

UNIVERSIDADE CESUMAR UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

A DOENÇA DE PARKINSON E O USO DO CANABIDIOL

Karolyne Vitoria Egea

MARINGÁ – PR

2020

KAROLYNE VITORIA EGEA

A DOENÇA DE PARKINSON E O USO DO CANABIDIOL

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em farmácia da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em farmácia, sob a orientação do Prof. Dr. Ligia dos Santos Mendes Lemes Soares

MARINGÁ – PR

2020

FOLHA DE APROVAÇÃO

Karolyne Vitoria Egea

A DOENÇA DE PARKINSON E O USO DO CANABIDIOL

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em farmácia da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em farmácia, sob a orientação do Prof. Dr. Ligia dos Santos Mendes Lemes Soares.

Aprovado em: ____ de _____ de ____.

BANCA EXAMINADORA

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

A DOENÇA DE PARKINSON E O USO DO CANABIDIOL

Karolyne Vitoria Egea

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa de maior incidência em todo mundo e é considerada uma das principais causas de incapacidade em idosos. A farmacoterapia do paciente portador da DP é limitada. O fármaco de escolha atualmente é a levodopa (um precursor da dopamina), entretanto com o passar do tempo, é necessário ajuste de dose, e este medicamento passa a causar reações adversas graves, tais como, discinesia tardia, (movimentos involuntários), oscilações motoras problemas gastrointestinais agudos (náuseas e vômitos) e alucinações visuais. Nesse contexto, pesquisas recentes sugerem que o sistema canabinóide possui uma estreita relação com a fisiopatologia da DP, e que compostos que exercem atividade sobre esse sistema, como o canabidiol (CBD), poderia ser efetivo no tratamento de alguns sintomas da DP. Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a eficácia do uso do canabidiol no tratamento da doença de Parkinson. Para isso, foi realizada uma revisão narrativa da literatura de artigos científicos disponibilizados nas plataformas *PubMed*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, LILACS, BVS, consulta a livros, entre outros. Estudos pré-clínicos observaram que o CBD preveniu a morte neuronal, induziu a sinaptogênese e reduziu os déficits motores e não motores induzidos pelo modelo de Parkinson. Além disso, estudos clínicos demonstraram que o uso de CBD reduziu as psicoses (associadas a DP) e melhorou a qualidade de vida do paciente portador da DP, na ausência de graves efeitos adversos. Estes resultados sugerem que o CBD é um fármaco em potencial para o tratamento da doença de Parkinson.

Palavras-chave: Parkinson, Farmacoterapia, Endocanabinoides.

PARKINSON'S DISEASE AND THE USE OF CANNABIDIOL

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is the second most prevalent neurodegenerative disease worldwide, and it is considered one of the major causes of disability in the elderly. The pharmacotherapy of PD patients is limited. The drug of choice today is levodopa (a precursor to dopamine), however, a dose adjustment is necessary over time, and this medication starts to cause serious adverse reactions, such as tardive dyskinesia (involuntary movements), acute gastrointestinal motor oscillations problems (nausea and vomiting) and visual hallucinations. In that respect, recent research suggests the cannabinoid system has an immediate relationship with the pathophysiology of PD, and those compounds which exert activity on this system, such

as cannabidiol (CBD), could be effective in the treatment of some symptoms of PD. Thus, the objective of this work was to perform a literature review on the effectiveness of using cannabidiol in the treatment of Parkinson's disease. Thus, a narrative review on the literature of scientific articles has been made available on the platforms PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), LILACS, VHL, books, among others. Preclinical studies have observed that CBD prevented neuronal death, induced synaptogenesis, and reduced motor and non-motor deficits induced by Parkinson's model. Accordingly, clinical studies have shown that the use of CBD reduced psychoses (associated with PD) and improved the quality of life of the patient with PD, without causing severe adverse effects. These results suggest that CBD is a potential drug for the treatment of Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson, Pharmacotherapy, Endocannabinoids.

1. INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida e o envelhecimento populacional resultam no crescimento da população idosa, em consequência a esse fenômeno, nota-se um avanço no número de doenças crônicas que são associadas ao envelhecimento, tais como, a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes mellitus e as doenças neurodegenerativas (CUNHA e SIQUEIRA, 2020). A segunda doença neurodegenerativa de maior incidência é a Doença de Parkinson (DP), que é idiopática, crônica e progressiva do sistema nervoso central, considerada como uma das principais causas de incapacidade em idosos (SANGUINRTTI et.al., 2016).

James Parkinson, médico inglês, membro do colégio real de cirurgiões, nascido em 1755 e falecido em 1824, descreveu a Doença de Parkinson pela primeira vez em 1817, publicando em Londres um ensaio intitulado "*An Essay on the Shaking Palsy*", ou seja, um ensaio sobre a paralisia agitante (TEIVE, 1998). Inicialmente, a DP recebeu o nome de "paralisia agitante", caracterizando-a pela alteração da marcha, tendência de inclinação do corpo para frente, diminuição da força muscular e presença de movimentos tremulantes involuntários (CUNHA e SIQUEIRA, 2020).

Posteriormente, o neurologista Jean-Martin Charcot, ao reavaliar o trabalho de James Parkinson, entre 1865 e 1880, identificou outros sintomas e definiu os quatro sinais cardinais da doença: bradicinesia (lentidão do movimento), rigidez muscular, tremor e dificuldades no equilíbrio (CUNHA e SIQUEIRA, 2020).

Além disso, Charcot sugeriu o primeiro tratamento farmacológico, um precursor dos alcalóides da beladona, a hioscinamida, substância com propriedades anticolinérgicas. Ademais, esse mesmo pesquisador apresentou critérios para o diagnóstico diferencial: ele classificou o tremor parkinsoniano como do tipo lento, com 4 ou 6 oscilações por segundo e acometimento raro do tremor na cabeça. Também, definiu as características de imobilidade, a presença da alteração da postura, com a atitude peculiar do corpo e dos membros, como olhar fixo e a predisposição a propulsão e retropulsão. Por fim, Charcot também descreveu as alterações nas faces dos pacientes com DP: os músculos da face ficam imóveis, produzindo uma alteração da expressão e com um olhar fixo peculiar (TEIVE, 1998).

