16
1.1.4 Manifestações clínicas da doença de Parkinson .....	17
1.1.5 Tratamentos convencionais para doença de Parkinson .....	22
1.1.6 Cannabis sativa .....	25
1.2 JUSTIFICATIVA .....	28
1.3 HIPÓTESE .....	29
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>30</b>
2.1 GERAL .....	30
2.2 ESPECÍFICOS .....	30
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>31</b>
3.1 DESENHO EXPERIMENTAL .....	31
3.1.1 Avaliação clínica .....	32
3.2 QUANTIFICAÇÃO DOS CANABINOIDES .....	36
3.3 ANÁLISE DOS DADOS .....	36
3.4 RESPONSABILIDADES TÉCNICAS .....	37
3.4.1 Segurança do paciente .....	37
3.4.2 Aspectos éticos .....	37
3.4.3 Legislação brasileira da Cannabis medicinal .....	38
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>39</b>
4.1 SINTOMAS MOTORES E NÃO MOTORES .....	39
4.2 SONO .....	43
4.3 QUALIDADE DE VIDA .....	46
4.4 DEPRESSÃO .....	47
4.5 ANSIEDADE .....	48
4.6 COGNIÇÃO .....	48
4.7 BIODISPONIBILIDADE DOS CANABINOIDES .....	49

**5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....52**

**REFERÊNCIAS.....54**

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1.1 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP), que recebeu inicialmente o nome de "paralisia agitante" pelo seu descobridor James Parkinson em 1817, é uma condição crônica neurodegenerativa progressiva que resulta em alterações motoras, como bradicinesia, tremores de repouso, rigidez muscular, dificuldades na marcha e instabilidade postural. Além dos distúrbios motores, a DP também apresenta sintomas autonômicos, cognitivos e psiquiátricos (SANTANGELO et al., 2017; HAYES, 2019; CHOU, 2013).

A prevalência da DP tem aumentado significativamente, afetando aproximadamente 7 a cada 1.000 pessoas na faixa etária de 60 a 69 anos e 15 para cada 1.000 pessoas com idade entre 70 e 79 anos. Estima-se que ocorram 36 mil novos casos anualmente, sendo que a maioria deles afeta indivíduos do sexo masculino (BOVOLENTA; FELÍCIO, 2016; TYSNES; STORSTEIN, 2017). A maior incidência entre os homens pode estar relacionada ao estilo de vida, à exposição a fatores ambientais e possivelmente a uma ação neuroprotetora dos estrogênios (WOOTEN et al., 2004). A causa da doença ainda não é totalmente compreendida, embora pesquisas sugiram que seja multifatorial (WIRDEFELDT et al., 2011).

A forma mais comum da doença de Parkinson (DP) é a forma esporádica, também conhecida como idiopática, que corresponde à maioria dos casos e não possui um fator genético identificável envolvido (BEKRIS et al., 2010). No entanto, em uma parcela de 5 a 10% dos casos, chamada de forma familiar da DP, há um envolvimento direto de fatores genéticos. O estudo desses processos genéticos tem revelado uma complexidade significativa (NOYCE et al., 2012). Até o momento, foram identificados 18 loci gênicos que podem estar associados à DP, incluindo 6 mutações nos genes ATP13A2, SNCA, PRKN, PINK1, LRRK2 e DJ1, bem como 2 polimorfismos em genes relacionados à transmissão genética hereditária da DP (LRRK2 e SNCA) (LESAGE; BRICE, 2009; BEKRIS et al., 2010).

Na década de 1980, foi descoberto o envolvimento de fatores ambientais na DP, evidenciado pelo efeito da toxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP),

um composto presente na heroína contaminada, que causava um quadro subagudo e grave de parkinsonismo em usuários de drogas (KURNIK; THOR, 2015). A exposição a metais pesados, agroquímicos e outros compostos contaminantes também é considerada um fator ambiental relevante para o desenvolvimento da DP (DORSEY; ELBAZ, 2018; RIEDER, 2020). Observa-se uma maior incidência da DP em trabalhadores expostos a esses compostos e em populações que vivem em áreas com alta exposição a agroquímicos (CABREIRA; MASSANO, 2019; BALESTRINO; SCHAPIRA, 2019). Essa exposição promove estresse oxidativo e interrupção da cadeia respiratória mitocondrial, fatores importantes na neurodegeneração da DP (LIU et al., 2017; KANG; FANG, 2018).

A sintomatologia clássica da DP resulta da presença de neuroinflamação crônica e da redução significativa de neurônios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra no mesencéfalo, juntamente com alterações na via de sinalização dopaminérgica nigroestriatal (FEARNLEY; LEES, 1991; DOS SANTOS STEIDL; ZIEGLER; FERREIRA, 2016; DAWSON; KO; DAWSON, 2010; GAO et al., 2010). A DP ocorre devido à degeneração dos neurônios dopaminérgicos, cujos corpos celulares estão localizados na parte compacta da substância negra e cujos axônios se estendem aos núcleos da base (MOURA, 2013). Essa degeneração está associada à presença de corpos de Lewy, agregados citoplasmáticos da proteína alfa-sinucleína fosforilada (KANG; FANG, 2018). Os primeiros sintomas motores surgem quando ocorre uma perda de aproximadamente 60% dos neurônios dopaminérgicos (PINHEIRO; BARBOSA, 2018).

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

O diagnóstico da doença é feito clinicamente com base no reconhecimento do início e desenvolvimento de sinais e sintomas da síndrome parkinsoniana, que inclui bradicinesia associada a pelo menos um sintoma motor adicional, como rigidez, tremor de repouso e/ou instabilidade postural. Ainda não existe um instrumento de classificação clínica amplamente aceito como padrão-ouro para o diagnóstico. O Ministério da Saúde recomenda a utilização de uma lista de critérios desenvolvida pelo

Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido, que sugere a presença de pelo menos dois critérios obrigatórios, a presença de pelo menos um critério de suporte ao diagnóstico e a ausência absoluta de qualquer critério de exclusão absoluta (HUSSEL; SEPPI; POEWE, 2013; BRASIL, 2010).

### 1.1.2 Neurotransmissão dopaminérgica

A dopamina (DA) é um neurotransmissor pertencente ao grupo das monoaminas, que também inclui a histamina, noradrenalina, serotonina e adrenalina. A dopamina, a adrenalina e a noradrenalina são classificadas como neurotransmissores catecolaminérgicos devido à sua estrutura química comum, que é composta por um núcleo catecol (di-hidroxi-ortobenzeno) ligado por uma ponte etil (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) a um grupo amina (NH<sub>2</sub>) (Figura 1) (DI GIOVANNI et al., 2016).

A DA é produzida na mesma via utilizada para a síntese de neurônios catecolaminérgicos, que são derivados do aminoácido tirosina. A tirosina pode ser obtida principalmente por meio da dieta ou ser sintetizada a partir da fenilalanina pelo fígado, resultando em uma quantidade limitada de tirosina disponível (STANDAERT; GALANTER, 2009). Na primeira etapa da síntese, a tirosina é convertida em L-dopa (L-3,4-di-hidroxi-fenilalanina) pela ação da enzima tirosina hidroxilase. Em seguida, a L-dopa é descarboxilada pela enzima dopa descarboxilase (ou L-aminoácido aromático descarboxilase), resultando na formação de dopamina (ARREOLA et al., 2016). Após a síntese, a dopamina é concentrada no citosol e armazenada em vesículas dopaminérgicas por meio do transportador VMAT2. A recaptação da dopamina é realizada na membrana do neurônio pré-sináptico por meio de um transportador específico chamado DAT (ARREOLA et al., 2016).

A DA é degradada por enzimas, como a monoaminoxidase (MAO-A e MAO-B) e a catecol-O-metiltransferase (COMT). A MAO-A e MAO-B atuam na dopamina, convertendo-a em ácido 3,4-di-hidroxi-fenilacético (DOPAC), em uma reação catalisada pela enzima aldeído desidrogenase. A COMT pode converter o DOPAC em ácido homovanílico (HVA). A COMT também inicia a produção de 3-metoxitiramina, que é então utilizada pela enzima aldeído desidrogenase para produzir HVA (DI GIOVANNI et al., 2016; HERRERA et al., 2017).

Os receptores dopaminérgicos são classificados como metabotrópicos,

pertencentes à família de receptores transmembrana acoplados à proteína G. Eles têm a função de ativar ou suprimir uma via de sinalização intracelular. Com base na sua função de estimulação ou inibição do AMPc (adenosina 3',5'-monofosfato cíclico), os receptores dopaminérgicos são divididos em duas classes e seis subtipos: D1-like, que inclui os subtipos D1 e D5; e D2-like, que inclui os subtipos D2L, D2S, D3 e D4 (KIM JS et al., 2009).

Os receptores D1 são estimulatórios e se ligam à proteína *G $\alpha$ s/olf*, estimulando a formação de AMPc e ativando a proteína quinase A (PKA). Por outro lado, os receptores D2 são acoplados à proteína *G $\alpha$ i/o*, inibindo a formação do segundo mensageiro intracelular e inibindo a PKA (BEAULIEU et al., 2015; ARREOLA et al., 2016). Entretanto, em certos contextos, a ativação dos receptores D2 pode levar à excitação neuronal por meio de mecanismos indiretos, de modulação da atividade dos canais de potássio e cálcio, alterando a excitabilidade neuronal, e, a depender da localização e do tipo celular envolvido, essa regulação pode aumentar a resposta excitatória global (DYAVANAPALLI J, et al., 2013).

Os receptores D1 e D2 são amplamente expressos no estriado dorsal, tubérculo olfatório e estriado ventral (núcleo accumbens). Os receptores D3 são encontrados principalmente no núcleo accumbens, hipotálamo e tubérculo olfatório, enquanto os receptores D4 estão presentes no diencéfalo, córtex frontal e tronco encefálico. Os receptores D5 são expressos em baixa concentração no hipotálamo, hipocampo e tubérculo olfatório (TRITSCH; SABATINI, 2012).

O sistema dopaminérgico forma quatro vias principais no cérebro: a via tuberoinfundibular, mesolímbica, mesocortical e nigroestriatal. No sistema nervoso central (SNC), o sistema dopaminérgico desempenha um papel na modulação de diversos processos neurais, como cognição, sistemas de recompensa, controle motor, percepção da dor, comportamento sexual e humor (BAIK, 2013; BRICHTA; GREENGARD, 2014).

Os corpos celulares dos neurônios dopaminérgicos são originados de duas regiões: a área tegmental ventral (VTA) e a substância negra no mesencéfalo (DI GIOVANNI et al., 2016). Da VTA, as fibras se projetam para o estriado ventral, sistema límbico e córtex pré-frontal, formando as vias mesolímbica e mesocortical (HUANG, 2016). A via nigroestriatal se origina na substância negra e se projeta para o 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). Quando a dopamina é liberada na via nigroestriatal, ela modula o funcionamento do trato corticoespinhal, que conecta as áreas motoras do córtex aos neurônios motores da medula, desempenhando um papel na ativação ou supressão do movimento (DI GIOVANNI et al., 2016).

Na DP, a redução da dopamina causa prejuízo na via de sinalização cortico-basal-talâmica mediada pelos núcleos da base, resultando em danos no controle da atividade motora voluntária (THOMAS; BEAL, 2011; GALATI et al., 2015). À medida que a DP progride, outras vias dopaminérgicas podem ser afetadas, comprometendo as vias de sinalização mesocortical e mesolímbica (CICCHETTI et al., 2009; FERRER et al., 2011).

### 1.1.3 Fisiopatologia da doença de Parkinson

O processo fisiopatológico da DP é caracterizado pela deficiência da enzima tirosina hidroxilase (TH) e pela formação de corpúsculos de Lewy, que são inclusões citoplasmáticas nucleares compostas principalmente pela proteína alfa-sinucleína (DAUER; PRZEDBORSKI, 2003). Isso leva à perda neuronal, especialmente na camada ventrolateral da substância negra, resultando na redução dos transportadores de dopamina. Com a progressão da doença, as camadas medial, ventral e dorsal da substância negra são afetadas, e os agregados proteicos se acumulam nos neurônios. Quando atingem um certo limiar, esses agregados causam neurotoxicidade e a morte dos neurônios (KOO; LEE; IM, 2008; WEINTRAUB; COMELLA; HORN, 2008). Assim, a degeneração progressiva da via nigroestriatal é o fator predominante nas manifestações clínicas da DP, como rigidez muscular, tremor de repouso, bradicinesia e 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). De acordo com essa teoria, antes do início da degeneração do sistema nervoso central (SNC) e do surgimento dos sintomas motores, ocorre o comprometimento do bulbo olfatório e dos núcleos anteriores, caracterizando as fases 1 e 2 da doença, que são fases pré-sintomáticas com predominância de sintomas não motores. À medida que a lesão se espalha para o SNC e outros núcleos no telencéfalo basal, ocorrem as fases 3 e 4, que são fases sintomáticas em que os sintomas motores se tornam evidentes. As fases 5 e 6 são

consideradas as fases mais avançadas, nas quais são observados corpos de inclusão no córtex cerebral, resultando em prejuízo cognitivo e sintomas psiquiátricos.

A fisiopatologia da DP idiopática é caracterizada pela degeneração progressiva da substância negra, que faz parte dos Núcleos da Base (NB) localizados em regiões subcorticais. Os NB são compostos por várias estruturas, incluindo o estriado, globo pálido, núcleo subtalâmico e a parte compacta da substância negra (SNpc). Essas estruturas desempenham um papel nos circuitos motores, que são divididos em duas vias corticais: via direta e via indireta. Os neurônios do estriado que fazem parte da via direta expressam principalmente receptores D1, que são excitatórios. Por outro lado, os neurônios que fazem parte da via indireta expressam principalmente receptores D2, que são inibitórios.

A via direta transmite informações do estriado para o globo pálido interno e a substância negra, resultando em uma menor inibição do tálamo. Isso leva ao aumento da atividade tálamo-cortical, facilitando o movimento. Por outro lado, a via indireta leva informações do estriado para o globo pálido externo, depois para o núcleo subtalâmico e, em seguida, para o globo pálido interno, resultando em uma maior inibição do tálamo e, conseqüentemente, do movimento. Na DP, ocorre uma diminuição na produção de dopamina, o que leva a uma hipoativação da via direta. Isso resulta em um desequilíbrio entre as duas vias, com um aumento na ativação do núcleo inibitório dos NB e, como resultado, uma redução da atividade cortical motora. Isso gera as manifestações clínicas da doença de Parkinson (NICHOLSON; PEREIRA; HALL, 2002).

#### 1.1.4 Manifestações clínicas da doença de Parkinson

A DP apresenta uma variedade de sintomas clínicos que afetam as atividades motoras dos pacientes. Os sintomas mais comuns incluem tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. Esses sintomas têm um impacto significativo nas atividades diárias dos pacientes, especialmente nas atividades motoras finas, como amarrar os sapatos, escrever e cozinhar. A fala e a deglutição também podem ser afetadas (MALAK et al., 2017). O tremor na DP é descrito clinicamente como tremor de repouso. Ele tende a aumentar durante a marcha, em situações de esforço mental e em momentos de tensão emocional. No entanto, o tremor diminui quando a fração afetada é movimentada voluntariamente e desaparece durante o sono

(SVEINBJORNSDOTTIR, 2016; CABREIRA; MASSANO, 2019; CHOU, 2013).

A rigidez é uma anormalidade motora caracterizada pela resistência à movimentação contínua ou intermitente. Ela afeta principalmente a musculatura flexora, limitando a amplitude dos movimentos. A rigidez pode levar ao desenvolvimento de deformidades posturais, como hipercifose (curvatura anormal da coluna vertebral), rigidez do pescoço e do tronco (JANKOVIC, 2008). A bradicinesia é caracterizada pela lentidão na realização dos movimentos. Também está associada ao estado emocional do paciente, como ansiedade, medo e alerta (JANKOVIC, 2008). A instabilidade postural é um dos principais problemas clínicos na DP, pois está relacionada a quedas. Essa instabilidade compromete a capacidade do paciente de manter o equilíbrio durante atividades habituais, como caminhar e virar-se (CABREIRA; MASSANO, 2019; CHOU, 2013).

Além dos sintomas motores, a DP também pode apresentar sintomas secundários que afetam a qualidade de vida dos pacientes. Cerca de 90% dos pacientes com DP desenvolvem algum tipo de complicação não motora, incluindo depressão, distúrbios do sono, como movimento rápido dos olhos (REM), fadiga, ansiedade e dor (CABREIRA; MASSANO, 2019; CHAHINE, 2020; CHOU, 2013).

#### *1.1.4.1 Distúrbios do sono*

Estudos indicam que a maioria dos pacientes com doença de Parkinson (DP), cerca de 96%, apresenta distúrbios do sono, o que se torna uma queixa frequente e impacta negativamente na qualidade de vida (MENZA et al., 2010; SELVARAJ, 2016). A insônia pode contribuir para o desenvolvimento ou agravamento de sintomas de ansiedade em pacientes com DP. Essas alterações no sono podem ser um efeito primário da DP na regulação do sono, juntamente com a modulação da dopamina nos estados de sono e vigília. Após uma privação aguda do sono REM, ocorre uma hipersensibilidade dos receptores D2 devido ao envolvimento dopaminérgico. Pacientes com DP apresentam maior sonolência devido à perda de células dopaminérgicas na substância negra pars compacta (SNpc) (LIMA; ANDERSEN, et al., 2012).

As alterações do sono são consideradas as mais impactantes entre os sintomas não motores da DP, prejudicando a vida dos pacientes e contribuindo para o déficit cognitivo (LIMA, 2013). Além disso, estudos sugerem uma possível interação entre os

distúrbios do sono e os prejuízos motores da DP (LIMA; ANDERSEN, et al., 2012). Essas alterações do sono na DP podem levar a complicações, redução da qualidade de vida e estimular o processo degenerativo, contribuindo para o surgimento de sintomas autonômicos, motores, cognitivos e psiquiátricos (BRUGUEROLLE; SIMON, 2002; VIDENOVIC; LAZAR, et al., 2014). Essas complicações circadianas podem influenciar o tratamento da DP, uma vez que o horário de administração da medicação é importante e pode interferir na relação entre sono e função circadiana (VIDENOVIC; LAZAR, et al., 2014).