Curiosamente, muitos pacientes portadores da DP apresentam sintomas não motores, tais como, distúrbios autonômicos, alterações cognitivas, depressão e alterações da qualidade da voz (FILHO, et.al., 2019). Um estudo recente demonstrou

que cerca de 17% dos pacientes portadores da DP apresentam transtorno depressivo maior, um valor elevado comparado aos 7% da população geral. Além disso, 31% dos pacientes possuem transtorno de ansiedade, um valor também elevado se comparado com os 15% da população em geral. No entanto, devido a sobreposição de sintomas autonômicos e motores, ocorre um aumento na dificuldade do diagnóstico dessas comorbidades, com isso, a prevalência pode ser maior que esta apresentada. Esses sintomas adjacentes tornam a DP uma patologia complexa, e de difícil tratamento (FERREIRA e MATOS, 2019).

É sabido que a DP é de origem idiopática, entretanto, alguns fatores ambientais e genéticos, podem interagir resultando em neuroinflamação, excitotoxicidade e aumento do *stress* oxidativo, o que pode contribuir para o desenvolvimento da doença. Além disso, o processo de envelhecimento natural estabelece conexão a esta disfunção, pois, a diminuição da atividade metabólica, bem como um possível enrijecimento da parede dos vasos sanguíneos, favorece a perda neuronal (POÇAS, 2017; SOUZA et.al., 2011). A DP é um transtorno neurodegenerativo progressivo causado pela perda seletiva de neurônios dopaminérgicos que estão localizados na região compacta da substância negra (MING et.al., 2006), conforme representado na Figura 1, elaborada por (FISCHER, 2014).

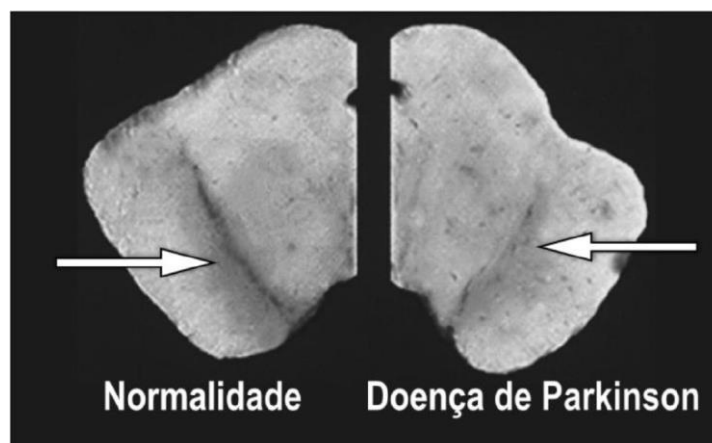


Figura 1- Degeneração da substância negra na doença de Parkinson.

Fonte: Fischer (2014, p. 21).

Tendo como consequência do processo neurodegenerativo a diminuição da quantidade de dopamina em outra área cerebral, o corpo estriado (DOS SANTOS et.al., 2019). O que ocasiona um grave efeito no sistema extrapiramidal tendo como resultados déficits na atividade muscular e na coordenação, o que exemplifica o

progressivo parâmetro das manifestações motoras, que por muitas vezes, não são percebidas no seu início (FISCHER, 2014).

Diante da fisiopatologia da DP descrita anteriormente, o tratamento farmacológico envolve principalmente a administração de precursores da dopamina como a levodopa. No entanto, há algumas limitações como: com o passar do tempo (4-6 anos) o tratamento deixa de ser eficaz na maioria dos pacientes, acarretando reações adversas graves como a discinesia tardia, que são movimentos involuntários e oscilações motoras (POÇAS, 2017; DOS SANTOS et.al., 2019).

Outros medicamentos que atuam inibindo enzimas que possam estimular o metabolismo da dopamina também podem ser utilizados, como os inibidores da monoaminaoxidase-B (iMAO-B), essencialmente a rasagilina e selegilina, utilizados para aumentar a concentração de dopamina na sinapse. Entretanto seus efeitos também são modestos em pacientes portadores da DP (FIALHO et.al., 2019).

As limitações da terapêutica atual bem como a gravidade da doença demonstram a necessidade do desenvolvimento de fármacos que retardem ou impeçam a progressão da doença e tratem os sintomas motores e não motores da mesma (POÇAS, 2017).

Nesse contexto, é importante mencionar que áreas cerebrais envolvidas no processamento e execução de movimentos corporais, como, por exemplo, os gânglios da base, possuem grandes concentrações de receptores canabinóides (CB1 e CB2) e compostos endocanabinóides (*N*-aracdonoil etanolamina ou anandamida, e 2-aracdonoil glicerol ou 2-AG). Estudos vêm demonstrando que durante a evolução da DP o sistema endocanabinóide passa por alterações neuroquímicas, nas fases iniciais da doença ocorre a redução na disponibilidade de receptores CB1, e nas fases intermediárias e mais avançadas há um aumento da expressão dos receptores CB1 e CB2 e de endocanabinóides, o que demonstra um possível uso terapêutico dos fitocanabinóides como o canabidiol no tratamento desta doença (DOS SANTOS et.al., 2019). Corroborando com essa ideia, o canabidiol um derivado da *cannabis sativa*, vem demonstrando potencial terapêutico para as doenças neurodegenerativas, uma vez que este composto apresenta ação pleiótrica, dentre as quais se destacam a antiinflamatória, antioxidante, anti-apoptótica e a neuroprotetora (POÇAS, 2017). Sendo assim, o objetivo desse trabalho é realizar uma revisão narrativa sobre a Doença de Parkinson e a eficácia do canabidiol para esta condição.

2. METODOLOGIA

O presente projeto é um estudo de revisão bibliográfica, com abordagem qualitativa e característica narrativa. Foram selecionados artigos em português, inglês e espanhol, presentes em plataformas como LILACS (<https://lilacs.bvsalud.org/>), PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), SciELO (<https://scielo.org/>), BVS (<http://brasil.bvs.br/>), consulta à livros, entre outros. Os trabalhos foram avaliados quanto aos critérios da terapêutica da DP, sua fisiopatologia, busca de evidências do uso do canabidiol e a sua eficácia no tratamento da DP.

Para o desenvolvimento da revisão foram inclusos artigos da literatura pré-clínica e clínica, como os artigos experimentais *in vitro* e *in vivo* de administração de canabidiol em modelos específicos da Doença de Parkinson. Além disso, foram admitidos artigos dos últimos 21 anos, sendo a maioria dos últimos 5 anos (2015-2020). Não foram inclusos artigos com experimentos em pacientes com Parkinson medicamentoso e nem experimentos com pacientes saudáveis. Para a pesquisa foram utilizados os seguintes descritores em ciência da saúde: Doença de Parkinson; Canabinóides; Canabidiol; Endocanabinóides; Receptores de Canabinóides; Fármacos Antiparkinsonianos; Antiparkinsonianos; *cannabidiol*; *Parkinson Disease*; *Endocannabinoids*; *Antiparkinson Agents*; *Receptors, Cannabinoid*.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Fisiopatologia da Doença de Parkinson

Fisiopatologicamente a doença de parkinson deve ser considerada como uma afecção neurodegenerativa, progressiva, marcada pela presença de disfunções monoaminérgicas múltiplas, incluindo déficits dos sistemas dopaminérgicos, noradrenérgicos, colinérgicos e serotoninérgicos (SOUZA et.al., 2011; TEIVE, 2005).

Dentre as alterações provocadas pela doença, ocorre a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da via nigroestriatal acarretando uma intensa redução dos níveis de dopamina no estriado, bem como em outros núcleos da base (DO CARMO, 2015; POÇAS, 2017).

A perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra é correlacionada com o tremor, rigidez postural anormal, abundância de movimentos involuntários e redução no movimento voluntário. A DP é caracterizada por manifestar rigidez e tremor intenso, postura inclinada e hipomimia, que consiste na redução das expressões faciais e da capacidade de gesticulação. Além disso, ocorre diversos sintomas não motores, tais como problemas cognitivos, psiquiátricos, distúrbios autonômicos, alterações sensoriais e transtornos no sono (Tabela 1) (ALHO, 2011; SAMPAIO, 2014).

Tabela 1- Sintomas da Doença de Parkinson

Sintomas motores	Sintomas não motores
Tremor em repouso	Demência
Bradicinesia	Depressão
Rigidez	Ansiedade
Instabilidade postural	Alterações mnemônicas
	Transtornos do sono
	Constipação
	Disfunção erétil
	Déficit olfativo

Fonte: SAMPAIO (2014 p. 18).

Os núcleos ou gânglios da base norteiam o fluxo de informação do córtex cerebral para os neurônios motores da medula espinhal. Eles constituem um grupo de núcleos subcorticais, que compreendem vários núcleos interconectados no telencéfalo, diencéfalo e mesencéfalo que possuem como função fundamental o controle dos movimentos voluntários. Entre estes núcleos estão: a substância negra,

no núcleo mesencefálico (parte compacta e reticulada), o estriado (caudado e putâmen), o globo pálido (interno, medial e externo, lateral) e o núcleo subtalâmico, localizado no diencéfalo (DO CARMO, 2015; FISCHER, 2014) (Figura 2).

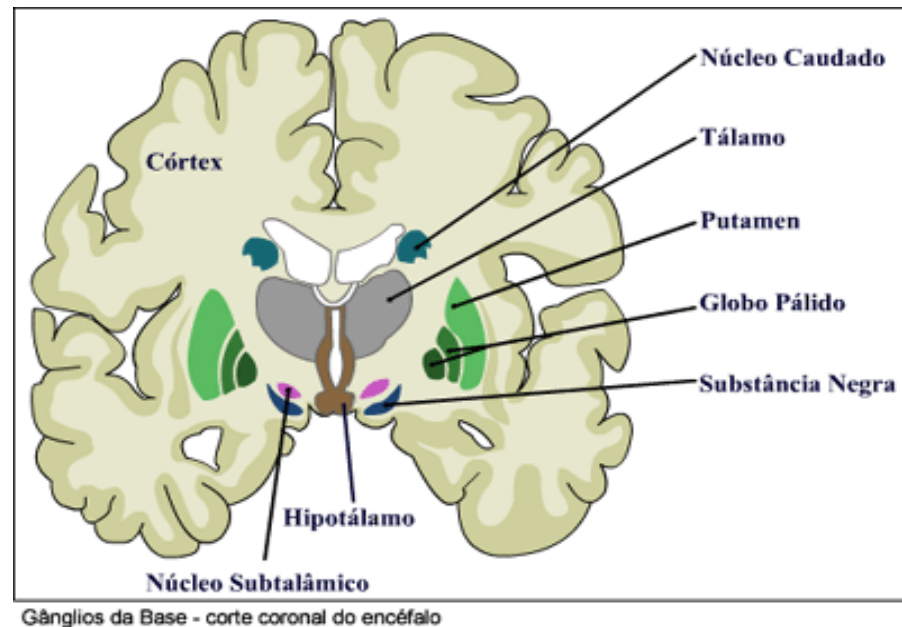


Figura 2- gânglios da base- corte coronal do encéfalo. Fonte: FISCHER (2014, p.20).