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

No que diz respeito ao sono e à vigília, tem sido reconhecida a participação dos neurônios dopaminérgicos da SNpc e da VTA. Estudos demonstraram que a privação aguda do sono REM provoca alterações na liberação de dopamina no sistema nigroestriatal e na atividade neuronal, além de modificar os níveis extracelulares de dopamina em regiões terminais da VTA ao longo do ciclo sono-vigília (PROENÇA et al., 2014; LENA et al., 2005). Estudos pré-clínicos e clínicos indicam um papel dual da dopamina, relacionando-a tanto com a regulação da vigília quanto do sono, com 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). Essa relação é mediada pela ativação neuronal da SNpc (LIMA et al., 2008a), sendo os receptores D2 um componente-chave (PROENÇA et al., 2014). Com base nesses estudos, supõe-se que o sistema dopaminérgico nigroestriatal desempenha um papel fundamental na regulação do sono, especialmente em condições de neurodegeneração, como na DP (LIMA et al., 2009), e as alterações nesse componente têm efeitos imediatos sobre as alterações do sono e cognitivas (PROENÇA et al., 2014).

Há relatos de que agonistas dopaminérgicos, como o pramipexol, utilizado no tratamento dos sintomas motores da DP, possam contribuir para o desenvolvimento de sonolência diurna excessiva (WALLACE et al., 2020). Estudos mostraram que

pacientes com DP apresentam uma redução na amplitude de secreção de melatonina, e esse efeito é mais pronunciado em indivíduos com sonolência diurna excessiva (BREEN et al., 2014; VIDENOVIC et al., 2014). Sabe-se que a melatonina desempenha um papel antioxidante e inibe a agregação de  $\alpha$ -sinucleína (BOEVE et al., 2013). A  $\alpha$ -sinucleína é uma proteína que, quando expressa em excesso, está associada ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas ( $\alpha$ -sinucleinopatias) que apresentam agregados intracelulares dessa proteína em neurônios e células gliais. Na DP, a  $\alpha$ -sinucleína se acumula na forma de corpos de Lewy (BOEVE et al., 2013; ZANIGNI et al., 2011).

#### *1.1.4.2 Distúrbios de humor*

De fato, a depressão é uma comorbidade comum na DP, afetando aproximadamente 75% dos pacientes (ZESIEWICZ et al., 1999; VEAZEY et al., 2005). A presença de depressão em conjunto com a DP está associada a um declínio cognitivo e motor mais rápido (STARKSTEIN et al., 1992), bem como a uma piora na qualidade de vida e maior taxa de mortalidade em comparação com pacientes com DP não deprimidos (DOBKIN; ALLEN; MENZA, 2007; HUGHES et al., 2004).

A degeneração neurológica característica da DP ocorre nos corpos de Lewy na substância negra pars compacta (SNpc), mas também há perda discreta de neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos. A interação desses sistemas neuronais está relacionada à regulação do humor e dos sistemas de recompensa, assim como a distúrbios de humor em pacientes com DP e na população em geral (AARSLAND et al., 2015).

Um modelo proposto para o desenvolvimento da depressão sugere que a degeneração dos neurônios dopaminérgicos mesocorticais e mesolímbicos cause alterações na região orbitofrontal, levando a disfunção de neurônios serotoninérgicos no núcleo dorsal da rafe e resultando em disfunção dos circuitos orbitofrontais de gânglios basais relacionados à depressão, além de circuitos talâmicos (MAYBERG et al., 1995). Essas descobertas são corroboradas por estudos de neuroimagem estrutural que associam a depressão na DP à perda de substância branca em circuitos córtico-límbicos (KOSTIC et al., 2010; MATSUI et al., 2006). Estudos de neuroimagem funcional investigaram a depressão na DP e demonstraram que as disfunções neuronais noradrenérgicas e dopaminérgicas estão relacionadas a uma denervação

cortical colinérgica acentuada, que desempenha um papel na causa da demência (VRIEND et al., 2013; BONHNEN et al., 2007), enquanto há evidências limitadas que esclarecem o papel da disfunção serotoninérgica (HUOT et al., 2013; POLITIS et al., 2010).

Os transtornos de ansiedade afetam cerca de 45% dos pacientes com DP, sendo a ansiedade considerada uma comorbidade da depressão (LEENTJENS et al., 2008). Pacientes que apresentam DP com depressão e ansiedade como comorbidades tendem a apresentar sintomas mais graves da DP, além de responderem menos aos tratamentos para depressão e terem maior comprometimento funcional (DISSANAYAKA et al., 2011). Apesar da alta prevalência de depressão e ansiedade na DP, há uma falta de estudos sobre tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para essas condições (TROEUNG; EGAN; GASSON, 2013).

#### *1.1.4.3 Cognição*

Na DP, a prevalência de déficits cognitivos varia de 19% a 36% (SVENNINGSSON et al., 2012), sendo mais comuns em estágios avançados da doença (EVANS et al., 2011). A demência é frequente em pacientes idosos e que têm a doença há muito tempo (EVANS et al., 2011; GRATWICKE et al., 2015). Fatores de risco para o desenvolvimento de demência na DP incluem a progressão da doença, idade avançada, anosmia (perda do olfato) e o subtipo não dominante do tremor (SHOJI et al., 2014).

Estudos de neuroimagem funcional têm comparado deficiências executivas e hipoativação da via frontoestriatal. Indivíduos com DP e demência exibem degeneração dopaminérgica da via mesocortical, com destaque para as projeções para a ínsula via receptores D2. Além disso, as estruturas do lobo temporal medial envolvidas no armazenamento e recuperação da memória mostram hipoativação, atrofia e hipometabolismo (GRATWICKE et al., 2015). A demência de corpos de Lewy é uma manifestação clínica semelhante à DP, na qual ocorre uma associação entre parkinsonismo, disfunção autonômica, alucinações visuais e demência. No entanto, a demência pode se manifestar no estágio inicial da doença, antes dos sintomas motores (SVENNINGSSON et al., 2012).

Existe uma relação entre a duração da DP e o desempenho dos pacientes em

testes de memória, percepção e resolução de problemas (ROCHA, 2004). Estudos mostram que a disfunção cognitiva piora gradualmente com a progressão da doença e pode levar à demência em 80% dos casos (BURN, 2010; JOHANSEN et al., 2010), sendo a demência a alteração cognitiva mais grave associada à DP e comprometendo a qualidade de vida dos pacientes (LAWSON et al., 2014; FORSAA et al., 2010; MELO et al., 2007; DE LAU et al., 2006).

#### 1.1.4.4 Dor

A dor é um sintoma não motor comum e cada vez mais reconhecido na DP, tendo uma prevalência que varia de 40 a 85% dos pacientes (MOSTOFI et al., 2021). A causa da dor é multifatorial e pode ser classificada como dor musculoesquelética, dor radicular ou neuropática, dor relacionada à distonia, desconforto acatítico e dor parkinsoniana primária ou central (FORD, 2010). Na DP, a dor pode se manifestar de maneira heterogênea quanto a sua qualidade, localização corporal e temporalidade desde o início da manifestação dos sintomas, podendo ser grave a ponto de ofuscar os sintomas motores (FORD, 2010; VALEK et al., 2019).

Com frequência a dor na DP é desencadeada por rigidez muscular e/ou anormalidades posturais, entretanto, processos neurodegenerativos podem afetar centros de controle e percepção da dor (FORD, 2010; FIL et al., 2013). A neurodegeneração da DP gera danos a substância negra compacta, levando a diminuição de DA no corpo estriado e provocando um aumento na liberação de glutamato no tálamo, o que gera excitação das fibras musculares A e C, causando dor (THOMPSON et al., 2017; CORTES-ALTAMIRANO et al., 2022).

Dentre os fatores relacionados ao aumento da sensibilidade à dor em portadores de DP estão depressão, distúrbios do sono, sexo feminino, idade avançada, gravidade e duração da doença (ANTONINI et al., 2018; TSENG et al., 2017). Além disso, pacientes com DP são mais sensíveis a estímulos somatossensoriais, o que sugere que distúrbios de DA contribuem para a hiperalgesia de pacientes com neurodegeneração progressiva (SUNG et al., 2018).

#### 1.1.5 Tratamentos convencionais para doença de Parkinson

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).

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. 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).

O pramipexol é um agonista dopaminérgico seletivo, sendo uma das linhas de escolha para tratamento do distúrbio neurodegenerativo gerado pela DP (PRAMIPEXOLE, 2017; SINGH et al., 2023). Ele possui uma ação mais seletiva em receptores D3 e D2, pequena em receptores D1, sendo sua seletividade por D3 muito superior a D2. Menos de 10% desse medicamento é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 no fígado, sendo excretado majoritariamente em sua forma original junto a urina (PRAMIPEXOLE, 2017).

A eficácia do pramipexol se dá devido a sua seletividade D3, que faz com que os auto receptores pré-sinápticos de DA sofram um feedback negativo em sua síntese endógena, diminuindo processos oxidativos nas vias nigroestriatais (SINGH et al., 2023). Pacientes mais jovens possuem uma propensão maior à flutuações motoras quando tratados com levodopa-carbidopa, podendo o pramipexol ser utilizado em monoterapia em jovens com DP (CHEN et al., 2007). Entretanto, no caso de pacientes idosos, os efeitos adversos são mais frequentes, sendo utilizado como segunda

escolha no tratamento.

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 recaptação 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. Estas flutuações consistem em uma perda súbita de eficácia da levodopa com início abrupto de acinesia que caracteriza o período off, podendo durar minutos ou horas. Geralmente, a melhora do período off ocorre com a administração de nova dose de levodopa. 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, e a respiração com pressão positiva contínua pode ser utilizada 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 com DP, configurando uma polimedicação. Esses fármacos associados podem induzir uma redução da eficácia, aumento da probabilidade de interações medicamentosas e efeitos adversos, além do custo do tratamento (FRANK et al., 2007).

#### 1.1.6 Cannabis sativa

A planta Cannabis sativa (CS), originária da Ásia, tem sido utilizada e conhecida por diversas civilizações ao longo dos séculos. Somente na década de 60, o principal componente ativo dessa planta, chamado delta-9-tetraidrocanabinol (THC), foi identificado (GAONI; MECHOULAM, 1971). Os pesquisadores Mechoulam e Gaoni isolaram e identificaram a estrutura química do THC, além de sintetizarem essa molécula. Posteriormente, foram descobertos dois importantes canabinoides endógenos, chamados anandamida (AEA) e 2-AG (2-araquidonoilglicerol) (GAONI; MECHOULAM, 1971; MECHOULAM et al., 1995). Esses canabinoides endógenos são liberados apenas quando há demanda, em resposta à atividade sináptica excitatória, e são sintetizados em resposta ao aumento do cálcio intracelular. Eles agem liberando neuromoduladores nos terminais GABAérgicos e, em menor medida, nos terminais glutamatérgicos (BRUCKI et al., 2015).

Existem dois receptores canabinoides, conhecidos como 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. Isso reflete a importância desse receptor no controle motor, processamento de memória e modulação da dor (PERTWEE, 1997). Os receptores CB1 desempenham um papel crucial na neuroproteção, e o aumento do tônus endocanabinoide pode ser uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento de doenças neurodegenerativas (BEDSE et

al., 2014). Além disso, os receptores CB1 também estão amplamente distribuídos intracelularmente, como nos lisossomos e endossomos. Células gliais, como astrócitos e micróglia, também expressam esses receptores e são capazes de produzir endocanabinoides (WALTER et al., 2002; WALTER et al., 2003).

O receptor CB2 está principalmente distribuído no sistema imunológico e é responsável pela modulação da liberação de citocinas inflamatórias. Embora em menor densidade, também é encontrado no SNC (GROTENHERMEN, 2003; KOPPEL et al., 2014). No sistema imunológico, as células linfoides, mieloides e monocíticas, incluindo células B e T, monócitos, macrófagos, células dendríticas, células de morte natural e neutrófilos, expressam o receptor CB2 (PATIL et al., 2015; ASHTON, 2011). No SNC, o receptor CB2 é encontrado em áreas específicas, como a micróglia e regiões pós-sinápticas (MATOS et al., 2017; SCHUBART et al., 2014). Tanto o CB1 quanto o CB2 são receptores ancorados em membranas e estão acoplados a proteínas inibitórias Gi e G0. Em nível intracelular, a ativação desses receptores inibe a formação de cAMP e a via da proteína quinase A, além de modular os níveis intracelulares de cálcio (Ca<sup>2+</sup>) e potássio (K<sup>+</sup>) (ZOU; KUMAR, 2018).

Os endocanabinoides possuem uma característica única em relação a outros neuromoduladores, pois são produzidos em células pós-sinápticas, liberados na fenda sináptica e atuam principalmente em receptores pré-sinápticos, realizando uma forma de neurotransmissão retrógrada. Dessa forma, a produção de endocanabinoides ocorre apenas quando necessário e é capaz de excitar ou inibir as células pré-sinápticas, modulando assim a produção e liberação dessas células (Figura 8) (DI MARZO et al., 1994; PAMPLONA; TAKAHASHI, 2012; PIOMELLI, 2003; SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

A CS tem sido empregada para reduzir a dor e a espasticidade associadas à esclerose múltipla, no tratamento de epilepsia resistente a outros medicamentos, no controle do glaucoma, como antiemético e como adjuvante no tratamento antitumoral, entre outras aplicações (FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2013). Além disso, já estão disponíveis no mercado alguns fármacos derivados da CS para esses fins, como o Sativex® e o Cesamet®.

#### *1.1.6.1 Efeitos clínicos e não-clínicos da Cannabis sativa*

Os efeitos ansiolíticos e antidepressivos dos canabinoides podem ser

atribuídos à sua capacidade de modular os receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub>. Especificamente, o canabidiol (CBD) tem sido identificado como o principal responsável por esse efeito (PORRAS et al., 2013). A ativação e modulação desses receptores podem conferir essas propriedades terapêuticas. Um estudo em animais utilizando o teste de nado forçado demonstrou que o CBD, assim como o antidepressivo imipramina, reduziu o tempo de imobilidade dos animais. Esse efeito foi bloqueado quando antagonistas dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> foram administrados (ZANELATI et al., 2010). Estudos adicionais têm apontado para o potencial terapêutico dos canabinoides no tratamento da 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, foi observado que a densidade de receptores CB<sub>1</sub> é mais elevada durante a fase inativa do ciclo circadiano, quando ocorre uma diminuição na liberação dos endocanabinoides (VALENTI et al., 2004). Além disso, os endocanabinoides desempenham um papel na modulação de processos fisiológicos regulados pelo ciclo circadiano, como o ciclo sono-vigília, memória, aprendizado, liberação de hormônios e atividade locomotora. Esses achados sugerem que os endocanabinoides atuam na regulação ou são regulados pelo ciclo circadiano, atuando como uma ligação entre o núcleo supraquiasmático (NSQ) e os processos fisiológicos (VAUGHN et al., 2010).

Uma metanálise comparativa de estudos que avaliaram a eficácia e segurança do tratamento com extratos de Cannabis ricos em CBD, em comparação com o CBD purificado, concluiu que menos de um terço da dose é necessário quando se utiliza extratos à base da planta (PAMPLONA; DA SILVA; COAN, 2018). Em um estudo conduzido por nosso grupo, demonstramos que uma dose de 36µg de CBD e 170µg de THC foi capaz de reduzir quase que completamente o número de espasmos, além de melhorar a função motora e o desempenho cognitivo em uma paciente com síndrome espástica decorrente de traumatismo cranioencefálico (CURY et al., 2019). Esse estudo é o primeiro na literatura a demonstrar efeitos clínicos de um extrato de Cannabis em doses inferiores a miligramas. Portanto, essa pesquisa representa uma abordagem técnico-científica inovadora com uma relação custo-benefício favorável, uma vez que o custo do medicamento nessas doses será menor, mantendo a eficácia terapêutica e apresentando poucos efeitos adversos, o que pode levar à redução do

uso de múltiplos medicamentos pelos pacientes.

Devido aos potenciais efeitos dos canabinoides, acreditamos que um extrato rico nesses compostos pode ser uma alternativa terapêutica eficaz para pacientes com DP que apresentam sintomas motores e não motores, comprometimento cognitivo, diminuição da qualidade de vida e dor.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

A DP é uma das principais doenças neurodegenerativas que afetam a população idosa em todo o mundo. Estima-se que ocorra em cerca de 7 a cada 1.000 pessoas entre 60 e 69 anos, e em 15 a cada 1.000 pessoas com idade entre 70 e 79 anos. A cada ano, aproximadamente 36 mil novos casos são diagnosticados, sendo mais comum em indivíduos do sexo masculino (BOVOLENTA; FELÍCIO, 2016; TYSNES; STORSTEIN, 2017). Os sintomas da doença são progressivos e têm um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Além dos sintomas motores, a DP também está associada ao surgimento de disfunções cognitivas, tornando-a uma condição complexa que afeta aspectos sociais e econômicos (PETERNELLA; MARCON, 2012; RAO et al., 2003; SANTANGELO et al., 2017).

As medicações disponíveis atualmente têm como objetivo principal controlar e retardar a progressão dos sintomas da DP. No entanto, como ainda não existe uma cura para a doença, os medicamentos utilizados para o tratamento acabam apresentando efeitos adversos no sistema motor, como discinesias e flutuações. Esses efeitos adversos têm um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes com DP (CAMARGOS et al., 2004).

Devido à necessidade de utilizar diferentes classes de medicamentos no tratamento da DP, os pacientes fazem uso de múltiplos medicamentos, o que é conhecido como polimedicação. Essa combinação de medicamentos pode reduzir a eficácia do tratamento, além de aumentar o risco de interações medicamentosas e eventos adversos, além de aumentar os custos do tratamento (FRANK et al., 2007). Essa situação ressalta a busca por substâncias que possam tratar esses sintomas de forma eficaz e que ofereçam benefícios significativos para a terapia.

Os canabinoides tem ganhado destaque devido ao seu potencial terapêutico no tratamento da DP. Embora existam vários estudos que comprovem a eficácia dos canabinoides, eles apresentam algumas limitações, como o uso na forma fumada,

canabinoides isolados ou sintéticos, além de estudos sem grupo de controle (MORALES & REGGIO, 2017). Estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado que baixas doses de canabinoides ativam os receptores canabinoides, promovendo respostas neuromoduladoras e neuroinflamatórias (PERTWEE, 2008; CURRAIS et al., 2016; BILKEI-GORZO et al., 2012). Portanto, há uma necessidade e importância de conduzir estudos clínicos controlados para avaliar o uso de canabinoides no tratamento da DP.

### 1.3 HIPÓTESE

H0: Não há melhora dos sintomas motores, não motores, dor e qualidade de vida, com a administração de canabinoides.