Para auxiliar na compreensão do funcionamento dos núcleos da base existem duas eferências estriatais, chamadas de via direta e a via indireta, fisiologicamente, o equilíbrio entre as vias diretas e indiretas regula o movimento. Na via direta, ocorre ligações envolvendo o neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), que possui ação inibitória, gerando uma inibição do tálamo que envia projeções excitatórias ao córtex, dando início ao movimento. Na via indireta, estão envolvidos os neurônios GABAérgicos que se projetam para o seguimento externo do globo pálido, seguem para o núcleo subtalâmico e chegam ao globo pálido interno. A ligação originada do núcleo subtalâmico para o globo pálido interno e a parte reticulada da substância negra é uma via glutamatérgica excitatória. Com isso, o efeito da estimulação da via indireta a nível do estriado, equivale na redução do efluxo excitatório do tálamo para o córtex cerebral, inibindo o movimento (DO CARMO, 2015; RIECK, 2016).

A via direta é originada de neurônios do estriado que expressam fundamentalmente receptores D1 excitatórios, enquanto a via indireta é formada por neurônios que expressam D2 inibitórios, estes receptores fazem a mediação dos

efeitos antagônicos e complementares realizados pela ativação das vias direta e indireta. Com isso, a dopamina liberada no estriado ocasiona uma elevação na atividade da via direta e reduz a da via indireta (Figura 3) (DO CARMO, 2015).

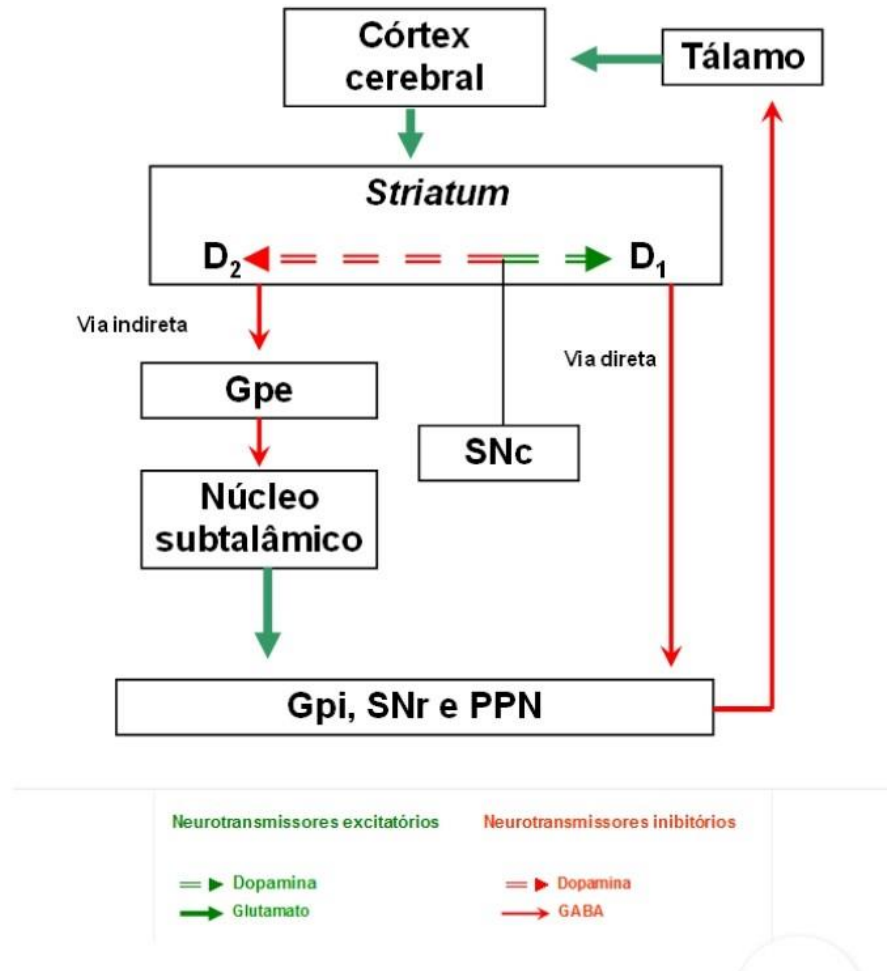


Figura 3- Principais conexões do sistema motor dos núcleos da base e seus neurotransmissores. GPe: globo pálido externo; GPi: globo pálido interno; SNc: substância negra pars compacta; SNr: substância negra pars reticulata; PPN: núcleo tegmentar peduncular pontino; D1: receptor dopaminérgico do tipo D1; D2: receptor dopaminérgico do tipo D2

Fonte: CRUZ (2012, p.18).

Enquanto a depleção que ocorre na Doença de Parkinson tem efeito antagônico, alterando o planejamento motor. Na DP a depleção de dopamina circulante leva a via direta a apresentar uma redução de atividade, enquanto a via indireta encontra-se hiperativa, gerando a redução do movimento (Figura 4) (DO CARMO, 2015).