H1: Canabinoides promovem a melhora dos sintomas motores, não motores, dor e qualidade de vida em pacientes com DP.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

Investigar o efeito terapêutico de canabinoides sobre os sintomas motores no período off, qualidade do sono e cognição, depressão, ansiedade e qualidade de vida em um paciente com a doença de Parkinson em tratamento com um extrato de Cannabis.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar a melhora do estado clínico motor no período off após o uso de um extrato contendo canabinoides em pacientes com a DP;
- Avaliar o efeito antidepressivo de um extrato contendo canabinoides em pacientes com a DP;
- Avaliar o efeito ansiolítico de um extrato contendo canabinoides em pacientes com a DP;
- Avaliar a melhora na qualidade do sono e cognição dos pacientes com DP após o tratamento com um extrato contendo canabinoides;
- Avaliar a melhora na qualidade de vida dos pacientes com DP após o tratamento com um extrato contendo canabinoides.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 DESENHO EXPERIMENTAL

O estudo é um relato de caso de um paciente do sexo masculino, 83 anos, branco, brasileiro, funcionário público, com alto nível de escolaridade, diagnosticado clinicamente com Doença de Parkinson e por meio de imagem de SPECT há 2 anos, apresentando como principais sintomas bradicinesia e tremores de repouso, principalmente nas mãos. No início da intervenção, o paciente estava utilizando Levodopa 300 mg/dia combinada com Benserazida 75 mg/dia, além de Valproato de Sódio 300 mg/dia e Bromidrato de Vortioxetina 15 mg/dia. No terceiro mês do estudo, as doses de Levodopa e Benserazida foram aumentadas para 400 mg/dia e 100 mg/dia, respectivamente, enquanto a dose de Valproato de Sódio foi reduzida para 250 mg/dia. No quinto mês do estudo, o Valproato de Sódio foi descontinuado, e o Cloridrato de Amantadina 100 mg/dia foi introduzido, mantendo as demais medicações nas mesmas doses.

Ao longo do estudo, foram utilizados 3 óleos de espectro completo de cannabis diferentes, com dosagens variando ao longo do período. Inicialmente, foi utilizado um óleo com concentração de CBD:THC de 10:1; posteriormente, um óleo com concentração de CBD:THC de 1:5 foi administrado; e, por fim, um óleo produzido por meio de um método combinado de cultivo, com concentração de CBD:THC de 1:4,5. As doses dos dois primeiros óleos foram fornecidas pelo fabricante, enquanto a dosagem do último óleo foi quantificada pelo método de cromatografia líquida de ultra-alta eficiência (UPLC). O tratamento com canabinoides ocorreu de novembro de 2023 a junho de 2024.

Ao longo de 9 meses de coleta de dados, o paciente foi submetido a avaliações clínicas em intervalos de dois meses utilizando a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson da Sociedade de Distúrbios do Movimento (MDS-UPDRS) (Goetz et al., 2008). Avaliações adicionais incluíram o Mini-Exame do Estado Mental (MMSE) (Brucki et al., 2003), o Inventário de Depressão de Beck-II (BDI-II) (Gomes-Oliveira et al., 2012), o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) (Wang et al., 2013), o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) (Bertolazi et al., 2009), a Escala de Sonolência de Epworth (ESS) (Bertolazi et al., 2009), o Índice de Gravidade da Insônia

(ISI) (Morin et al., 2011) e o Questionário de Doença de Parkinson-39 (PDQ-39) (Carod-Artal et al., 2007), realizados em cinco ocasiões, com intervalos variando de um a quatro meses.

### 3.1.1 Avaliação clínica

Antes do início da intervenção com extrato contendo canabinoides, os pacientes passarão por uma avaliação basal (T0). As reavaliações seguiram em dois tempos diferentes de acordo com cada escala de maneira mensal após 30 dias (T1), 60(T2), 90(T3), 120(T4), 150(T5), 180(T6), 210(T7), 240(T8) e 270(T9). A avaliação do estado clínico funcional foi realizada através da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson Preconizada pela Sociedade de Distúrbios do Movimento (MDS-UPDRS) de maneira bimestral, enquanto o restante das escalas fora aplicado de maneira trimestral.

#### 3.1.1.1 Avaliação do estado clínico funcional da doença de Parkinson

A avaliação sistemática dos sintomas motores e não-motores, bem como a progressão da incapacidade física associada, incluindo a discinesia induzida pelos medicamentos contendo levodopa como princípio ativo, foi conduzida por meio da utilização da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson recomendada pela Sociedade de Distúrbios do Movimento (MDS-UPDRS) (ANEXO 1), a qual será aplicada em intervalos de tempo definidos. A Parte III desta ferramenta, que se concentra na avaliação dos sintomas motores, será sempre realizada durante o período de redução dos efeitos medicamentosos (*off*). As demais partes deste instrumento, que consistem em questionários, poderão ser administradas durante o período de efetividade dos medicamentos (*on*). Essa escala é composta por quatro domínios: Parte I - experiências não motoras da vida diária; Parte II - experiências motoras da vida diária; Parte III - Exame motor; e Parte IV - complicações motoras. A avaliação envolve 48 itens do questionário, os quais são pontuados em uma escala de 0 a 4, indicando ausência de sintoma e presença grave de sintomas, respectivamente. Além disso, sete itens possuem respostas entre sim ou não. A pontuação final varia de 0 a 260 pontos. Essa escala pode ser utilizada tanto para avaliar aspectos específicos quanto para uma avaliação global da DP, levando em

consideração as pontuações atribuídas a cada seção do questionário.

A Parte I, que avalia os aspectos não motores da vida diária, é dividida em duas seções: Seção IA e Seção IB. A Seção IA consiste em seis questões aplicadas pelo avaliador, com respostas direcionadas ao período de sete dias anteriores à entrevista, sendo pontuadas em uma escala de 0 a 24. A Seção IB consiste em questões de autorrelato que indicam como o paciente se sentiu na maior parte do tempo durante a última semana, com pontuações entre 0 e 28. A Parte II refere-se aos aspectos motores da vida diária e inclui 13 questões, com pontuação total variando de 0 a 52, também por meio de autorrelato, juntamente com a Parte IB. A Parte III é a avaliação motora, composta por 18 itens, com pontuação total variando de 0 a 132. A partir de atividades específicas, cada tarefa é pontuada de acordo com a capacidade observada pelo avaliador em relação à realização das mesmas pelo paciente. Por fim, a Parte IV avalia as complicações motoras por meio de seis questões, com pontuações entre 0 e 24. Quanto maior a pontuação, maior é a gravidade da manifestação da doença.

### *3.1.1.2 Avaliação dos sintomas depressivos*

A avaliação dos sintomas depressivos foi realizada por meio do questionário BDI-II (ANEXO 2). A BDI-II, é um questionário autoaplicável composto por 21 itens que permite 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).

### *3.1.1.3 Avaliação dos sintomas ansiosos*

Os sintomas ansiosos foram avaliados por meio de entrevista, utilizando a BAI como ferramenta (ANEXO 3). Essa escala consiste em 21 itens, nos quais o participante deve avaliar a gravidade de cada sintoma de ansiedade que experimentou nas últimas duas semanas. Cada item é pontuado em uma escala de 0 a 3, com as seguintes categorias: 0 (não em tudo), 1 (leve), 2 (moderado) e 3 (grave). Após o participante fornecer suas respostas para cada item, os escores individuais são

somados para obter o escore total do BAI. O escore total pode variar de 0 a 63, sendo que escores mais altos indicam maior gravidade da ansiedade. Além do escore total, é possível calcular escores parciais para as três dimensões da ansiedade: ansiedade cognitiva (itens 1 a 8), ansiedade somática (itens 9 a 16) e ansiedade do pânico (itens 17 a 21). Esses escores parciais fornecem informações adicionais sobre os diferentes aspectos da ansiedade. Conforme o escore do paciente, o grau de ansiedade pode ser classificado como mínimo (0-7), leve (8-15), moderado (16-25) ou grave (26-63) (CUNHA, 2001).

#### *3.1.1.4 Avaliação cognitiva*

A avaliação das funções cognitivas foi realizada pelo teste do Mini exame do estado mental (MEEM) (ANEXO 4), instrumento cuja finalidade é rastreamento e avaliação rápida da função cognitiva. Sua avaliação contempla 11 domínios cognitivos, sendo eles: orientação espacial (5 pontos, 1 ponto para cada localidade espacial identificada), temporal (5 pontos, 1 ponto para cada acerto temporal), memória imediata (3 pontos, 1 ponto para cada palavra repetida corretamente) e de evocação (3 pontos, 1 ponto para cada palavra repetida corretamente), cálculo (5 pontos, 1 ponto para cada subtração correta até a quinta subtração, ou, no caso de pacientes que não sabem fazer cálculos, 5 pontos para soletração correta da palavra), nomeação (2 pontos, 1 ponto para cada nomeação), repetição da fala (1 ponto se repetir corretamente) repetição de ação (3 pontos, 1 ponto para cada ação repetida), compreensão (1 ponto para execução de ação escrita pelo entrevistador), escrita (1 ponto para a escrita correta de uma frase) e cópia de desenho (1 ponto) (DUNCAN et al., 2004; BRUCKI et al., 2003). O escore total é de 30 pontos, onde pontuações acima de 27 são consideradas como um resultado normal do exame. Pontuações inferiores a 24 indicam demência. No caso de pacientes abaixo de 4 anos, o escore passa de 24 para 17 (BRASIL, 2006).

#### *3.1.1.5 Avaliação dos distúrbios do sono*

A qualidade do sono dos pacientes foi avaliada por meio foi entrevista com um pesquisador, onde serão aplicados três questionários: PSQI (ANEXO 5), ESS (ANEXO 6) e IGI (ANEXO 7). O PSQI, permite 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 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 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).

#### *3.1.1.6 Avaliação da qualidade de vida*

O PDQ-39 (ANEXO 8) é um questionário de fácil aplicação. 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.

### 3.2 QUANTIFICAÇÃO DOS CANABINOIDES

A determinação de CBD e THC no extrato de cannabis utilizou a metodologia proposta por Zivovinovic et al. (2018), com algumas modificações. A identificação e quantificação de CBD e THC foram realizadas por cromatografia líquida de ultra-alta eficiência com detector de arranjo de diodos (UPLC-DAD, modelo Dionex UltiMate 3000, Thermo Scientific, Alemanha) (Zivovinovic et al., 2018). Para a análise, foi utilizada uma coluna Kinitex XB-18 (250 mm × 4,6 mm i.d; 2,6 µm) mantida a 50 °C. As condições cromatográficas foram as seguintes: volume de injeção de 20 µL, fase móvel composta por acetonitrila (fase A) e solução de 0,1% de ácido fórmico em água ultrapura (fase B), com fluxo de 0,8 mL.min<sup>-1</sup>; o programa de eluição foi de 70% de A (2 min); para 71,3% de A em 2,5 min; para 95% de A em 2,5 min (4 min); para 85% de A em 3 min. O detector DAD foi programado para aquisição de 200 a 700 nm, e a quantificação foi realizada no comprimento de onda de 220 nm. As diretrizes do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO) para validação de métodos analíticos foram utilizadas para confirmar a adequação dos métodos para o uso pretendido.

Para a avaliação do desempenho do método de preparação e análise de CBD e THC no extrato oleoso, foram escolhidos os seguintes seis parâmetros: efeito de matriz, repetibilidade (ou desvio padrão relativo – RSD), homo/heterocedasticidade, linearidade, limite de detecção (LOD) e limite de quantificação (LOQ). Para a comparação do efeito de matriz, curvas analíticas para CBD e THC foram construídas nas mesmas faixas de concentração (1,0; 2,0; 5,0; 10; 15 µg mL<sup>-1</sup>) em triplicatas na acetonitrila e na matriz diluída.

### 3.3 ANÁLISE DOS DADOS

Após a conclusão do período de tratamento estabelecido para o estudo, os dados coletados por meio dos questionários foram analisados para comparar os efeitos clínicos ao longo dos períodos do estudo e determinar se a inclusão de

canabinoides no tratamento de pacientes com DP apresenta vantagens significativas. A análise dos dados foi realizada através da organização e sistematização dos resultados das ferramentas utilizadas para coleta de dados a partir de ganhos ou perdas percentuais de acordo com cada avaliação clínica. Os gráficos foram realizados utilizando o software GraphPrism 8.0.

### 3.4 RESPONSABILIDADES TÉCNICAS

#### 3.4.1 Segurança do paciente

Durante o período experimental, o paciente recebeu toda a assistência necessária, e sua identidade foi e será preservada conforme estabelecido no TCLE. A dose proposta nesse projeto variou de 0,4mg a 30mg de CBD e de 2,0mg a 22,83mg de THC. É importante ressaltar que a dose de CBD é consideravelmente menor do que as doses normalmente utilizadas em outros estudos clínicos, que são expressas em miligramas por quilo de peso corporal (mg/kg). Em contrapartida a dose de THC supera as doses de estudos anteriores, mas devido ao perfil de biodisponibilidade da molécula quando na administração por via oral, ela tem demonstrado um perfil de segurança satisfatório e um potencial terapêutico promissor, de acordo com estudos anteriores (CHAGAS et al., 2014; LASTRES-BECKER et al., 2005; GARCIA-ARENCIBIA et al., 2007; GRUNDY, 2002; GRUNDY, RABUFFETTI, BELTRAMO, 2001; MECHOULAM, PANIKASHVILI, SHOHAMI, 2002a, MECHOULAM et al., 2002b; HOLDEN et al., 2022). Portanto, considerando o histórico de segurança da Cannabis e os resultados prévios obtidos, era esperado que este ensaio não provocasse efeitos adversos significativos devido às baixas doses utilizadas.

#### 3.4.2 Aspectos éticos

Antes de iniciar a coleta de dados, o projeto de pesquisa passou por avaliação na Plataforma Brasil, visando obter aprovação e assegurar a transparência do estudo. O paciente foi convidado a ler e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de iniciar sua participação na pesquisa. Adicionalmente, o trabalho aderiu às diretrizes delineadas pela Resolução Nº 466 do Conselho Nacional de Saúde (MS), a qual estipula as normativas aplicáveis quando a pesquisa implica seres humanos ou

documentos confidenciais. Estas normas englobam aspectos como a manipulação e confidencialidade dos dados, além de assegurar a clareza e obtenção do consentimento dos participantes envolvidos no estudo.

CAAE: 74895323.5.0000.0107 / Parecer: 6.554.078

### 3.4.3 Legislação brasileira da Cannabis medicinal

No Brasil, o uso da Cannabis medicinal é regulamentado pela legislação em vigor. Os critérios e procedimentos para importação de produtos à base de canabidiol associado a outros canabinoides, por pessoas físicas, mediante prescrição de profissional habilitado, foram estabelecidos pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 6 de maio de 2015. Além disso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamentou o assunto por meio da RDC nº 66, de 18 de março de 2016. Essa regulamentação autoriza a prescrição e importação de medicamentos registrados na ANVISA que contenham em sua composição a planta Cannabis sp, suas partes ou substâncias obtidas a partir delas, para tratamento de saúde. Em 2017, a ANVISA aprovou o registro do primeiro medicamento à base de Cannabis no Brasil, com o nome comercial Mevatyl, sendo classificado como medicamento específico de acordo com a RDC nº 24 de 2011, e indicado para o tratamento da espasticidade moderada a grave na esclerose múltipla (ANVISA, 2017).

No que diz respeito à autorização especial para empresas, instituições ou órgãos exercerem atividades relacionadas à extração, produção, transformação, fabricação, fracionamento, transporte, importação e exportação de Cannabis, essas estão previstas na Portaria nº 344/98, anexo I, atualizada pela RDC nº 143, de 17 de março de 2017. Essa regulamentação estabelece que medicamentos registrados na ANVISA que contenham derivados de Cannabis sativa em sua formulação, com concentração de até 30 mg de tetrahidrocannabinol (THC) por mililitro e 30 mg de canabidiol (CBD) por mililitro, estão sujeitos aos controles referentes à Lista A3 (substâncias psicotrópicas sujeitas a notificação de receita A).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstram que o óleo de Cannabis rico em THC promoveu uma melhora no estado clínico global do paciente. A pontuação total do questionário MDS-UPDRS apresentou uma redução de 54,55% ao longo do estudo, refletindo progressos notáveis na mobilidade, bradicinesia e redução dos tremores das mãos. Além disso, o paciente relatou maior independência funcional, com recuperação de habilidades da vida diária, como amarrar os cadarços e escrever com mais clareza. A melhora mais acentuada dos sintomas motores ocorreu no oitavo mês de tratamento, coincidindo com o aumento da dose diária de THC para 18,25 mg. Além dos benefícios motores, o tratamento também resultou em uma melhora expressiva na qualidade do sono, com redução de 62,5% na pontuação da escala IGI, e impactos positivos na qualidade de vida geral do paciente, conforme evidenciado pela diminuição da pontuação no questionário PDQ-39.

### 4.1 SINTOMAS MOTORES E NÃO MOTORES

Nossos resultados mostram que o óleo de Cannabis rico em THC melhorou o estado clínico global do nosso paciente. De acordo com a escala MDS-UPDRS, houve melhora em todos os domínios motores e não motores. As experiências não motoras na vida diária eram de 2 em T0, mantendo-se no mesmo valor até T2, diminuindo para 1 ponto em T4 e se mantendo na mesma pontuação única até o final do estudo (FIGURA 1A). As experiências não motoras da vida diárias fazem parte de um espectro de perguntas sobre sintomas psíquicos de ansiedade, depressão, alucinações, qualidade do sono, dor, problemas gastrointestinais e fadiga (GOETZ CG. et al, 2008). Nesse domínio, o paciente apresentou uma melhora no escore de fadiga em T2, o que fez com que a pontuação diminuísse de 2 pontos para 1 ao término do estudo.

Quanto a análise das experiências motoras na vida diária, a pontuação era de 4 pontos em T0, aumentando para 5 pontos em T2); após o segundo mês a pontuação diminuiu para 3 pontos em T3 e voltou a aumentar, alcançando 5 pontos em T6 e diminuindo gradualmente ao longo dos meses até 0 pontos em T9(FIGURA 1B). As experiências motoras da vida diária avaliam aspectos como discurso, mastigação e deglutição, hábitos de autocuidado e higiene, escrita, tremores e equilíbrio postural

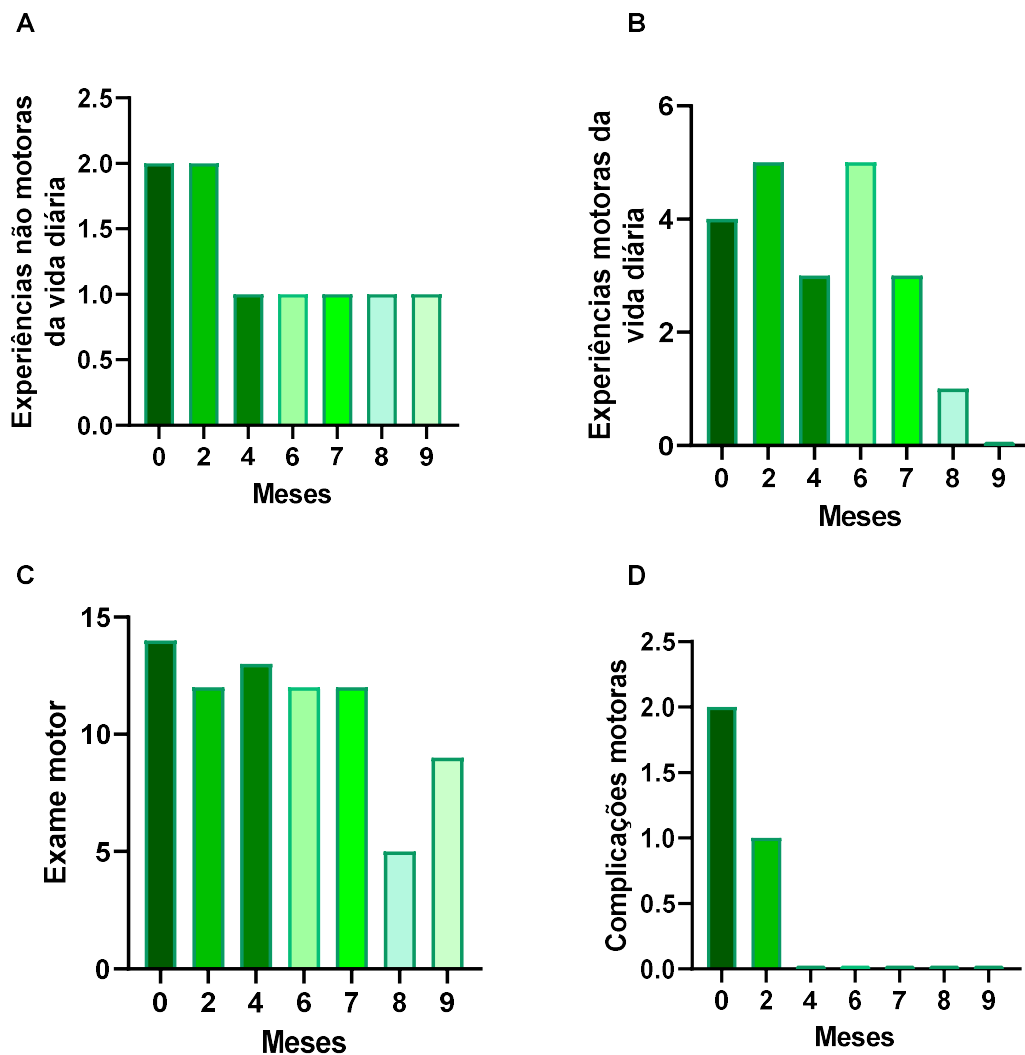
(GOETZ CG. et al, 2008). Ao longo da progressão da dose de THC a partir de T6, de 9,0 mg para 18,25 mg diários o paciente apresentou redução progressiva de queixas prévias à intervenção como, dificuldade para vestir-se sozinho, dificuldade em deambular em lugares com grande concentração de pessoas e melhora na qualidade da escrita, secundário a redução dos tremores nas mãos.

No exame motor, a pontuação era de 14 em T0 e se manteve entre 12 e 13 pontos de T2 a T7 (FIGURA 1C). Em T8 a pontuação diminuiu para 5 pontos e aumentou novamente a 9 pontos em T9. O exame motor avalia sintomas como expressões faciais, rigidez, batidas de dedo, movimento das mãos, agilidade das pernas, marcha, estabilidade postural, postura, bradicinesia, tremores de repouso nas mãos e amplitude dos tremores (GOETZ CG. et al, 2008).

A diminuição mais acentuada do escore no exame motor se deu quando administrado dose de THC de 18,25mg e CBD de 4,02mg em T8. Quando progredida novamente a dose de THC de 18,25mg para 22,83mg e CBD de 4,02 para 5,03, em T9, houve piora do exame motor, formando um padrão de dose e resposta semelhante a uma curva de distribuição normal, sendo o ponto ótimo, as doses administradas em T8.

Na avaliação das complicações motoras, a pontuação era de 2 pontos em T0; esse valor diminuiu para 1 ponto em T2 e para 0 pontos em T4, mantendo-se na pontuação mínima até o término do estudo (FIGURA 1D). O escore de complicações motoras avalia a presença de discinesias e seus impactos funcionais e as flutuações motoras e seus impactos como dores e distonias relacionados ao tratamento (GOETZ CG. et al, 2008).

A pontuação total do questionário MDS-UPDRS melhorou de um valor inicial de 22 pontos em T0 para 10 pontos em T9, representando uma redução de 54,55% na pontuação (TABELA 1). Esses achados estão alinhados com as melhorias autorrelatadas, destacando uma melhora significativa nos sintomas motores. Houve um progresso notável na mobilidade e na bradicinesia, além de uma redução significativa nos tremores das mãos. Essas melhorias permitiram que o paciente recuperasse habilidades fundamentais da vida diária, como amarrar os cadarços, escrever com mais clareza e segurar um copo com firmeza sem derramar seu conteúdo. Como resultado, o paciente experimentou maior independência funcional e uma melhora na qualidade de vida.

**FIGURA 1: MDS-UPDRS discriminado por domínios conforme o tempo**

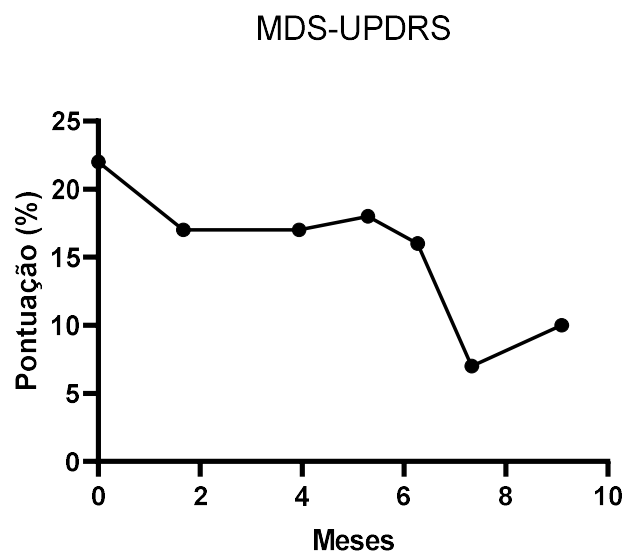
**LEGENDA:** A **Figura 1A** representa a pontuação dos aspectos não motores da vida diária, com uma pontuação de 2 antes da intervenção e 1 no nono mês. A **Figura 1B** representa a pontuação das atividades da vida diária, com uma pontuação inicial de 4 e 1 no nono mês. A **Figura 1C** representa a pontuação da avaliação dos sintomas motores, com uma pontuação inicial de 14 e 9 no nono mês. A **Figura 1D** representa a pontuação das complicações motoras relacionadas à terapia medicamentosa, com uma pontuação de 2 no início e 0 do quarto ao nono mês.

Estudos observacionais de pacientes com Doença de Parkinson que fizeram uso de cannabis fumada, e que foram avaliados antes e 30 minutos após fumar Cannabis demonstraram uma melhora geral significativa na pontuação média total do UPDRS ( $33,5 \pm 14,6$  antes vs.  $22,9 \pm 11,2$  depois de fumar cannabis;  $P < 0,001$ ) (LOTAN, IT, et al. 2012). A redução média dos escores do UPDRS nesse estudo foi de 10,6 pontos, uma redução semelhante ao que ocorreu em nosso estudo de caso, que

foi de 12 pontos, entretanto, o desenho metodológico dos estudos é diferente na medida em que avaliamos o paciente durante um período de 9 meses e administramos cannabis por via oral, o que altera a relação de biodisponibilidade sérica dos canabinoides. Por outro lado, como o pico sérico de THC é atingido de modo mais rápido e com concentrações maiores na cannabis fumada (GROTHENHERMEN, 2003), isso demonstra que talvez possa existir uma relação importante entre a redução dos sintomas motores o agonismo de receptores CB1 no SNC.

Alguns estudos que se concentraram somente na administração de CBD isolado, encontraram uma diminuição na amplitude do tremor após administração de dose única de CBD 300mg em comparação a placebo (DE FARIA SM, et al. 2020), efeito não avaliado pelo nosso estudo. Uma revisão sistemática e meta-análise que avaliou os efeitos da cannabis na DP demonstrou um benefício potencial em relação ao alívio do tremor de repouso relacionado a doença, ansiedade, dor, melhora da qualidade do sono e da qualidade de vida, entretanto, os achados no UPDRS após a intervenção com cannabis não foram significativos (URBI B, et al. 2022). Grande parte dos estudos incluídos na revisão anterior analisaram os efeitos de doses menores de THC nos sintomas da DP.

**FIGURA 2: pontuação total do MDS-UPDRS conforme o tempo**



**LEGENDA:** a **Figura 2** representa a pontuação total, considerando a soma de todos os domínios, do MDS-UPDRS. Em T0 o paciente tinha pontuação de 22; T1 uma pontuação de 17; T4 uma pontuação de 17; T5 uma pontuação de 18; T6 uma pontuação de 16; T7 uma pontuação de 7; por fim, em T9 uma pontuação de 10.

A melhora mais significativa nas pontuações dos sintomas motores da DP foi observada durante o oitavo mês de tratamento. Essa melhora coincidiu com um aumento na dosagem diária de canabinoides do paciente, passando de 2,01 mg de CBD e 9,125 mg de THC para 4,02 mg de CBD e 18,25 mg de THC (FIGURA 2). Esses resultados são consistentes com achados da literatura que sugerem que doses mais altas de THC estão associadas a maiores melhorias nos sintomas motores em pacientes com DP (HOLDEN, et al. 2022). No entanto, quando a dosagem foi aumentada ainda mais para 5,03 mg de CBD e 22,83 mg de THC, foi observada uma leve piora nos sintomas motores. Esse resultado pode indicar um efeito bifásico do THC, semelhante a uma curva de distribuição normal, em que doses moderadas proporcionam benefícios terapêuticos ideais, enquanto doses mais altas podem levar a uma eficácia reduzida.

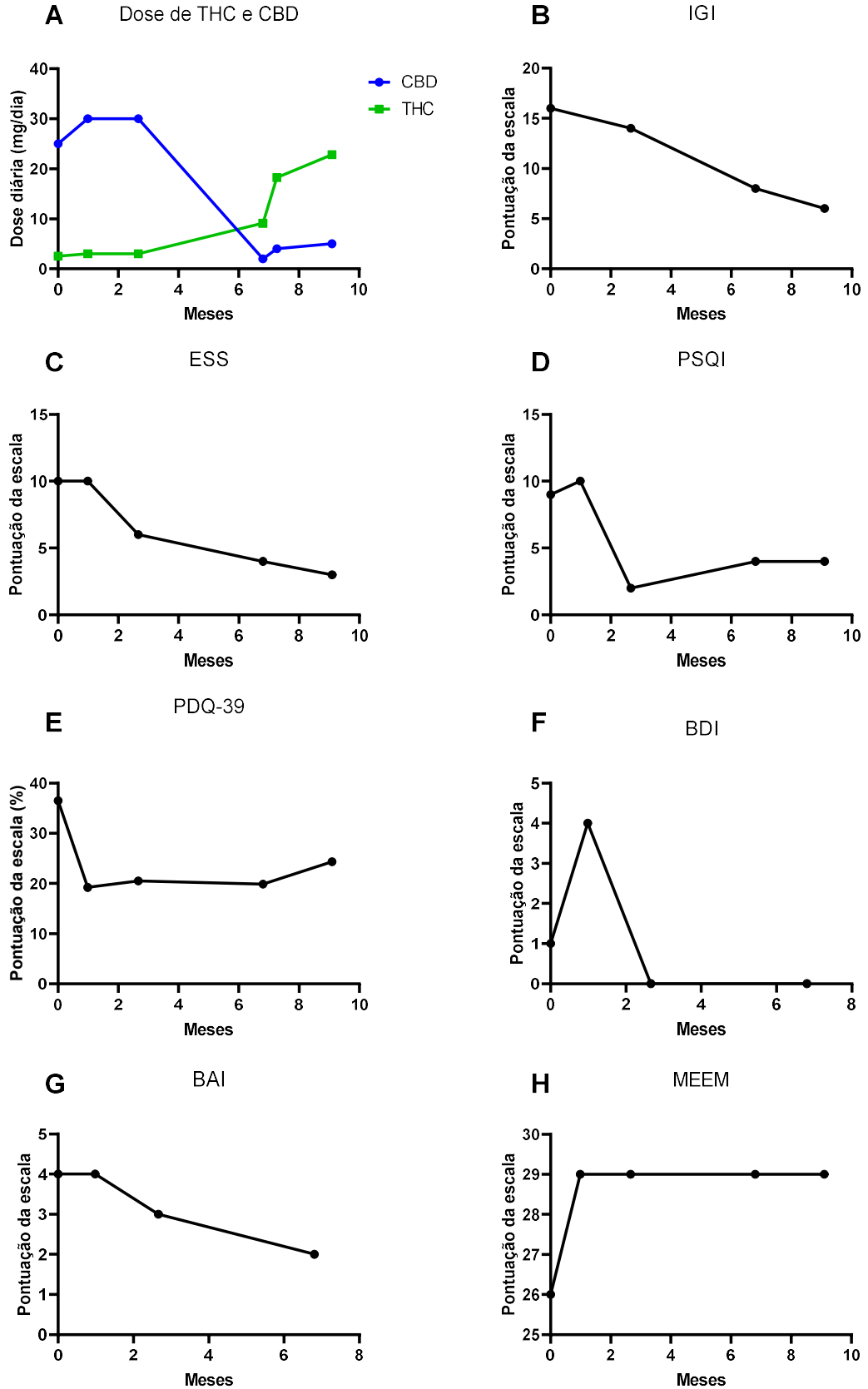
#### 4.2 SONO

Em relação aos distúrbios do sono, três escalas clínicas foram utilizadas para analisar a qualidade de sono do paciente do estudo. A pontuação na escala IGI foi progressivamente reduzida ao longo do estudo. Em T0 a pontuação era de 16, diminuindo para 14 pontos em T3, reduzindo para 8 pontos em T7 e se mantendo em 6 pontos ao término do estudo em T9 (FIGURA 3B). Esses achados demonstraram que o paciente inicialmente apresentava insônia moderada e, ao final do estudo, ausência de insônia. Estudos clínicos recentes com medicamentos sintéticos de THC (agonistas de receptores CB1) com pacientes portadores de fibromialgia, demonstraram melhora média de 3,2 pontos antes e após a intervenção com canabinoides no questionário IGI (WARE MA, et al. 2009). Estudos do nosso grupo de pesquisa demonstraram haver uma diferença estatisticamente significativa nas pontuações do IGI em pacientes com DP usando 1000mcg diários de THC comparado aos pacientes utilizando 250mcg diários, o que vai ao encontro dos nossos resultados (RIVER-MARTINS A.C. et al., 2024). Em nosso estudo encontramos uma redução na escala IGI de 62,5%, achado que é muito superior a outros ensaios, entretanto, dado as limitações da metodologia esses achados podem conter vieses e devem ser interpretados com cautela.

Na escala ESS, a pontuação inicialmente era de 10 pontos em T0 que se manteve e foi reduzida a 6 pontos em T3; diminuiu para 4 pontos em T7, mantendo a mesma pontuação de 4 até T9 (FIGURA 3C), demonstrando melhora nos sintomas experienciados de sonolência diurna. Apesar das pontuações terem reduzido, considerando a interpretação dos escores do ESS, o paciente possuía sonolência normal antes e após a intervenção (GUIMARÃES C, et al. 2012). Em estudos de análise de pacientes com apneia obstrutiva do sono que utilizaram um sintético de THC, demonstraram uma redução estatisticamente significativa de 3,8 pontos nas pontuações do ESS antes e após a intervenção (RAMAR K, et al. 2018). Esses ensaios, vão ao encontro com achados do nosso estudo que demonstraram que, quando iniciado extrato rico em THC, os resultados na avaliação do ESS foram progressivamente diminuídos. Esses resultados também vão ao encontro com os estudos que sugerem uma possível interação entre os distúrbios do sono e os prejuízos motores da DP (LIMA; ANDERSEN, et al., 2012), pois quando houve melhora das pontuações de sono do paciente em T7, houve, paralelamente, melhora dos sintomas motores da DP em T8 e T9.

Na escala PSQI, o paciente do estudo apresentava pontuação inicial de 9 em T0, o que marcava uma qualidade de sono ruim; após a intervenção a pontuação aumentou para 10 pontos em T1, diminuindo para 2 pontos em T3 e aumentando para 4 pontos em T7 mantendo a mesma pontuação até T9 (FIGURA 3D). Esses resultados são interpretados de acordo com o escore PSQI tendo uma qualidade de sono ruim em T0, e uma boa qualidade de sono em T9 (DEL RIO JKA, et al, 2016). Esses achados estão alinhados com estudos da literatura, que demonstraram que baixas doses de THC, Canabinol e CBD são bem toleradas e melhoram os sintomas de insônia e a qualidade do sono em pacientes com insônia (Walsh et al., 2021).

**FIGURA 3: Pontuações das escalas e doses dos medicamentos utilizados ao longo dos meses de estudo.**



**LEGENDA:** A **Figura 3A** representa as doses de THC e CBD administradas ao longo dos meses do estudo. A **Figura 3B** representa a pontuação da escala IGI ao longo dos meses. A **Figura 3C** representa a pontuação da escala ESS-BR ao longo dos meses. A **Figura 3D** representa a pontuação da escala PSQI ao longo dos meses. A **Figura 3E** representa a pontuação da escala PDQ-39 ao longo dos meses. A **Figura 3F** representa a pontuação da escala BDI ao longo dos meses. A **Figura 3G** representa a pontuação da escala BAI ao longo dos meses. A **Figura 3H** representa a pontuação da escala MEEM ao longo dos meses.