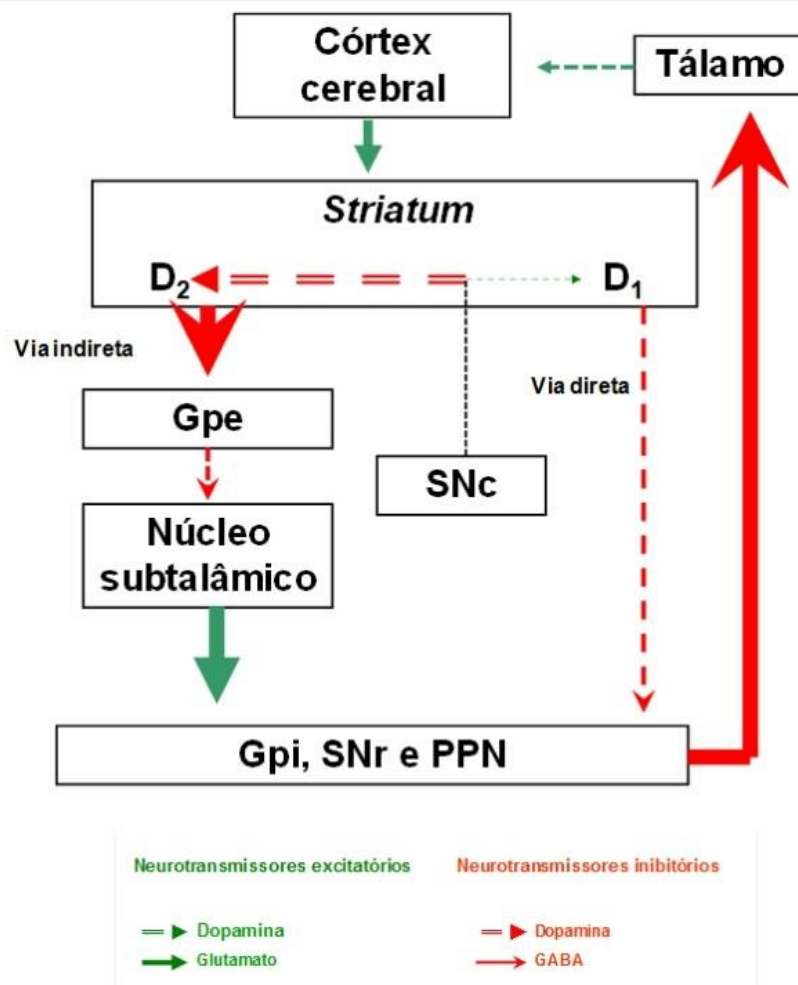


Figura 4: Alteração das principais conexões do sistema motor dos núcleos da base em distúrbios hipocinéticos como a doença de Parkinson. GPe: globo pálido externo; GPi: globo pálido interno; SNc: substância negra parte compacta; SNr: substância negra pars reticulata; PPN: núcleo tegmentar peduncular pontino; D1: receptor dopaminérgico do tipo D1; D2: receptor dopaminérgico do tipo D2

Fonte: CRUZ (2012, p.19).

A dopamina e a acetilcolina interagem entre si e realizam um papel importante no controle motor, o desequilíbrio entre os neurotransmissores no sistema nigroestriatal estabelece as desordens extrapiramidais. Com a diminuição da dopamina ocorre uma elevação da acetilcolina, que estimula os receptores muscarínicos do estriado que são pertencentes aos receptores acoplados a proteína G. Os receptores muscarínicos M2 e M4 se ligam a proteína G inibitória, inativando a atividade da adenilato ciclase, diminuindo os níveis intercelulares do monofosfato de adenosina ciclíco (AMPc), sendo assim, ocorre um bloqueio e uma excitação do movimento, ocasionando a disfunção motora (RODRIGUES, 2012).

4.2 Farmacoterapia da DP

A farmacoterapia da Doença de Parkinson visa o controle dos sintomas, não impedindo totalmente a progressão da doença. O tratamento tem como finalidade restabelecer os níveis de dopamina, visto que a morte dos neurônios nigroestriatais desequilibra a liberação deste neurotransmissor no corpo estriado (CUNHA E SIQUEIRA, 2020)

O principal fármaco de escolha é a levodopa, ela possui passagem livre pela barreira hematoencefálica, por meio do grande transportador de aminoácidos neutros e é convertida em dopamina pela enzima dopa-decarboxilase (AADC). Possui rápida absorção no intestino delgado, suas concentrações plasmáticas geralmente atingem níveis máximos entre 30 minutos a 2 horas após a dose oral. Possui meia-vida plasmática curta, entre 1 a 3 horas. Ela atua restaurando a estimulação do corpo estriado e o controle positivo sobre a geração e a coordenação dos movimentos (DEMAAGD e PHILIP, 2015; BRANDÃO et.al., 2015)

Entretanto, os seus efeitos adversos logo aparecem, o início do tratamento pode ser marcado por problemas gastrointestinais agudos, tais como náusea e vômito. Essa complicação pode interferir na absorção de levodopa e provocar a diminuição da efetividade da mesma em seu alvo de ação. Além disso, a competição pelos locais de absorção do intestino delgado com os aminoácidos da dieta pode ocasionar efeitos significativos na absorção. Esses distúrbios na absorção podem estar correlacionados com outro efeito adverso, as flutuações da resposta motora (RIECK,2016).

Com o uso prolongado do medicamento, os efeitos adversos tendem a evoluir, o período de eficácia terapêutica da Levodopa se reduz e os efeitos motores da DP começam a ressurgir (4-6 anos). Além disso, à medida que a doença vai progredindo, o paciente começa a apresentar flutuações complexas da sintomatologia, que ocorrem de forma súbita sem relação com o tratamento farmacológico (RIECK, 2016; DOS SANTOS et.al., 2019).

Como tentativa de controle ocorre um aumento de dose e diminuição do intervalo entre as administrações. Entretanto, o estresse resultante da exposição desregada de dopamina aos receptores ocasiona o aparecimento de discinesia, caracterizada por movimentos involuntários anormais e excessivos. Além disso, os

pacientes também podem sofrer alucinações visuais, decorrente da extensiva ativação da via dopaminérgica mesocortical (DO CARMO, 2015; RIECK, 2016).

Estudos sugerem que alguns fatores clínicos possuem influência sobre o aparecimento de efeitos adversos da terapia com levodopa, tais como início precoce da doença, tempo de doença, dose usada de levodopa, sexo feminino e gravidade da patologia, o que dificulta ainda mais o seu tratamento e controle dos efeitos adversos (RODRÍGUEZ-VIOLANTE et.al., 2015; COLOMBO et.al., 2015; DEMAAGD e PHILIP, 2015).

Além da levodopa, drogas que são prescritas atualmente no tratamento da DP incluem inibidores da L-Aminoácido aromático descarboxilase AADC (tais como a carbidopa e a benzerazida), que são utilizadas em associação a levodopa; inibidores da monoamina oxidase (MAO) (como selegilina e rasagilina); os inibidores da catecol-Ometiltransferase (COMT) (como a entacapona e tolcapona); agonistas da dopamina (como a apomorfina) e antiglutamatérgicos (como a amantadina). Porém, a eficácia clínica de curto prazo da farmacoterapia em pacientes com DP é clara, os benefícios do tratamento diminuem à medida que a enfermidade progride, e o uso de medicamentos nesses pacientes torna-se bastante desafiador, devido aos seus efeitos adversos que podem se tornar incapacitantes (RIECK, 2016; DEMAAGD e PHILIP, 2015).