### 4.3 QUALIDADE DE VIDA

Na avaliação da qualidade de vida utilizando o PDQ-39, nosso tratamento induziu uma melhora em todos os 8 domínios, com a média total passando de 36,53% para 24,35% (TABELA 1) (FIGURA 3E). Dentre os achados mais expressivos da escala de qualidade de vida nos pacientes com doença de Parkinson tem-se que antes da intervenção em T0, o paciente obteve 33% no domínio da comunicação, diminuindo a 8,3% em T1 e finalizando o estudo com 0% em T9. Também obteve, em T0, 33% no domínio do desconforto corporal, reduzindo a 25% em T3, terminando em T9 com 8,33% após 9 meses de tratamento. Além disso, na primeira avaliação, em relação ao domínio do estigma social, o paciente em T0 tinha pontuação de 31%, em T3 a T8 se manteve em 0%, voltando a aumentar a pontuação em T9 com 12,5%. Quanto aos valores absolutos da escala, inicialmente em T0 o paciente do estudo apresentou valores de 36,5%, diminuindo a 19,8% em T7, mas voltando a subir a 24,3% em T9. Esses achados são comparáveis aos achados apresentados na Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS), onde as melhorias mais evidentes nos escores motores e de qualidade de vida foram apresentados com doses de THC entre 9,12 mg a 18,25 mg diários, mas quando progredida a dose a 22,83 mg diários, o paciente voltou a apresentar piora nas pontuações.

Estudos anteriores com amostras maiores já demonstraram melhora nos valores absolutos do PDQ-39 em pacientes com Doença de Parkinson sem demência ou outras condições psiquiátricas, com uma dose diária de CBD de 300mg (CHAGAS et al., 2014). Em um dos poucos estudos que utilizou o questionário PDQ-39 para avaliar a qualidade de vida de pacientes com doença de parkinson que fizeram uso de doses maiores de THC, semelhantes ao nosso estudo (11,5 mg de THC e 5,75 mg de CBD/dia) não demonstrou melhora na escala (CARROLL, CB, et al. 2004).

A literatura ainda carece de estudos correlacionando intervenções com

canabinoides e sua relação com a melhora na qualidade de vida de pacientes com doença de Parkinson, o que faz com que os dados da nossa pesquisa sejam interpretados com cautela, respeitando as limitações do método. Entretanto, esse é o primeiro estudo de intervenção realizado com pacientes portadores de doença de Parkinson, em que doses de THC acima de 15 mg diárias foram utilizadas, sendo necessárias mais pesquisas e com metodologias robustas para definir a real interação entre essas duas grandezas.

#### 4.4 DEPRESSÃO

A avaliação dos sintomas depressivos foi realizada por meio do questionário Inventário de Depressão de Beck II (BDI-II), onde o paciente obteve uma pontuação de 1 em T0, aumentando para 4 pontos em T1, e diminuindo para 0 pontos em T3 mantendo essa pontuação até o término do estudo. Esses resultados indicam mínima ou ausência de depressão antes e depois da intervenção (FIGURA 3F) (Silva, et al. 2018).

A depressão é um dos distúrbios não motores mais prevalentes nos pacientes com doença de Parkinson, tendo esses pacientes um risco de 4,7 vezes a mais para desenvolver algum quadro depressivo (AGUIAR, I. M. et al. 2020). Um estudo recente realizado com profissionais da saúde que estavam na linha de frente no atendimento a pacientes durante a pandemia de COVID-19 demonstrou que o tratamento com CBD foi capaz de reduzir sintomas depressivos em 50% e reduzir sintomas ansiosos em 60% (CRIPPA JAS, et al. 2021). A maioria dos estudos atuais que utilizam canabinoides para o tratamento de depressão, se concentram no CBD como alvo principal, pois estudos demonstraram que o CBD atua como agonista no receptor humano 5-HT<sub>1A</sub>, aumentando a ligação de [35S] GTPγS e diminuindo a concentração de cAMP, gerando um provável efeito antidepressivo (RUSSO EB, et al., 2005). Entretanto, a redução dos sintomas depressivos do nosso paciente ocorreu na medida em que se reduzia a dose de CBD e aumentava-se a dose do THC. Uma revisão recente que avaliou o impacto do tratamento com canabinoides nas concentrações séricas de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e fator de crescimento nervoso (NGF) não encontrou associação significativa entre os níveis sanguíneos desses fatores neurotróficos e o uso de canabinoides (SHAFIEE A, et al. 2024). Dessa

forma, os estudos ainda carecem de explicações fisiológicas robustas que explicam a influência do THC na fisiologia da depressão.

#### 4.5 ANSIEDADE

Em relação aos sintomas de ansiedade, a avaliação foi baseada no questionário Inventário de Ansiedade de Beck (BAI). A pontuação basal de ansiedade conforme BAI foi de 4 pontos em T0 mantendo os mesmos 4 pontos em T1, diminuindo para 3 pontos em T3 e diminuindo para 2 pontos em T7. Apesar da melhora das pontuações absolutas da escala, essa mudança altera a classificação de gravidade da ansiedade em relação às avaliações iniciais, tendo sintomas mínimos de ansiedade em T0 e mantendo sintomas mínimos de ansiedade após o tratamento (FIGURA 3G). A melhora nas escalas de depressão e ansiedade em pacientes com Doença de Parkinson já foi descrita na literatura, e doses mais altas de THC (superiores a 5 mg/dia) associadas ao CBD estão relacionadas a melhorias subjetivas nos sintomas de depressão e ansiedade nos relatos dos próprios pacientes (HOLDEN et al., 2022).

Alguns estudos que avaliaram a ansiedade em pacientes usuários de cannabis inalada (fumada na grande maioria das amostras), mostram uma relação mista, tendo alguns estudos demonstrando melhora dos sintomas ansiosos e alguns estudos demonstrando um risco duas vezes maior de piorar os sintomas (DEGENHARDT, L. et al, 2001; CHURCHILL V. et al, 2025). Entretanto, a biodisponibilidade do THC e do CBD variam conforme o modo de administração, tendo a cannabis fumada uma concentração sérica superior a administrada por via oral, podendo isso explicar diferenças nos achados de estudos naturalistas em relação ao nosso estudo (GROTENHERMEN, 2003). Por outro lado, vários estudos cujo desfecho primário era o controle da dor, obtiveram como resultados secundários a redução dos sintomas ansiosos nos pacientes da mesma amostra (WHITING PF. et al, 2015; FRANK B. et al, 2008).

#### 4.6 COGNIÇÃO

Na avaliação cognitiva, o paciente apresentou uma variação na escala de

cognição do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) de 26 para 29 pontos (FIGURA 3H), o que demonstra uma melhora cognitiva. O resultado antes e após a intervenção são considerados normais para a alta escolaridade do paciente, evidenciando que o paciente manteve a função cognitiva preservada. Estudos do nosso grupo já encontraram dados semelhantes nas pontuações de cognição, mostrando melhora na escala MEEM com THC em baixas doses (RUVET-MARTINS et al., 2022). Dados encontrados de estudos com pacientes com demência grave (MEEM <10 pontos) e que foram avaliados quanto ao uso de extrato de cannabis full spectrum rico em THC, demonstraram melhora no comportamento e agressividade de pacientes com comprometimento cognitivo grave, percebidos pelos cuidadores, e uma melhora estatisticamente significativa em domínios do MEEM, principalmente na orientação em tempo e espaço e registro da memória imediata, com ganhos que variaram de 5 a 7 pontos no MEEM em 45% dos pacientes (PALMIERI B, VADALA MSC, 2023). Outro ensaio clínico, com amostra de 7 pacientes idosos, portadores de diferentes condições psiquiátricas, incluindo doença de parkinson, teve resultado positivo na melhora da escala do MEEM ( $1.5 \pm 0.6$ ,  $p < .01$ ), sendo concordante com os dados encontrados em nosso estudo (MCSHERRY, et al. 2005).

Por outro lado, alguns estudos demonstraram que o uso de THC em doses elevadas (>50 mg diários) prejudica a cognição, especialmente em indivíduos com Doença de Parkinson que utilizavam Cannabis fumada (HOLDEN et al., 2022). Existem evidências que correlacionam o uso de cannabis com uma piora cognitiva a longo prazo em idosos que fazem uso de cannabis fumada, sugerindo que o uso prolongado da cannabis gera alterações estruturais e funcionais do sistema endocanabinoide (SILVA F, et al. 2010). Entretanto, ainda existe grande discordância entre as literaturas quanto a melhora, piora ou ausência de alterações cognitivas nas diferentes faixas-etárias. Talvez a piora cognitiva evidenciada por estudos anteriores seja devido a via de administração da cannabis ser a inalatória, o que propicia concentrações maiores em períodos mais agudos de tempo, mas estudos mais robustos e com amostra abrangente e comparando diferentes vias de administração são necessários para compreender melhor esses achados.

#### 4.7 BIODISPONIBILIDADE DOS CANABINOIDES

Uma preocupação ao longo do estudo foi relacionada ao uso de doses elevadas de THC e o possível perfil de efeitos adversos. Entre os efeitos colaterais mais comuns relatados com altas doses de THC estão boca seca, dor de cabeça, tontura e náusea (WALSH et al. 2021; HOLDEN, et al. 2022). No entanto, durante o estudo, o paciente relatou poucos efeitos adversos.

Outra preocupação com altas doses de THC está relacionada aos efeitos psicotomiméticos induzidos pelo THC. Nesse contexto, é importante destacar as diferenças na biodisponibilidade dos medicamentos dependendo do método de administração (HUESTIS MA, 2007). A Cannabis fumada apresenta um pico de concentração sérica de THC que varia de 3 a 10 minutos, com uma biodisponibilidade estimada entre 10% e 35% (GROTENHERMEN, 2003; SILVA, 2021). Em contraste, a Cannabis administrada por via oral possui um pico de absorção 120 minutos após o consumo, com uma biodisponibilidade que varia conforme a literatura, sendo estimada em 4% a 20% de THC e de 13% a 19% para o CBD (GROTENHERMEN, 2003; Silva A, 2021; WALL ME, et al, 1983). Assim, em pacientes que utilizam Cannabis por via oral, as doses séricas e às que atingem o sistema nervoso central são muito menores e com uma concentração máxima inferior quando comparada à administração inalatória (GROTENHERMEN, 2003).

Neste caso, nosso paciente recebeu uma dose diária máxima de 22,83 mg de THC, equivalente a 7,61 mg em cada uma das 3 administrações diárias. Dessa forma, presume-se que, de acordo com a biodisponibilidade, os níveis máximos de absorção de THC, considerando o mecanismo de primeira passagem e diferenças absorptivas conforme o perfil alimentar do paciente, eram de 0,912 mg a 1,52 mg por administração, uma equivalência a 0,05 cigarros de maconha com 50mg de THC (GROTENHERMEN, 2003). Como o paciente não apresentou efeitos como sedação ou letargia ao longo do estudo, assume-se que não houve um efeito cumulativo da molécula.

Em autorrelato, o paciente afirmou que se sentiu melhor após iniciar o tratamento, pois, sendo uma figura pública, sentia-se constrangido devido aos tremores das mãos durante seu trabalho, além de dores no corpo e dificuldades na comunicação relacionada ao trabalho. No entanto, após o tratamento, relatou que os tremores melhoraram, o que o fez se sentir menos constrangido, e o estigma que sentia por parte dos colegas consequentemente diminuiu, trazendo benefícios para

sua comunicação e autoestima. Além disso, o paciente relatou que seus tremores de repouso nas mãos pioravam sempre que esquecia de tomar o extrato de Cannabis no horário prescrito e que eles melhoraram poucos minutos após a administração do medicamento.

**TABELA 1: Pontuações absolutas nas escalas de avaliação conduzidas ao longo do estudo e desagregação de acordo com os domínios das diferentes escalas.**

TEMPO (MESES)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>MEEM</b>	26	29		29				29		29
<b>IGI</b>	16			14				8		6
<b>ESS</b>	10	10		6				4		4
<b>PSQI</b>	9	10		2				4		4
<b>BDI</b>	1	4		0				0		
<b>BAI</b>	4	4		3				2		
<b>PDQ-39(%)</b>	36,5	19,2		20,5				19,8		24,3
<i>Mobilidade</i>	17	2,5		0				0		15
<i>Atividades da via diária</i>	16	12,5		16,6				0		8,3
<i>Bem-estar emocional</i>	54	29		41,6				58,3		37,5
<i>Estigma</i>	31	6,2		0				0		12,5
<i>Suporte Social</i>	91	75		83,3				83,3		83,3
<i>Cognição</i>	56	43		25				25		50
<i>Comunicação</i>	33	8,3		8,3				0		0
<i>Desconforto corporal</i>	33	8,3		25				25		8,33
<b>UPDRS</b>	22		17		17		18	16	7	10
<i>Experiências não-motoras</i>	2		2		1		1	1	1	1
<i>Experiências motoras</i>	4		5		3		5	3	1	0
<i>Exame motor</i>	14		12		13		12	12	5	9
<i>Complicações motoras</i>	2		1		0		0	0	0	0
<b>DOSE DO EXTRATO (mg/dia)</b>										
<i>CBD</i>	25 <sup>‡</sup>	30 <sup>‡</sup>	30 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	1,8 <sup>‡</sup>	2,01 <sup>*</sup>	4,02 <sup>*</sup>	5,03 <sup>*</sup>
<i>THC</i>	2,5 <sup>‡</sup>	3,0 <sup>‡</sup>	3,0 <sup>‡</sup>	2,0 <sup>‡</sup>	2,0 <sup>‡</sup>	2,0 <sup>‡</sup>	9,0 <sup>‡</sup>	9,12 <sup>*</sup>	18,25 <sup>*</sup>	22,83 <sup>*</sup>

**LEGENDA:** As linhas da tabela com palavras em letras maiúsculas representam cada uma das escalas aplicadas ao longo dos meses (representados pelas colunas da tabela). As palavras em letras minúsculas em cada linha representam um domínio dentro de cada escala e suas respectivas pontuações absolutas ao longo dos meses. As duas últimas linhas da tabela representam as doses de canabinoides utilizadas ao longo do estudo.

‡ Doses de canabinoides relatadas pelo fabricante

\* Doses de canabinoides quantificadas por UPLC-DAD

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os nossos achados sugerem que o uso de um óleo de Cannabis rico em THC pode proporcionar melhorias significativas nos sintomas motores e não motores da Doença de Parkinson (DP). Observamos uma redução global dos escores na escala MDS-UPDRS, particularmente na mobilidade, bradicinesia e tremores, o que resultou em um impacto positivo nas atividades da vida diária do paciente. A melhora foi mais expressiva quando a dose de THC alcançou 18,25 mg diários, sugerindo um efeito terapêutico mais expressivo dentro desse intervalo de dosagem. Contudo, a progressão para doses mais altas de THC foi associada a uma leve piora dos sintomas motores, indicando um possível efeito bifásico do THC no tratamento dos sintomas motores da DP.

Além da melhora motora, o tratamento demonstrou efeitos consideráveis na qualidade do sono do paciente, conforme demonstrado pelas reduções progressivas nas escalas IGI, ESS e PSQI. Esse achado reforça a hipótese de que o sono e os sintomas motores estão interligados na DP, e que a modulação do sistema endocanabinoide pode desempenhar um papel importante na melhora do sono desses pacientes. A qualidade de vida do paciente também foi positivamente impactada, com melhorias expressivas em todos os domínios do questionário PDQ-39. Especificamente, observamos uma redução nas pontuações de desconforto corporal, comunicação e estigma social. Essa melhora na qualidade de vida é um aspecto fundamental do tratamento da DP, uma vez que os sintomas da doença vão além das manifestações motoras.

O estudo não demonstrou a presença significativa de sintomas de depressão ou ansiedade ao longo do período avaliado, mas houve uma tendência à redução dos escores de ansiedade com a progressão do tratamento. Esses resultados corroboram achados da literatura que indicam um possível papel do THC na regulação emocional. A função cognitiva do paciente se manteve preservada, com discreta melhora na escala MEEM. Esse achado é relevante, pois há preocupações sobre o impacto do uso prolongado de canabinoides na cognição, especialmente em populações idosas, como pacientes com DP.

Apesar dos resultados promissores, este estudo apresenta limitações inerentes ao seu desenho, incluindo o fato de se tratar de um estudo de caso, sem grupo controle e com um único participante. Dessa forma, embora nossos achados sejam

alinhados com alguns estudos observacionais e clínicos da literatura, é essencial a realização de ensaios clínicos randomizados com amostras maiores para validar essas observações e estabelecer diretrizes terapêuticas mais precisas para o uso de canabinoides na Doença de Parkinson.

## 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.
- AGUIAR, I. M. et al. Associação dos sintomas depressivos com o comprometimento da memória episódica em pacientes com a doença de Parkinson. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 69, p. 255–262, 4 dez. 2020.
- ALENCAR, SR. et al. A single oral dose of cannabidiol did not reduce upper limb tremor in patients with essential tremor. **Parkinsonism & Related Disorders**, [S.L.], v. 83, p. 37-40, fev. 2021.
- 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.
- ANTONINI, A., TINAZZI, M., ABBRUZZESE, G., et al. (2018). Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties. **European journal of neurology**, 917–969. (2018).
- 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 ×Sex× 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.

BIH, C.I. et al. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. **Neurotherapeutics**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 699-730, out. 2015.

BILKEI-GORZO, A. et al. A chronic low dose of  $\Delta$  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. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa. **Cadernos de Atenção Básica**, 192 p, 2006.

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.

BREIVIK EK, BJÖRNSSON GA, SKOVLUND E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. **The Clinical Journal of Pain**, 22-28, 2000.

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.

BRODKE DS, GOZ V, LAWRENCE BD, SPIKER WR, NEESE A, HUNG M. Oswestry Disability Index: a psychometric analysis with 1,610 patients. **Spine J**, v. 17, n. 3, p321-327, 2017.

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.

BRUCKI SMD et al. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 3, p. 777-781, 2003

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.

CARROLL, C. B. et al. Cannabis para discinesia na doença de Parkinson: um estudo randomizado, duplo-cego e cruzado. **Neurology**, v. 63, n. 7, p. 1245-1250, 2004.

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.

CHEN JJ, SWOPE DM. Pharmacotherapy for Parkinson's disease. **Pharmacotherapy**, v. 12, n. 2, p. 161-173, 2007.

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.

CHURCHILL, V.; CHUBB, C. S.; POPOVA, L.; SPEARS, C. A.; PIGOTT, T. A associação entre cannabis e depressão: uma revisão sistemática e metanálise atualizada. **Medicina Psicológica**, v. 55, p. e44, 2025.

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.

CORTES-ALTAMIRANO JL, REYES-LONG S, BANDALA C, ET AL. Neuropathic Pain in Parkinson's Disease. **Neurol India**, v. 70, n. 5, p. 1879-1886, 2022.

CRIPPA, J. A. S. et al. Efficacy and safety of cannabidiol plus standard care vs standard care alone for the treatment of emotional exhaustion and burnout among frontline health care workers during the COVID-19 pandemic: a randomized clinical trial. **JAMA Netw Open**, v. 4, n. 8, p. e2120603, 2021.

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.

DEGENHARDT, L.; HALL, W.; LYNSKEY, M. The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 36, n. 5, p. 219-227, 2001.

DEL RIO JOÃO, K. A. et al. Validation of the Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-PT). **Psychiatry Research**, v. 247, p. 225-229, jan. 2017.

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.

DUNCAN BB, SCHMIDT MI, GIUGLIANI ERJ, et al. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseada em evidências. 3 Ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2004

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.

DYAVANAPALLI, J.; BYRNE, P.; MENDELOWITZ, D. Activation of D2-like dopamine receptors inhibits GABA and glycinergic neurotransmission to pre-motor cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. **Neuroscience**, v. 247, p. 213-226, 5 set. 2013.

EL-ALFY, A. T. et al. Antidepressant-like effect of  $\Delta^9$ -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.

FAIRBANK JC, PYNSENT PB. The Oswestry Disability Index. **Spine Journal**, v. 25, n. 22, p. 2940-2952, 2000.

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.

FIL A, CANO-DE-LA-CUERDA R, MUÑOZ-HELLÍN E, et al. Dor na doença de Parkinson: uma revisão da literatura. *Transtorno Relativo ao Parkinsonismo*, v. 19, p. 285-294, 2013.

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.

FORD B. Pain in Parkinson's disease. *Movement disorders*, **Official journal of the Movement Disorder Society**, p. 98–103, 2010.

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, B. et al. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. **BMJ**, v. 336, n. 7637, p. 199-201, 2008.

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  $\Delta$ 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. et al. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. **Brain research**, v. 1134, p. 162-170, 2007.

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.

GOETZ, CG. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. **Movement Disorders**, [S.L.], v. 23, n. 15, p. 2129-2170, 15 nov. 2008.

GOMES, F. V.; DEL BEL, Elaine A.; GUIMARÃES, Francisco S. Cannabidiol attenuates catalepsy induced by distinct pharmacological mechanisms via 5-HT<sub>1A</sub> 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.; JAHANSHAH, 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.

GRUNDY, R. I. The therapeutic potential of the cannabinoids in neuroprotection. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 11, n. 10, p. 1365-1374, 2002.

GRUNDY, R. I.; RABUFFETTI, M.; BELTRAMO, M. Cannabinoids and neuroprotection. **Molecular neurobiology**, v. 24, n. 1-3, p. 29-51, 2001.

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

GUIMARÃES, C. et al. Epworth Sleepiness Scale in obstructive sleep apnea syndrome--an underestimated subjective scale. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 18, n. 6, p. 267-271, nov./dez. 2012.

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.

HAWKER, G. A. et al. Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale (sf-36 bps), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (icoap). **Arthritis care & research**, v. 63, n. S11, p. S240-S252, 2011.

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.

HOLDEN, SK. Higher Risk, Higher Reward? Self-Reported Effects of Real-World Cannabis Use in Parkinson's Disease. **Movement Disorders Clinical Practice**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 340-350, 28 jan. 2022.

HUESTIS, M. A. Human cannabinoid pharmacokinetics. **Chemical Biodiversity**, v. 4, n. 8, p. 1770-1804, ago. 2007.

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.

HURLEY, M. J. Expression of cannabinoid CB 1 receptor mRNA in basal ganglia of normal and parkinsonian human brain. **Journal Of Neural Transmission**, [S.L.], v. 110, n. 11, p. 1279-1288, 1 nov. 2003.

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.

KIM, J. S. et al. Thyroid hormone and adrenergic signaling interact to control pineal expression of the dopamine receptor D4 gene (*Drd4*). **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 314, n. 1, p. 128-135, 15 jan. 2010.

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  $\alpha$ -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.

LASTRES-BECKER, I. et al. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease. **Neurobiology of disease**, v. 19, n. 1-2, p. 96-107, 2005.

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  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in C57BL/6JArc 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.

- LOTAN, I. et al. Cannabis smoking for treatment of Parkinson's disease. **Neurology**, 2012.
- 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.
- MCNEELY EL, ZHANG B, NEUMAN BJ, SKOLASKY RL. Estimating measurement error of the Oswestry Disability Index with missing data. **Spine Journal**, v. 22, n. 6, p. 975-982, 2022.
- MCSHERRY, J. et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. **Neurology**, v. 64, p. 1100-1100, 2005.
- 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.
- MECHOULAM, R.; PANIKASHVILI, D.; SHOHAMI, E. Cannabinoids and brain injury: therapeutic implications. **Trends in molecular medicine**, v. 8, n. 2, p. 58-61, 2002a.
- MECHOULAM, R.; SPATZ, M.; SHOHAMI, E. Endocannabinoids and neuroprotection. **Science Signaling**, v. 2002, n. 129, p. re5-re5, 2002b.
- 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.
- MELZACK, R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. **Pain**. v.1, n.3, p.277-299, 1975.
- 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.

MORIN, CM. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. **Sleep**, [S.L.], v. 34, n. 5, p. 601-608, maio 2011.

MOSTOFI A, MORGANTE F, EDWARDS MJ, et al. Pain in Parkinson's disease and the role of the subthalamic nucleus. **Brain**, v. 144, n. 5, p. 1342-1350, 2022.

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.

NAVARRETE, F. Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors, and Monoacylglycerol Lipase Gene Expression Alterations in the Basal Ganglia of Patients with Parkinson's Disease. **Neurotherapeutics**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 459-469, abr. 2018.

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  $\Delta$ -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.

NOYCE, A. J.; BESTWICK, J. P.; SILVEIRA-MORIYAMA, L.; et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. **Annals of Neurology**, v. 72, n. 6, p. 893-901, 2012.

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.

PALMIERI, B.; VADALÀ, M. V. Oral THC: CBD cannabis extract in main symptoms of

Alzheimer disease: agitation and weight loss. **Research Square**, 26 maio 2022.

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:  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta^9$ -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.

PIMENTA, O. A. M, TEIXEIRA, M. J. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua portuguesa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.30, n.3, p.473-483, 1996

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-HT1A 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.

PRAMIPEXOLE. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda: **National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases**, 2017.

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.

RAMAR, K. et al. Medical cannabis, synthetic marijuana extracts, and obstructive sleep apnea. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 14, n. 10, p. 1815-1816, out. 2018.

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.; BURNETT, A.; HALL, Bryan; PARKER, K. K. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1A receptors. **Neurochemical Research**, v. 30, n. 8, p. 1037-1043, 2005.

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.

RUVER-MARTINS, A. C., et al. Cannabinoid extract in microdoses ameliorates mnemonic and nonmnemonic Alzheimer's disease symptoms: a case report. **Journal Of Medical Case Reports**, [S.L.], v. 16, n. 1, 12 jul. 2022.

RUVER-MARTINS, A. C.; RODRIGUEZ MARTINEZ, I. A.; HOLLAS, V. G.; LARENTIS, B.; ARAGON, M.; SILVA, E. G.; PREDIGER, R. D. S.; NASCIMENTO, F. P. Low doses of cannabis extract ameliorate non-motor symptoms of Parkinson's disease patients: a case series. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 18, 2024.

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.

SANTOS, C. C., et al. Aplicação da versão brasileira do questionário de dor McGill em idosos com dor crônica. **Acta Fisiátrica**, v.13, n.2, p.75-82, 2006.

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.

SHAFIEE, A. et al. Effect of cannabis use on blood levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF): a systematic review and meta-analysis. **Brain and Behavior**, v. 14, n. 1, p. e3340, jan. 2024.

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.

- SILVA, A. Desenvolvimento de formulações de canabinoides para administração oral. 2021. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2021.
- SILVA, AB. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's Disease: a new clinical state of the art. **Ageing Research Reviews**, [S.L.], v. 84, p. 101834, fev. 2023.
- SILVA, F. A.; PEREIRA, D. E.; PIMENTA, N. A. Anormalidades cognitivas em usuários de cannabis crônica. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. 4, p. 308-314, 2010.
- SILVA, M. A.; WENDT, G. W.; ARGIMON, I. I. L. Inventário de depressão de Beck II: análises pela teoria do traço latente. **Avaliação Psicológica**, v. 17, n. 3, p. 339-350, 2018.
- SINGH R, PARMAR M. Pramipexole, 2023.
- 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.
- SUNG S, VIJIARATNAM N, CHAN DWC, et al. Pain sensitivity in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 48, p. 17-27, 2018.
- 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.
- THOMPSON T, GALLOP K, CORRELL CU, et al. Pain perception in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of experimental studies. **Ageing Res Rev**, v. 35, p. 74-86, 2017.
- 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.

TSENG MT, LIN CH. Pain in early-stage Parkinson's disease: Implications from clinical features to pathophysiology mechanisms. **J Formos Med Assoc**, v. 116, n. 8, p. 571-581, 2017.

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

URBI, B. et al. Effects of cannabis in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 12, n. 2, p. 495-508, 2022.

VALEK L, AUBURGER G, TEGEDER I. Sensory neuropathy and nociception in rodent models of Parkinson's disease, 2019.

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.

WALL, M. E. et al. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 34, n. 3, p. 352-363, 1983.

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.

WANG, Y. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L.], v. 35, n. 4, p. 416-431, dez. 2013.

WALSH, JH. Treating insomnia symptoms with medicinal cannabis: a randomized, crossover trial of the efficacy of a cannabinoid medicine compared with placebo. **Sleep**, [S.L.], v. 44, n. 11, 11 jun. 2021.

WARE, M. A. et al. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. **Anesthesia & Analgesia**, v. 110, n. 2, p. 604-610, fev. 2010.

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.

WHITING, P. F. et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 313, n. 24, p. 2456-2473, 2015.

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<sub>1A</sub> 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.

ZESIEWICZ, Theresa A. Parkinson Disease. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology**, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 896-918, ago. 2019.

ZIVOVINOVIC, S. Determination of cannabinoids in Cannabis sativa L. samples for recreational, medical, and forensic purposes by reversed-phase liquid chromatography-ultraviolet detection. **Journal Of Analytical Science And Technology**, [S.L.], v. 9, n. 1, 24 nov. 2018.

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**



<p><b>1.2 Alucinações e Psicose</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Considere ilusões (interpretações falsas de estímulos reais) e alucinações (sensações falsas espontâneas). Considere todos os principais domínios sensoriais (visual, auditivo, tátil, olfativo e gustativo). Determine a presença de sensações não formadas (por exemplo, sensação de presença ou falsas impressões transitórias) bem como de sensações formadas (completamente desenvolvidas e detalhadas). Avalie a noção de realidade que o paciente tem em relação às alucinações e identifique delírios e pensamentos psicóticos.</p> <p><b><u>Instruções para os pacientes [e cuidador]:</u></b> Durante a última semana, viu, ouviu, cheirou ou sentiu coisas que não estavam realmente lá? [se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].</p> <p>0: Normal: Sem alucinações ou comportamento psicótico.</p> <p>1: Discreto: Ilusões ou alucinações não formadas, mas o paciente reconhece-as sem perda de noção da realidade.</p> <p>2:Ligeiro: Alucinações formadas, independentes de estímulos ambientais. Sem perda de noção da realidade.</p> <p>3: Moderado: Alucinações formadas com perda de noção da realidade.</p> <p>4: Grave: O paciente tem delírios ou paranóia.</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>
<p><b>1.3 Humor Depressivo</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Considere desânimo, tristeza, desespero, sentimentos de vazio ou perda da capacidade de sentir prazer (anedonia). Determine a sua presença e duração na última semana e pontue a sua interferência na capacidade do paciente desempenhar rotinas diárias e envolver-se em interações sociais.</p> <p><b><u>Instruções para os pacientes [e cuidador]:</u></b> Durante a última semana, sentiu-se mal, triste, desesperado ou incapaz de apreciar coisas? Se sim, esse sentimento durou mais de um dia de cada vez? Este sentimento trouxe-lhe dificuldades em desempenhar as suas atividades habituais ou em estar com outras pessoas? [Se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].</p> <p>0: Normal: Sem humor depressivo.</p> <p>1: Discreto: Episódios de humor depressivo que não se prolongam por mais de um dia de cada vez. Sem interferência na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.</p> <p>2:Ligeiro: Humor depressivo mantido por vários dias, mas sem interferência na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.</p> <p>3: Moderado: Humor depressivo que interfere mas não impede o paciente de desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.</p> <p>4:Grave: Humor depressivo que impede o paciente de desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>



1.6 ASPECTOS DA SÍNDROME DE DESREGULAÇÃO DOPAMINÉRGICA	Pontuação
<p><u>Instruções para o avaliador:</u> Considere o envolvimento em várias atividades, incluindo jogo atípico ou excessivo (e.x., cassinos ou bilhetes de loteria), ímpeto sexual atípico ou excessivo (e.x., interesse incomum por pornografia, masturbação, exigências sexuais ao parceiro), outras atividades repetitivas (e.x., passatempos, desmontar, ordenar ou organizar objetos), ou tomar medicação extra não prescrita por razões não relacionadas com o estado físico (ou seja, comportamentos aditivos). Pontue o impacto destas atividades ou comportamentos anormais do paciente na sua vida pessoal, familiar e relações sociais (incluindo a necessidade de pedir dinheiro emprestado ou outras dificuldades financeiras como a suspensão do cartão de crédito, conflitos graves com a família, perda de horas de trabalho, de refeições ou de sono devido à atividade).</p> <p><u>Instruções para os pacientes /e cuidador/:</u> <i>Durante a última semana, teve algum desejo extremamente forte e difícil de controlar? Sentiu-se tentado a fazer ou pensar algo e depois teve dificuldade em parar essa atividade? [dê ao paciente exemplos como jogar, limpar, usar o computador, tomar medicação a mais, obsessão pela comida ou sexo, tudo variando de pessoa para pessoa].</i></p> <p>0: Normal: Ausência de problemas.</p> <p>1: Discreto: Os problemas estão presentes mas geralmente não causam dificuldades ao paciente ou família/cuidador.</p> <p>2: Ligeiro: Os problemas estão presentes e geralmente causam algumas dificuldades na vida pessoal e familiar do paciente.</p> <p>3: Moderado: Os problemas estão presentes e geralmente causam muitas dificuldades na vida pessoal e familiar do paciente.</p> <p>4: Grave: Os problemas estão presentes e impedem o paciente de desempenhar as atividades habituais e interações sociais ou impedem a manutenção dos padrões anteriores na vida pessoal e familiar.</p>	<input data-bbox="1238 609 1321 689" type="text"/>
<p>As questões restantes da Parte I (Experiências Não Motoras da Vida Diária) [Sono, Sonolência diurna, Dor e outras Sensações, Problemas Urinários, Problemas de Obstipação Intestinal, Tonturas ao se levantar, e Fadiga] estão no <b>Questionário do Paciente</b> juntamente com todas as questões da Parte II [Experiências Motoras da Vida Diária].</p>	

## QUESTIONÁRIO DO PACIENTE

### INSTRUÇÕES

Este questionário irá colocar-lhe questões sobre as suas experiências de vida diária. São 20 perguntas. Queremos ser minuciosos e, portanto, algumas das perguntas podem não se aplicar à sua situação atual ou futura. Se não tiver o problema, marque simplesmente 0 ou NÃO.

Estamos interessados na sua funcionalidade média ou habitual durante a última semana, incluindo o dia de hoje. Alguns pacientes conseguem fazer coisas melhor numa parte do dia do que noutras. No entanto, apenas é permitida uma resposta para cada questão. Portanto, escolha a resposta que melhor descreve aquilo que consegue fazer na maior parte do tempo.

Você pode ter outras doenças além da doença de Parkinson. Não se preocupe em distinguir a doença de Parkinson de outras doenças. Apenas responda à questão com a sua resposta mais adequada.

Use apenas as respostas 0, 1, 2, 3 ou 4, e mais nenhuma. Não deixe nenhum espaço em branco.

O seu médico ou outro profissional de saúde podem rever as questões com você, mas este questionário é para ser preenchido pelo paciente, seja sozinho ou com a ajuda do seu cuidador.