4.3 Sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide (ECB) (Figura 5) possui em sua constituição os receptores canabinóides 1 e 2 (CB1 e CB2), os seus ligantes endógenos, N-araquidonoiletanolamina/ anandamida (AE) e 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), e as enzimas responsáveis pela síntese e metabolismo. A anandamida tem como seu precursor a N-araquidonilfosfatidiletanolamina (N-ArPE) que é formada através da ação da NAT (N-aciltransferase), uma enzima cálcio-dependente. N-ArPE é clivada pela N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE)-fosfolipase D específica (NAPE-PLD), originando a anandamida e ácido fosfatídico. A produção do 2-AG é iniciada pelo cálcio intracelular que induz a formação de diacilglicerol (DAG) na membrana através da estimulação da via da fosfatidil-inositol-fosfolipase (PI-PLC). As enzimas fosfolipase N-acilfosfatidiletanolamina-seletiva (FAAH) e lipase sn-1- diacilglicerol seletiva (MAG lipase do inglês - *monoacyl glicerol*), são responsáveis pela

metabolização e hidrólise dos endocanabinóides. Mais especificamente, a anandamida é degradada pela ação da FAAH e a 2-AG degradada pela ação tanto da MAG quanto da FAAH (VIEIRA, 2019; DE SOUZA, 2012; CHAVES, 2008).

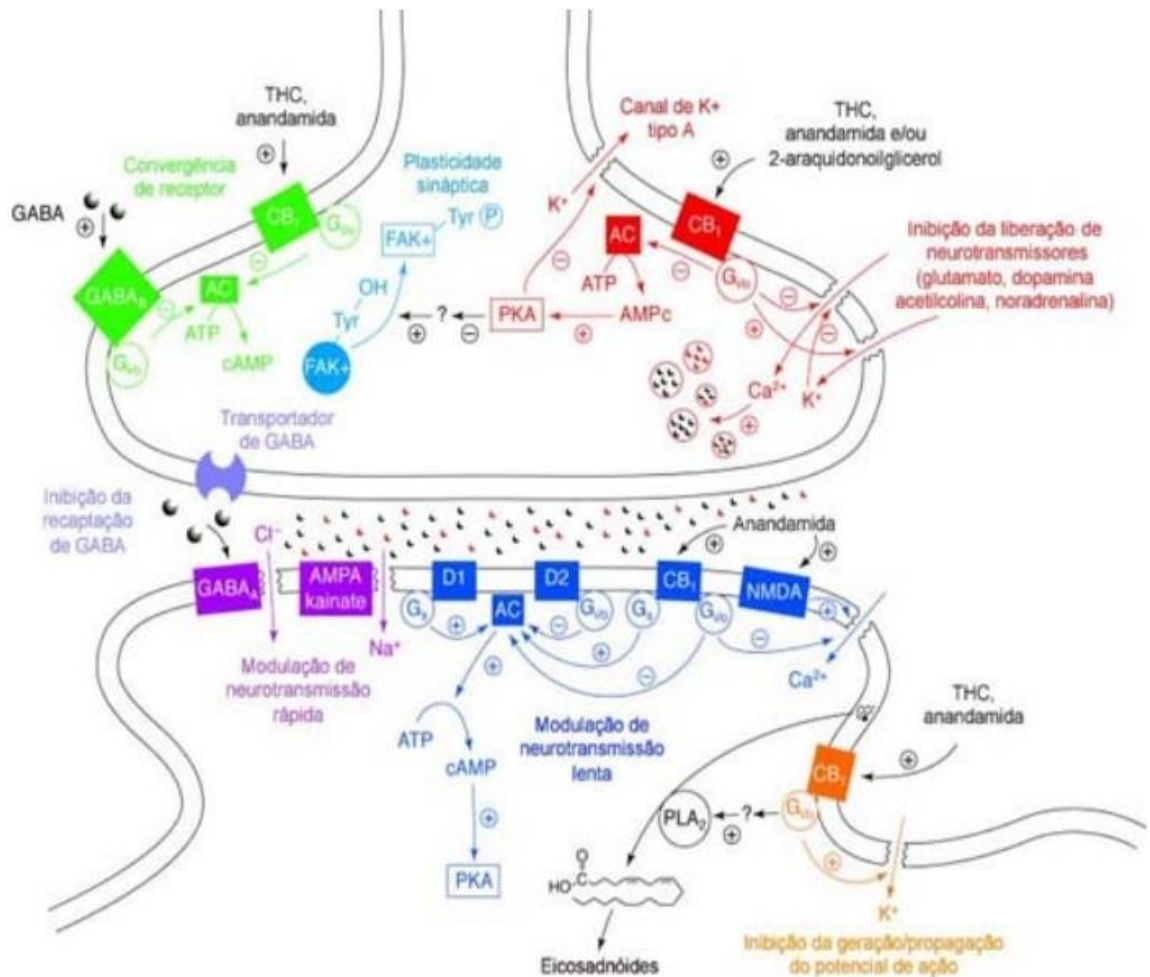


Figura 5- Mecanismo de ação dos canabinóides. No terminal pré-sináptico a anandamida e 2-

AG ativam os receptores CB1 acoplados a proteína G modulando a permeabilidade da membrana neuronal aos íons Ca^{2+} e K^+ e a atividade da adenilato ciclase (AC), alterando a liberação ou ação dos neurotransmissores ou ambas, e a neurotransmissão lenta e rápida.

Quando liberados pela despolarização dos neurônios, os dois compostos, devido a sua lipofilia, podem se comportar como outros derivados do ácido araquidônico (AA), como sinais autócrinos e parácrinos agindo no próprio neurônio de origem ou em neurônios vizinhos ou em astrócitos. No hipocampo a inibição da AC e posteriormente da proteína quinase A (PKA) dependente de AMPc, também podem levar a modulação da plasticidade sináptica, por exemplo, através do aumento da fosforilação da tirosina e subsequente ativação da quinase de adesão focal + (FAK). Fonte: CHAVES (2008, p.9)

Estes receptores estão acoplados a proteína G, sendo, por isso, referenciados como membros da super família dos receptores de membrana celular ligados à

proteína G (do inglês *G-proteincoupled receptor* – GPCR), estão acoplados a proteínas G inibitórias, possuem ações no sistema neuromodulatório, agindo no sistema nervoso central e também como mediadores locais em vários tecidos periféricos (PAIVA, 2018; VIEIRA, 2019; DE SOUZA, 2012; CHAVES, 2008).

Os receptores CB1 localizam-se principalmente no sistema nervoso central, no bulbo olfativo, no córtex cerebral, no hipotálamo, no hipocampo, e principalmente em áreas cerebrais responsáveis pelo movimento, como é o caso do cerebelo e dos gânglios basais. São também expressos em outros locais, em uma menor quantidade, como no sistema nervoso periférico, baço, fígado, pulmão, timo, músculos, sistema cardiovascular, sistema gastrointestinal, pele, sistema reprodutivo, ossos e tecido adiposo (POÇAS, 2017; DE SOUZA, 2012). De acordo com ensaios pré-clínicos e clínicos a modulação do receptor CB1 pode apresentar efeitos terapêuticos sobre diversas patologias, como dor neuropática e inflamatória, ansiedade, obesidade, doenças neurodegenerativas, entre outras (DE SOUZA, 2012).

Os receptores CB2 estão presentes no sistema nervoso central em um nível bastante inferior se comparado com os receptores CB1, eles têm sido detectados no SNC, em células da micróglia e neurónios do tronco encefálico durante condições patológicas, como por exemplo, em processos de neuroinflamação causados por doenças neurodegenerativas (POÇAS, 2017). Os receptores CB2 são expressos principalmente em células hematopoiéticas e no sistema imunológico (baço, tonsilas medula óssea e leucócitos) e também são encontrados no fígado, pâncreas, osso, pulmão e testículos, entretanto, com um papel menos significativo (HALL e CAPELA, 2019; COSTA et.al., 2011). A modulação farmacológica do receptor CB2 tem sido descrita como um alvo promissor para doenças inflamatórias, doenças autoimunes, fibrose hepática e renal e doenças neurodegenerativas (ZOU e KUMAR, 2018)

Os principais agonistas endógenos dos receptores canabinóides, a anandamida e o 2-AG, são derivados de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, principalmente do ácido araquidônico. Essas substâncias não estão presentes apenas no sistema nervoso central, mas também atuam como mediadores locais em diversos tecidos, sendo produzidas por demanda após alterações da homeostase celular (DI MARZO e MATIAS, 2005). Os endocanabinóides não são armazenados em vesículas ao contrário dos neurotransmissores clássicos, eles são sintetizados a partir de fosfolipídios da membrana após estimulação nos neurónios pós sinápticos e

atuam como mensageiros em terminais pré-sinápticos (COSTA et.al., 2011; DE CARVALHO et.al., 2017).

Os endocanabinoides secretados na fenda sináptica atuam ativando os receptores CB1, que estão presentes na membrana pré-sináptica, inibindo a liberação dos neurotransmissores, principalmente GABA e glutamato, por intermédio de um série de mecanismos intracelulares característicos dos receptores acoplados à proteína G (CURY et. al., 2020; COSTA et.al., 2011). Dentre estes mecanismos ocorre três eventos importantes (1) inibição da adenililato ciclase, que acarreta uma diminuição dos níveis de AMPc intracelular e de proteínas quinases A; (2) estimulação da sinalização de proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAP quinase); (3) bloqueio de canais de cálcio (Ca^{2+}) dependentes de voltagem do tipo N e P/Q, e incitamento de canais de potássio (K^+) tipo A, ocasionando uma redução do influxo de Ca^{2+} e em um aumento do efluxo de K^+ . A ação dos endocanabinóides nessas vias de sinalização provavelmente contribuem para a inibição da liberação de neurotransmissores (CHAVES, 2008; POÇAS, 2017) (Figura 5).

4.4 Canabidiol e seu uso terapêutico

O canabidiol (CBD) foi isolado no início da década de 40, entretanto sua estrutura química foi elucidada apenas na década de 60 (Figura 6) (GONTIJO et.al., 2016). Ele representa o principal componente não psicoativo da planta *Cannabis sativa* e está presente em até 40% dos extratos da planta (MATOS et.al., 2017).

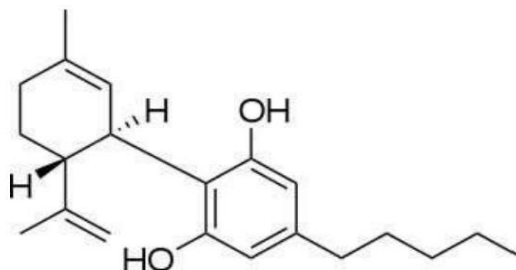


Figura 6- Estrutura química do CBD.

Fonte: GONTIJO et.al. (2016, p.4).

Com a descrição do sistema endocanabinóide, no início da década de 90, houve um aumento do interesse pela *Cannabis*, ocorrendo uma elevação exponencial de estudos sobre a mesma. No início dos anos 2000, houve um considerável e significativo crescimento dos estudos envolvendo o CBD, explorando e ratificando seus diversos efeitos farmacológicos e potencial terapêutico (DE FARIA, 2018).