Quem está preenchendo este questionário (escolha a resposta mais adequada):

Paciente       Cuidador       Paciente e cuidador em igual proporção





<p><b>1.11 PROBLEMAS DE OBSTIPAÇÃO INTESTINAL (Prisão de Ventre)</b></p> <p>Durante a última semana, teve problemas de obstipação intestinal (prisão de ventre) que lhe tenham causado dificuldade em evacuar?</p> <p>0: Normal: Sem obstipação (Prisão de ventre)</p> <p>1: Discreto: Tive obstipação (prisão de ventre). Faço um esforço extra para evacuar. No entanto, este problema não perturba as minhas atividades ou o meu conforto.</p> <p>2: Ligeiro: A obstipação (prisão de ventre) causa-me alguma dificuldade em fazer coisas ou em estar confortável.</p> <p>3: Moderado: A obstipação (prisão de ventre) causa-me muita dificuldade em fazer coisas ou em estar confortável. No entanto, não me impede de fazer o que quer que seja.</p> <p>4: Grave: Habitualmente preciso da ajuda física de outra pessoa para evacuar.</p>	<p>Pontuação</p>          <input type="checkbox"/>
<p><b>1.12 TONTURAS AO SE LEVANTAR</b></p> <p>Durante a última semana, sentiu que iria desmaiar, ficou tonto ou com sensação de cabeça vazia quando se levantou, após ter estado sentado ou deitado?</p> <p>0: Normal: Não tenho a sensação de cabeça vazia ou tonturas.</p> <p>1: Discreto: Tenho a sensação de cabeça vazia ou de tonturas, mas não me causam dificuldade em fazer coisas.</p> <p>2: Ligeiro: A sensação de cabeça vazia ou de tonturas fazem com que tenha de me segurar a alguma coisa, mas não preciso de me sentar ou deitar.</p> <p>3: Moderado: A sensação de cabeça vazia ou de tonturas fazem com que tenha de me sentar ou deitar para evitar desmaiar ou cair.</p> <p>4: Grave: A sensação de cabeça vazia ou de tonturas fazem com que caia ou desmaie.</p>	<p>Pontuação</p>          <input type="checkbox"/>













<b>Parte III: AVALIAÇÃO MOTORA</b>		
<p>Visão Geral: Esta parte da escala avalia os sinais motores da DP. Ao administrar a Parte III da MDS-UPDRS o avaliador deve cumprir as seguintes diretrizes:</p> <p>Na parte superior do formulário, marque se o paciente está utilizando medicação para o tratamento de sintomas da doença de Parkinson e, se estiver sob o uso de levodopa, o tempo desde a última dose.</p> <p>Se o paciente recebe tratamento para os sintomas da doença de Parkinson, marque também o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:</p> <p><b>ON</b> é estado funcional típico de quando os pacientes recebem medicação e têm uma boa resposta.</p> <p><b>OFF</b> é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma má resposta apesar de tomarem medicação.</p> <p>O avaliador deve "pontuar o que vê". É evidente que outros problemas médicos concomitantes, tais como um acidente vascular cerebral, paralisia, artrite, contratura, e problemas ortopédicos, tais como prótese da coxofemoral ou joelho e escoliose, podem interferir com itens individuais da avaliação motora. Em situações em que é absolutamente impossível testar (ex., amputações, plegia, membro engessado), utilize a anotação "NA" para Não Aplicável. Nas demais circunstâncias, avalie cada tarefa que o paciente desempenha no contexto das suas comorbidades.</p> <p>Todos os itens devem ser pontuados com um valor inteiro (sem meios pontos, sem dados em falta).</p> <p>Instruções específicas são fornecidas para testar cada item. Estas devem ser seguidas em todas as circunstâncias. O avaliador demonstra enquanto descreve a tarefa que o paciente deve realizar e pontua a função imediatamente depois. Para os itens Espontaneidade Global de Movimento e Tremor de Repouso (3.14 e 3.17), estes itens foram colocados deliberadamente no final da escala porque a informação clínica pertinente para a pontuação será obtida durante toda a avaliação.</p> <p>No final da pontuação, indicar se discinesia (coreia ou distonia) esteve presente no momento da avaliação, e se assim for, se estes movimentos interferiram com a avaliação motora.</p>		
<b>3a</b>	O paciente usa medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson?	Não                      Sim
<p><b>3b</b> Se o paciente recebe medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson, marque o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:</p> <p><b>ON:</b> On é o estado funcional típico de quando os pacientes estão a tomar medicação e têm uma boa resposta.</p> <p><b>OFF:</b> Off é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma resposta fraca apesar de tomarem medicação.</p>		
<b>3c</b>	O paciente usa Levodopa ?	Não                      Sim
<b>3.C1</b> Se sim, minutos desde a última dose de levodopa: _____		

<p><b>3.1 FALA</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Escute a fala espontânea do paciente e participe da conversa se necessário. Tópicos sugeridos: pergunte sobre o trabalho do paciente, passatempos, exercício, ou como ele chegou ao consultório. Avalie o volume, modulação (prosódia) e a clareza, incluindo fala arrastada, palíllia (repetição de sílabas) e taquifemia (discurso rápido, juntando as sílabas).</p> <p>0: Normal: Sem problemas de fala</p> <p>1: Discreto: Perda de modulação, dicção ou volume, mas todas as palavras são facilmente compreensíveis.</p> <p>2: Ligeiro: Perda de modulação, dicção ou volume, com algumas palavras não claras, mas a frase como um todo é fácil de compreender.</p> <p>3: Moderado: A fala é difícil de compreender ao ponto de algumas, mas não a maioria das frases, serem difíceis de compreender.</p> <p>4: Grave: A maioria da fala é difícil de compreender ou ininteligível.</p>	<p>Pontuação</p> <p style="text-align: center;">□</p>
<p><b>3.2 EXPRESSÃO FACIAL</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Observe o paciente sentado em repouso durante 10 segundos, sem falar e também enquanto fala. Observe a frequência do piscar de olhos, face tipo máscara ou perda de expressão facial, sorriso espontâneo ou afastamento dos lábios.</p> <p>0: Normal: Expressão facial normal</p> <p>1: Discreto: Mínima fâcies inexpressiva manifestada apenas pela diminuição na frequência do piscar de olhos.</p> <p>2: Ligeiro: Além da diminuição da frequência do piscar de olhos, presença de fâcies inexpressiva na parte inferior da face, particularmente nos movimentos da boca, tal como menos sorriso espontâneo, mas sem afastamento dos lábios.</p> <p>3: Moderado: Fâcies inexpressiva com afastamento dos lábios por algum tempo quando a boca está em repouso.</p> <p>4: Grave: Fâcies inexpressiva com afastamento dos lábios na maior parte do tempo quando a boca está em repouso.</p>	<p>Pontuação</p> <p style="text-align: center;">□</p>

<p><b>3.3 RIGIDEZ</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A rigidez é avaliada usando movimentos passivos lentos das grandes articulações com o paciente numa posição relaxada e o avaliador manipulando os membros e pescoço. Primeiro teste sem a manobra de ativação. Teste e pontue o pescoço e cada membro separadamente. Para os braços, teste as articulações do punho e cotovelos simultaneamente. Para as pernas teste as articulações coxo-femural e do joelho simultaneamente. Se não for detectada rigidez, use uma manobra de ativação tais como bater o primeiro e o segundo dedo, abrir/fechar a mão, ou toque do calcanhar, no membro que não está sendo testado. Explique ao paciente que deve tentar relaxar o máximo possível enquanto é testada a rigidez.</p> <p>0: Normal: Sem rigidez</p> <p>1: Discreto: Rigidez apenas detectada com uma manobra de ativação.</p> <p>2: Ligeiro: Rigidez detectada sem a manobra de ativação, mas a amplitude total de movimento é facilmente alcançada.</p> <p>3: Moderado: Rigidez detectada sem a manobra de ativação; amplitude total alcançada com esforço.</p> <p>4: Grave: Rigidez detectada sem a manobra de ativação e amplitude total de movimento não alcançada.</p>	<p>Pontuação</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>Pescoço</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MSD</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MSE</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MID</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MIE</p>
<p><b>3.4 BATER DE DEDOS DA MÃO (PINÇA)</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente para que toque com o indicador no polegar 10 vezes, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuição da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações nos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer um dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência das 10 repetições</p> <p>3: Moderado: Qualquer um dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante os movimentos ou pelo menos uma pausa mais longa (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p>Pontuação</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>D</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>E</p>

<p><b>3.5 MOVIMENTO DAS MÃOS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a fechar a mão com força com o braço fletido ao nível do cotovelo de forma que a palma da mão esteja virada para o avaliador. Peça ao paciente para abrir a mão 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Se o paciente não fechar a mão firmemente ou não abrir a mão por completo, lembre-o de o fazer. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas D interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de abrir e fechar.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; text-align: center;">D</div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; text-align: center;">E</div>
<p><b>3.6 MOVIMENTOS DE PRONAÇÃO-SUPINAÇÃO DAS MÃOS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a estender o braço em frente ao seu corpo com a palma da mão virada para baixo; depois a virar a palma da mão para cima e para baixo alternadamente 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas D interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da sequência.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de pronação-supinação.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; text-align: center;">D</div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto; text-align: center;">E</div>

<p><b>3.7 BATER DOS DEDOS DOS PÉS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o calcanhar no chão numa posição confortável e depois tocar com os dedos dos pés 10 vezes no chão, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui a meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira repetição.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 10px auto;"></div> <p style="text-align: center;">D</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 10px auto;"></div> <p style="text-align: center;">E</p>
<p><b>3.8 AGILIDADE DAS PERNAS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés confortavelmente no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o pé no chão numa posição confortável e depois a levantá-lo e batê-lo no chão 10 vezes, o mais rápido e alto possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 10px auto;"></div> <p style="text-align: center;">D</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 10px auto;"></div> <p style="text-align: center;">E</p>

<p><b>3.9 LEVANTAR-SE DA CADEIRA</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão e costas no fundo da cadeira (se o paciente não for muito baixo). Peça ao paciente para cruzar os seus braços sobre o peito e depois levantar-se. Se o paciente não conseguir, tentar novamente até um máximo de duas vezes. Se ainda assim não conseguir, permitir ao paciente que se chegue à frente na cadeira para se levantar com os braços cruzados ao nível do peito. Permitir apenas uma tentativa nesta situação. Se sem sucesso, permitir que o paciente se empurre usando as mãos nos braços da cadeira. Permitir um máximo de três tentativas usando esta estratégia. Se ainda assim não conseguir, ajude o paciente a levantar-se. Após o paciente estar de pé, observe a postura para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas. Capaz de se levantar rapidamente sem hesitações.</p> <p>1: Discreto: O levantar é mais lento que o normal; ou pode ser necessária mais que uma tentativa; ou pode ser necessário mover-se à frente na cadeira para se levantar. Sem necessidade de usar os braços da cadeira.</p> <p>2: Ligeiro: Empurra-se para cima usando os braços da cadeira sem dificuldade.</p> <p>3: Moderado: Precisa de se empurrar, mas tende a cair para trás; ou pode ter de tentar mais do que uma vez utilizando os braços da cadeira, mas consegue levantar-se sem ajuda.</p> <p>4: Grave: Incapaz de se levantar sem ajuda.</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>
<p><b>3.10 MARCHA</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A avaliação da marcha é melhor realizada solicitando que o paciente caminhe para longe e depois em direção ao avaliador para que quer o lado direito, quer o lado esquerdo do corpo possam ser facilmente observados simultaneamente. O paciente deve andar pelo menos 10 metros (30 pés), depois dar a volta e regressar para junto do avaliador. Este item mede vários comportamentos: amplitude dos passos, velocidade do passos, altura da elevação do pés, contato do calcanhar durante a marcha, dar a volta, e o balanceio dos braços, mas não o bloqueio da marcha (freezing). Aproveite para avaliar o bloqueio da marcha (freezing) (próximo item 3.11) enquanto o paciente caminha. Observe postura para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Marcha independente com mínima alteração.</p> <p>2: Ligeiro: Marcha independente mas com alteração substancial.</p> <p>3: Moderado: Precisa de um auxílio de marcha (bengala, muleta, andador) para andar em segurança, mas não de outra pessoa</p> <p>4: Grave: Incapaz de caminhar ou consegue apenas com ajuda de outra pessoa</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>

<p><b>3.11 BLOQUEIO NA MARCHA (FREEZING)</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Enquanto avalia a marcha, avalie também a presença de qualquer episódio de bloqueio na marcha (freezing). Procure hesitações no início e titubação nos movimentos especialmente quando se vira e atinge o final da tarefa. Na medida em que a segurança permitir, os pacientes <b>NÃO</b> podem usar truques sensoriais durante a avaliação.</p> <p>0: Normal: Sem bloqueio na marcha (freezing).</p> <p>1: Discreto: Bloqueio ao iniciar a marcha, ao se virar ou ao atravessar portas com apenas uma interrupção durante qualquer um destes eventos, mas depois continua sem bloqueios durante a marcha em linha reta.</p> <p>2: Ligeiro: Bloqueio no início, nas voltas ou ao atravessar portas com mais de uma interrupção durante qualquer uma destas atividades, mas depois continua sem bloqueios durante a marcha em linha reta.</p> <p>3: Moderado: Bloqueia uma vez durante a marcha em linha reta.</p> <p>4: Grave: Bloqueia várias vezes durante a marcha em linha reta.</p>	<p>Pontuação</p>          <input data-bbox="1230 600 1323 689" type="text"/>
<p><b>3.12 ESTABILIDADE POSTURAL</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Este teste avalia a resposta ao movimento súbito do corpo produzido por um puxão rápido e forte sobre os ombros, enquanto o paciente está de pé com os olhos abertos e os pés confortavelmente afastados e paralelos um ao outro. Teste a retropulsão. Posicione-se atrás do paciente e instrua-o sobre o que ocorrerá. Explique ao paciente que pode dar um passo atrás para evitar a queda. Deve haver uma parede sólida atrás do avaliador a, pelo menos, 1-2 metros de distância para permitir a observação do número de passos atrás. O primeiro puxão é uma demonstração instrutiva e é deliberadamente mais suave e não pontuado. Na segunda vez os ombros devem ser puxados rápida e bruscamente em direção ao avaliador com força suficiente para deslocar o centro de gravidade de modo a que o paciente tenha de dar um passo para trás. O avaliador deve estar preparado para amparar o paciente, mas deve estar suficientemente afastado para permitir espaço suficiente para o paciente dar vários passos e recuperar de forma independente. Não permita que o paciente flexione o corpo anormalmente em antecipação ao puxão. Observe o número de passos para trás ou a queda. Até inclusive dois passos para a recuperação é considerado normal, por isso uma pontuação anormal começa aos três passos. Se o paciente não compreender o teste, o avaliador pode repeti-lo para que a pontuação seja baseada numa avaliação que o avaliador sinta que reflete as limitações do paciente e não a falta de compreensão ou preparação. Observe a postura em pé para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas. Recupera com um ou dois passos</p> <p>1: Discreto: 3 a 5 passos, mas o paciente recupera sem ajuda.</p> <p>2: Ligeiro: Mais de 5 passos, mas o paciente recupera sem ajuda.</p> <p>3: Moderado: Mantém-se de pé em segurança, mas com ausência de resposta postural; cai se não for aparado pelo avaliador.</p> <p>4: Grave: Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente ou com um ligeiro puxão nos ombros</p>	<p>Pontuação</p>          <input data-bbox="1230 1249 1323 1339" type="text"/>

<p><b>3.13 POSTURA</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A postura é avaliada com o paciente em posição ereta após se ter levantado da cadeira, durante a marcha, e enquanto são testados os reflexos posturais. Se notar uma postura incorreta, diga ao paciente para se posicionar direito e observe se a postura melhora (ver a opção 2 abaixo). Pontue a pior postura observada nestes três momentos de observação. Esteja atento à flexão e inclinação lateral.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: O paciente não está completamente ereto, mas a postura pode ser normal para uma pessoa mais idosa.</p> <p>2: Ligeiro: Evidente flexão, escoliose ou inclinação lateral, mas o paciente consegue corrigir e adotar uma postura normal quando solicitado.</p> <p>3: Moderado: Postura encurvada, escoliose ou inclinação lateral, que não pode ser voluntariamente corrigida pelo paciente até uma postura normal.</p> <p>4: Grave: Flexão, escoliose ou inclinação com postura extremamente anormal.</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>
<p><b>3.14 ESPONTANEIDADE GLOBAL DE MOVIMENTO (BRADICINESIA CORPORAL)</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Esta pontuação global combina todas as observações de lentidão, hesitação e pequena amplitude e pobreza de movimentos em geral, incluindo a redução da gesticulação e do cruzamento de pernas. Esta avaliação é baseada na impressão global do avaliador após observar os gestos espontâneos enquanto sentado, e a forma do levantar e andar.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos discreta.</p> <p>2: Ligeiro: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos ligeira.</p> <p>3: Moderado: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos moderada.</p> <p>4: Grave: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos grave.</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>

<p><b>3.15 TREMOR POSTURAL DAS MÃOS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Todo o tremor, incluindo o tremor de repouso reemergente, que está presente na postura é incluído nesta pontuação. Pontue cada mão separadamente. Pontue a maior amplitude observada. Instrua o paciente a estender os braços em frente do corpo com as palmas das mãos viradas para baixo. O punho deve estar reto e os dedos confortavelmente separados para que não se toquem. Observe esta postura durante 10 segundos.</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude</p> <p>3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm mas menos de 10 cm de amplitude</p> <p>4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.</p>	<p>Pontuação</p> <p><input type="text"/></p> <p><b>D</b></p> <p><input type="text"/></p> <p><b>E</b></p>
<p><b>3.16 TREMOR CINÉTICO DAS MÃOS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Este tremor é testado através da manobra de dedo-nariz. Iniciando com o braço estendido, peça ao paciente que execute pelo menos três manobras dedo-nariz com cada mão, chegando o mais longe possível para tocar o dedo do avaliador. A manobra dedo-ao-nariz deve ser executada com lentidão suficiente para que o tremor não seja ocultado, o que pode acontecer com movimentos muito rápidos do braço. Repetir com a outra mão, pontuando cada mão separadamente. O tremor pode estar presente durante o movimento ou quando se alcança qualquer um dos alvos (nariz ou dedo). Pontue a maior amplitude observada</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude</p> <p>3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm mas menos de 10 cm de amplitude</p> <p>4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.</p>	<p>Pontuação</p> <p><input type="text"/></p> <p><b>D</b></p> <p><input type="text"/></p> <p><b>E</b></p>

3.17 AMPLITUDE DO TREMOR DE REPOUSO	Pontuação
<p><u>Instruções para o avaliador:</u> Este e o próximo item foram colocados deliberadamente no final da avaliação para permitir ao avaliador reunir observações sobre o tremor de repouso que podem ter surgido a qualquer momento da avaliação, incluindo quando o paciente está calmamente sentado, durante a marcha e durante as atividades em que algumas partes do corpo estão em movimento, mas outras estão em repouso. Pontue a amplitude máxima observada em qualquer momento, como a pontuação final. Pontue apenas a amplitude e não a persistência ou a intermitência do tremor.</p>	<input data-bbox="1225 383 1318 468" type="text"/> <b>MSD</b>
<p>Como parte desta pontuação, o paciente deve sentar-se calmamente numa cadeira, com as mãos colocadas nos braços da cadeira (e não no colo) e os pés confortavelmente apoiados no chão durante 10 segundos sem nenhuma outra instrução. O tremor de repouso é avaliado separadamente para os quatro membros e também para o lábio/mandíbula. Pontue apenas a amplitude máxima observada a qualquer momento, sendo essa a pontuação final.</p>	<input data-bbox="1225 607 1318 692" type="text"/> <b>MSE</b>
<p><b>Extremidades:</b></p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: <math>\leq 1</math> cm de amplitude máxima..</p> <p>2: Ligeiro: <math>&gt; 1</math> cm mas <math>&lt; 3</math> cm de amplitude máxima.</p> <p>3: Moderado: 3 - 10 cm de amplitude máxima</p> <p>4: Grave: <math>&gt; 10</math> cm de amplitude máxima.</p>	<input data-bbox="1225 786 1318 871" type="text"/> <b>MID</b>  <input data-bbox="1225 965 1318 1050" type="text"/> <b>MIE</b>  <input data-bbox="1225 1144 1318 1229" type="text"/> <b>Lábio/ Mandíbula</b>
<p><b>Lábio/Mandíbula:</b></p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: <math>\leq 1</math> cm de amplitude máxima..</p> <p>2: Ligeiro: <math>&gt; 1</math> cm mas <math>&lt; 3</math> cm de amplitude máxima.</p> <p>3: Moderado: 3 - 10 cm de amplitude máxima</p> <p>4: Grave: <math>&gt; 10</math> cm de amplitude máxima.</p>	



## PARTE IV: COMPLICAÇÕES MOTORAS

**Visão geral e instruções:** Nesta seção, o avaliador deve utilizar informações históricas e objetivas para avaliar duas complicações motoras, discinesias e flutuações motoras, que incluem distonia no período OFF. Utilize todas as informações provenientes do paciente, do cuidador e da avaliação para responder às seis questões que resumem a funcionalidade do paciente na última semana incluindo hoje. Como nas outras seções, pontue apenas com números inteiros (não são permitidos meios pontos) e não deixe nenhum item por pontuar. Se o item não poder ser pontuado, coloque N/A para Não Aplicável. Você terá de escolher algumas respostas baseadas em percentagens e, portanto, terá que definir quantas horas o paciente está geralmente acordado e usar este número como o denominador para o período em "OFF" e discinesias. Para a distonia do "OFF", o tempo total em "OFF" será o denominador.

### **Definições operacionais para o avaliador utilizar:**

Discinesias: Movimentos involuntários imprevisíveis.

Palavras que os pacientes habitualmente utilizam para descrever discinesias: "movimentos irregulares", "repentinos" ou de "contorção". É fundamental alertar o paciente para a diferença entre discinesias e tremor, um erro comum quando os pacientes estão avaliando discinesias.

Distonia: postura contorcida, frequentemente com um componente de torção. Palavras que os pacientes habitualmente utilizam para descrever distonia: "espasmos", "cãimbras" e "postura".

Flutuação motora: resposta variável à medicação: Palavras que os pacientes habitualmente reconhecem para flutuações motoras: "desgaste", "perda de efeito", "efeito montanha-russa", "ligado-desligado", "efeito irregular da medicação".

OFF: Período funcional típico quando os pacientes apresentam pouca resposta apesar de tomarem medicação ou a resposta funcional típica quando os pacientes NÃO estão sendo tratados para o parkinsonismo. As palavras que os pacientes habitualmente reconhecem incluem "momentos maus", "momentos difíceis", "hora do tremor", "momentos de lentidão", "momentos em que a medicação não faz efeito".

ON: Período funcional típico quando os pacientes estão recebendo medicação e apresentam uma boa resposta. Palavras que os pacientes habitualmente reconhecem incluem "hora boa", "período para me deslocar" "horas em que a medicação faz efeito."

<b>A. DISCINESIAS [excluindo distonia do período OFF]</b>	
<p><b>4.1 TEMPO COM DISCINESIAS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Determine o número de horas por dia em que o paciente está acordado e depois o número de horas com discinesias. Calcule a porcentagem. Se o paciente apresentar discinesias no consultório, pode usá-las como referência para assegurar que os pacientes e os cuidadores compreendem o que estão pontuando. Você pode também fazer uma representação dos movimentos discinéticos que observou anteriormente no paciente ou mostrar-lhe movimentos discinéticos típicos de outros pacientes. Exclua desta questão a distonia dolorosa matinal e noturna.</p> <p><u>Instruções para o paciente [e cuidador]:</u> Durante a última semana quantas horas habitualmente dormiu no total, incluindo o sono noturno e as sonecas diurnas? Muito bem, se dorme ___ horas, está acordado ___ horas. Dessas horas acordado(a), em quantas horas no total tem movimentos irregulares, repentinos ou de contorção? <u>Não considere os períodos em que está com tremor, que é um movimento regular oscilante, nem períodos em que tem câibras dolorosas ou espasmos nos pés no início da manhã ou à noite. Eu irei perguntar-lhe acerca destes mais tarde.</u> Concentre-se apenas nesses tipos de movimentos irregulares, repentinos ou de contorção. Some todo o tempo durante o dia em que está acordado quando estes movimentos habitualmente ocorrem. Quantas horas _____ (utilize este número para os seus cálculos)?</p> <p>0: Normal: Sem discinesias.  1: Discreto: <math>\leq 25\%</math> do período do dia em que está acordado.  2: Ligeiro: 26 - 50% do período do dia em que está acordado.  3: Moderado: 51 - 75% do período do dia em que está acordado.  4: Grave: <math>&gt; 75\%</math> do período do dia em que está acordado.</p> <p>1. Total Horas acordado: _____  2. Total Horas com discinésias: _____  3. % Discinesias = <math>((2/1)*100)</math>: _____</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>



<p>seus cálculos).</p> <p>0: Normal: Sem período <i>Off</i></p> <p>1: Discreto: <math>\leq 25\%</math> do período do dia em que está acordado.</p> <p>2: Ligeiro: 26 - 50% do período do dia em que está acordado.</p> <p>3: Moderado: 51 - 75% do período do dia em que está acordado.</p> <p>4: Grave: <math>&gt; 75\%</math> do período do dia em que está acordado.</p>	
<p><b>4.4 IMPACTO FUNCIONAL DAS FLUTUAÇÕES</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Determine o grau de impacto das flutuações motoras na funcionalidade diária do paciente em termos de atividades e interações sociais. Esta questão concentra-se na diferença entre o período ON e o período OFF. Se o paciente não tem períodos OFF, a pontuação deve ser 0, mas se o paciente tem flutuações muito ligeiras, é também possível pontuar 0 neste item se não houver impacto nas atividades. Utilize as respostas do paciente e do cuidador e as suas observações no consultório para chegar à melhor resposta.</p> <p><u>Instruções para o paciente [e cuidador]:</u> Pense naqueles períodos difíceis ou em "OFF" que ocorreram durante a última semana. Tem habitualmente mais problemas para fazer coisas ou em estar com pessoas, comparando estas horas com o resto do dia quando sente que a medicação está fazendo efeito? Há alguma coisa que faz durante o seu período bom que tenha dificuldade em fazer ou interrompe quando está no seu período difícil?</p> <p>0: Normal: Sem flutuações ou flutuações sem impacto nas atividades ou interações sociais.</p> <p>1: Discreto: As flutuações têm impacto em algumas atividades, mas durante o OFF o paciente realiza habitualmente todas as suas atividades e participa em interações sociais que tipicamente ocorrem durante o período ON</p> <p>2: Ligeiro: As flutuações têm impacto sobre muitas atividades, mas durante o OFF, o paciente ainda realiza habitualmente todas as suas atividades e participa em interações sociais que tipicamente ocorrem durante o estado ON.</p> <p>3: Moderado: As flutuações têm impacto sobre as atividades durante o OFF ao ponto de o paciente não realizar habitualmente algumas atividades ou não participar em algumas interações sociais que são realizadas no período ON.</p> <p>4: Grave: As flutuações têm impacto sobre a funcionalidade ao ponto de, durante o OFF, o paciente não desempenhar a maioria das atividades ou não participar na maioria das interações sociais que ocorrem durante o período ON.</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>

<p><b>4.5 COMPLEXIDADE DAS FLUTUAÇÕES MOTORAS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Determine a previsibilidade do aparecimento do período em OFF, quer devido à dose, hora do dia, ingestão de alimentos ou outros fatores. Use a informação fornecida pelo paciente e cuidador e complemente com as suas observações. Pergunte ao paciente se consegue prever o seu aparecimento sempre num momento específico, predominantemente em um momento específico (caso em que deverá investigar mais para distinguir mínima de ligeira), aparece apenas por vezes num momento específico ou se são totalmente imprevisíveis? Restringir a percentagem permitirá que você descubra a resposta correta.</p> <p><u>Instruções para o paciente [e cuidador]:</u> Para alguns pacientes, os períodos difíceis ou "OFF" ocorre em momentos específicos do dia ou quando fazem atividades como comer ou exercício. Durante a última semana, soube habitualmente quando iam ocorrer estes períodos difíceis? Em outras palavras, esses períodos difíceis aparecem sempre num momento específico? Aparecem a maioria das vezes em um momento específico? Aparecem apenas algumas vezes num momento específico? Esses períodos são totalmente imprevisíveis?</p> <p>0: Normal: Sem flutuações motoras.</p> <p>1: Discreto: Períodos de OFF são previsíveis em todo ou quase todo o tempo (&gt; 75%).</p> <p>2: Ligeiro: Períodos de OFF são previsíveis a maior parte do tempo (51-75%).</p> <p>3: Moderado: Períodos de OFF são previsíveis alguma parte do tempo (26-50%).</p> <p>4: Grave: Episódios de OFF são raramente previsíveis (&lt; 25%).</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>
<p><b>C. DISTONIA EM "OFF"</b></p>	
<p><b>4.6 DISTONIA DOLOROSA DO PERÍODO OFF</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Para os pacientes que têm flutuações motoras, determine qual a proporção habitual dos episódios de OFF que incluem distonia dolorosa? Você já determinou o número de horas do período "OFF" (4.3). Determine quantas dessas horas estão associadas com distonia e calcule a percentagem. Se não houver períodos de OFF, marque 0.</p> <p><u>Instruções para o paciente [e cuidador]:</u> Numa questão que lhe coloquei anteriormente, disse-me que normalmente tem ___ horas em "OFF" quando a sua doença de Parkinson está mal controlada. Durante estes períodos difíceis ou em "OFF", em geral, tem câibras dolorosas ou espasmos? Do total de ___ horas deste período difícil, se somar todo o tempo em um dia quando estas câibras dolorosas ocorrem, quantas horas perfaz?</p> <p>0: Normal: Sem período Off</p> <p>1: Discreto: ≤ 25% do período do dia acordado.</p> <p>2: Ligeiro: 26 - 50% do período do dia acordado.</p> <p>3: Moderado: 51 - 75% do período do dia acordado.</p> <p>4: Grave: &gt; 75% do período do dia acordado.</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>1. Total de horas acordado: _____</p> <p>2. Total de horas Off: _____</p> <p>3. % Off ((2/1)*100): _____</p> </div>

Sumário para o paciente: **LER AO PACIENTE**

Isto completa a minha avaliação da sua doença de Parkinson. Sei que as questões e tarefas levaram algum tempo mas pretendia ser abrangente e cobrir todas as possibilidades. Ao fazê-lo, posso ter perguntado sobre problemas que nem sequer tem, e posso ter mencionado problemas que pode nunca vir a desenvolver. Nem todos os pacientes desenvolvem todos estes problemas, mas como podem ocorrer, é importante perguntar todas as questões a cada paciente. Obrigado pelo tempo dispensado e pela atenção no preenchimento desta avaliação.

----- Nome do Paciente ou Id do Sujeito		----- Id do Local		----/----/---- Data da Avaliação		----- Iniciais do Investigador	
<b>Folha de Pontuações da MDS UPDRS</b>							
1.A	Fonte da informação	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador		3.3b	Rigidez - MSD		
				3.3c	Rigidez - MSE		
<b>Parte I</b>				3.3d	Rigidez - MID		
1.1	Disfunção Cognitivo			3.3e	Rigidez - MIE		
1.2	Alucinações e Psicose			3.4a	Bater dos dedos das mãos- Mão direita		
1.3	Humor Depressivo			3.4b	Bater dos dedos das mãos- Mão esquerda		
1.4	Ansiedade			3.5a	Mov. Das mãos- Direita		
1.5	Apaia			3.5b	Mov. Das mãos- Esquerda		
1.6	Aspectos da SDO			3.6a	Pron.-Sup. - Mão Dir.		
1.6A	Quem preenche o questionário	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador		3.6b	Pron.-Sup. - Mão Esq.		
				3.7a	Bater dedos pés - dir		
1.7	Problemas de Sono			3.7b	Bater dedos pés - esq		
1.8	Sonolência Diurna			3.8a	Aglid. Pernas - Dir		
1.9	Dor e Outras Sensações			3.8b	Aglid. Pernas - Esq.		
1.10	Problemas Urinários			3.9	Levantar-se da cadeira		
1.11	Obstipação Intestinal			3.10	Marcha		
1.12	Tonturas ao se Levantar			3.11	Bloqueio da Marcha -freezing		
1.13	Fadiga			3.12	Estab. Postural		
<b>Parte II</b>				3.13	Postura		
2.1	Fala			3.14	Esport. Global do mov.		
2.2	Saliva e Baba			3.15a	Tremor post. Mao dir.		
2.3	Mastigação e Deglutição			3.15b	Tremor post. Mão esq.		
2.4	Tarefas para Comer			3.16a	Tremor cinético- mao dir.		
2.5	Vestir			3.16b	Tremor cinético- Mão esq.		
2.6	Higiene			3.17a	Ampl. Tremor rep. MSD		
2.7	Escrita			3.17b	Ampl. Tremor rep. MSE		
2.8	Passatempo e outras Atividades			3.17c	Ampl. Tremor rep. MID		
2.9	Virar na Cama			3.17d	Ampl. Tremor rep. MIE		
2.10	Tremor			3.17e	Ampl. Tremor rep. Labi/Mand		
2.11	Sair da Cama, Carro e Cadeira Baixa			3.18	Persist. Tremor Rep.		
2.12	Marcha e Equilíbrio				Discinesias est. Presente?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	
2.13	Bloqueio da Marcha				Interferiram com as pont.?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	
3ª	O paciente toma medicação?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim			Est. Hoehn e Ayfr		
3b	Estado Clínico do Paciente	<input type="checkbox"/> Off <input type="checkbox"/> On		<b>Parte IV</b>			
3c	O paciente toma levodopa?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		4.1	Tempo of discinesia		
3.C1	Se sim, minutos desde a ultima dose			4.2	Impacto Func. Das discinesias		
				4.3	Tempo em Off		
<b>Parte III</b>				4.4	Impacto Func. Das flutuações		
3.1	Fala			4.5	Complex. Das flut. Motoras		
3.2	Expressão Facial			4.6	Distonia dolorosa do período Off		
3.3a	Rigidez - Pescoço						

## ANEXO 2 - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK-II (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

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

## ANEXO 3 – INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK (BAI)

## Inventário Beck de Anseidade (BAI)

Data: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Estado Civil: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Ocupação: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a última semana, incluindo hoje, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma. Pontuação: 0-1-2-3. O escore é obtido através da soma de todas as pontuações.

	0 Absoluta- mente não	1 Levemente Não me incomodou muito	2 Moderada- mente Foi muito desagradável mas pude	3 Gravemente Dificilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento.				
2. Sensação de calor.				
3. Tremores nas pernas.				
4. Incapaz de relaxar.				
5. Medo que aconteça o pior.				
6. Atordoado ou tonto.				
7. Palpitação ou aceleração do coração.				
8. Sem equilíbrio.				
9. Aterrorizado.				
10. Nervoso.				
11. Sensação de sufocação.				
12. Tremores nas mãos.				
13. Trêmulo.				
14. Medo de perder o controle.				
15. Dificuldade de respirar.				
16. Medo de morrer.				
17. Assustado.				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen.				
19. Sensação de desmaio.				
20. Rosto afogueado.				
21. Suor (não devido ao calor).				

"Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, a Aaron T. Beck. Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados."

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo Livraria e Editora Ltda. BAI é um logotipo da Psychological Corporation.

## ANEXO 4 – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)


**Identificação do cliente**

Nome: \_\_\_\_\_

Data de nascimento/idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Escolaridade: Analfabeto ( ) 0 à 3 anos ( ) 4 à 8 anos ( ) mais de 8 anos ( )

Avaliação em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Avaliador: \_\_\_\_\_.

Pontuações máximas	Pontuações máximas
<p><b>Orientação Temporal Espacial</b></p> <p>1. Qual é o (a) Dia da semana?__ 1  Dia do mês? _____ 1  Mês? _____ 1  Ano? _____ 1  Hora aproximada?__ 1</p> <p>2. Onde estamos?</p> <p>Local? _____ 1  Instituição (casa, rua)?__ 1  Bairro? _____ 1  Cidade? _____ 1  Estado? _____ 1</p>	<p><b>Linguagem</b></p> <p>5. Aponte para um lápis e um relógio. Faça o paciente dizer o nome desses objetos conforme você os aponta  _____ 2</p> <p>6. Faça o paciente. Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá”.  _____ 1</p> <p>7. Faça o paciente seguir o comando de 3 estágios. “Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa”.  _____ 3</p>
<p><b>Registros</b></p> <p>1. Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. Estabeleça um ponto para cada resposta correta.  -Vaso, carro, tijolo _____ 3</p>	<p>8. Faça o paciente ler e obedecer ao seguinte: <b>FECHE OS OLHOS.</b>  _____ 1</p> <p>09. Faça o paciente escrever uma frase de sua própria autoria. (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido).  <b>(Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto)</b>  _____ 1</p>
<p><b>3. Atenção e cálculo</b></p> <p>Sete seriado (100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65). Estabeleça um ponto para cada resposta correta. Interrompa a cada cinco respostas. Ou soletrar a palavra <b>MUNDO</b> de trás para frente.  _____ 5</p>	<p>10. Copie o desenho abaixo. Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero.  _____ 1</p>
<p><b>4. Lembranças (memória de evocação)</b></p> <p>Pergunte o nome das 3 palavras aprendidas na questão 2. Estabeleça um ponto para cada resposta correta.  _____ 3</p>	

## ANEXO 5 – 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 6 – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS)

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 7 – 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 8 – 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

<b>MOBILIDADE</b>	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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Teve dificuldades ao cuidar da sua casa. P. ex., fazer serviço de casa, cozinhar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Teve dificuldades para carregar sacolas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Teve problemas para andar aproximadamente 1 quilometro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Teve problemas para andar aproximadamente 100 metros?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Teve problemas ao movimentar-se em casa com a facilidade que gostaria?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Teve dificuldades em movimentar-se em locais públicos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor verifique se assinalou uma caixa para cada questão

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

#### ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA

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

#### BEM-ESTAR EMOCIONAL

17. Sentiu-se depressivo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Sentiu-se triste ou chorou?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Sentiu-se magoado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Sentiu-se ansioso?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Sentiu-se preocupado com o futuro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### **ESTIGMA**

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

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

<b>SUPORTE SOCIAL</b>	Nunca	Ocasionalmente	As vezes	Frequentemente	Sempre Ou não posso de todo fazer
27. Teve problemas no relacionamento com pessoas próximas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Recebeu o apoio que precisava da família e amigos íntimos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>COGNIÇÃO</b>					
30. Adormeceu inesperadamente durante o dia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Teve problemas de concentração. P. ex. ao ler ou ver televisão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Teve falta de memória?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Teve pesadelos ou alucinações?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>COMUNICAÇÃO</b>					
34. Teve dificuldades para falar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Sentiu que não podia comunicar-se efetivamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b><u>DESCONFORTO CORPORAL</u></b>					
37. Teve câibras musculares doloridas ou espasmos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. Teve dores nas articulações ou no corpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Sentiu-se desconfortável no frio ou no calor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor verifique se assinalou uma caixa para cada questão