Diversos estudos demonstram o amplo espectro de ação da substância, tais como ação antioxidante, anti-inflamatória, analgésica e imunossupressora. Estudos demonstram que esses efeitos podem ser úteis para o tratamento da isquemia cerebral, epilepsia, diabetes, náuseas, câncer, distúrbios de ansiedade, depressão, distúrbios do sono e do movimento, esquizofrenia, além de doenças neurodegenerativas, tais como o Alzheimer, o Parkinson e esclerose múltipla, entre outras (GONTIJO, 2016; CRIPPA et.al., 2010; OLIVEIRA e LIMA, 2016; ALVES, 2020; PERNONCINI e OLIVEIRA, 2014; POÇAS, 2017; MATOS et.al., 2017).

Diferentes mecanismos de ação estão envolvidos nos efeitos do CBD, entretanto eles ainda permanecem incertos (DE FARIA, 2018). Entre as vias envolvidas pode-se citar: agonista parcial dos receptores CB1 e CB2 e pode se comportar como antagonista mediante a presença do agonista, ação no receptor de potencial transiente vanolóide (TRPV), receptor de potencial transiente proteínas transmembranas ancrinas (TRPA), receptor de potencial transiente melastatina (TRPM), receptor serotoninérgico (5-HT1A), receptor órfão ligado a uma proteína G (GPR55) e receptores gama ativado pelo proliferador de peroxissomo (PPAR γ) (Figura 7) (DE FARIA, 2018; PERNONCINI e OLIVEIRA, 2014)

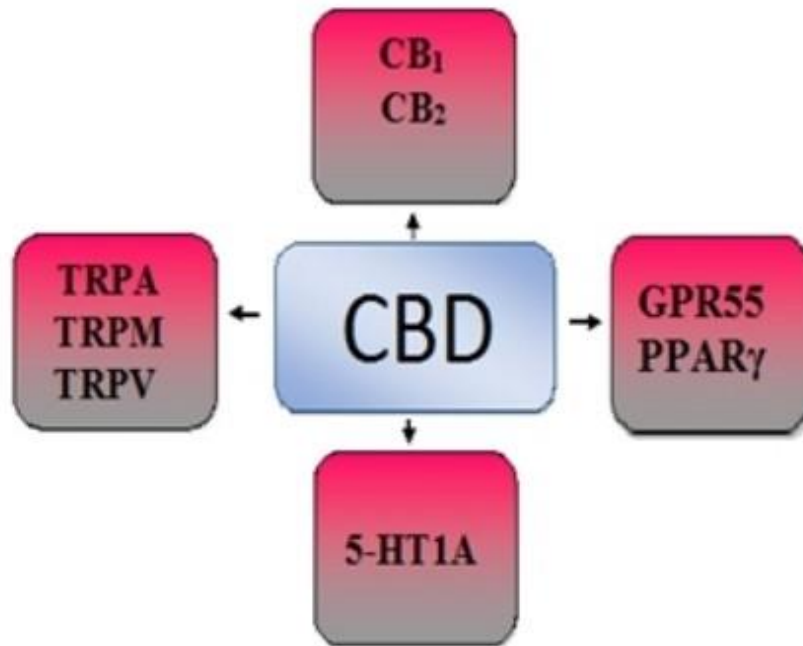


Figura 7- Alguns dos receptores alvos do CBD: receptor de potencial transiente vanolóide (TRPV), receptor de potencial transiente proteínas transmembranas ancrinas (TRPA), receptor de potencial transiente melastatina (TRPM), receptor serotoninérgico (5-HT1A), receptor órfão ligado a uma proteína G (GPR55) e receptores gama ativado pelo proliferador de peroxissomo (PPAR γ) Fonte: PERNONCINI e OLIVEIRA (2014, p.3).

Na Doença de Parkinson estudos apontam que o CBD pode desempenhar diversas funções benéficas, tais como a neuroproteção contra a degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da região nigro-estriatal, que se deve essencialmente às propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e à sua capacidade de suprimir a excitotoxicidade. Além disso, também já foi observado que o uso de CBD apresentou melhora dos sintomas psicóticos e redução de sintomas globais da DP, melhora da qualidade de vida, melhora na qualidade do sono, entre outros (POÇAS, 2017; DOS SANTOS et.al., 2019; GONTIJO et.al., 2016; CRIPPA et.al., 2010; SIMÕES, 2011).

5. USO DO CANABIDIOL PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

Diversos estudos apontam para o efeito citoprotetor do Canabidiol (CBD), de acordo, Santos et al. (2015) demonstraram que o CBD reduziu a taxa de morte celular. Ademais, experimentos *in vitro* apontaram efeitos neuroprotetores promissores do CBD em modelos de DP (FERREIRA JUNIOR et.al., 2020). Em um modelo utilizando células PC12 e SH-SY5Y tratadas com 1-metil-4-fenilpiridínio (MPP+), o CBD elevou a viabilidade celular, a diferenciação e a expressão de proteínas sinápticas (sinaptofisina e sinapsina I) e axonais (GAP-43). Curiosamente, esses efeitos foram dependentes da ativação dos receptores da cinase A e do receptor da tropomiosina (TrkA) (SANTOS et.al., 2015). Em concordância, outro estudo utilizando CBD na faixa de concentração de 1,0 a 10 μ M, gerou um efeito neuroprotetor sobre a toxicidade induzida pelo MPP+ (MOLDZIO et al., 2012).

Entretanto, alguns estudos *in vivo*, geraram resultados conflitantes. A administração de CBD (5 mg / kg) por 5 semanas, em um modelo neurotóxico de DP usando 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), não diminuiu a perda neuronal dopaminérgica ou os déficits motores na via nigroestriatal (CELORRIO et.al., 2005). Em contrapartida, a administração diária de CBD (3 mg / kg) por 14 dias, em ratos que receberam 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA), uma neurotoxina que provoca a depleção de dopamina no estriado, reduziu a depleção de dopamina e a expressão de tirosina hidroxilase no corpo estriado (LASTRES-BECKER et.al., 2005). Além disso, outros dois estudos envolvendo a administração da (6-OHDA) em ratos, demonstraram que o CBD atenuou o efeito da neurotoxina (GARCIA-ARENCEBIA et.al.,2007; GARCIA et.al., 2011).

Já os estudos clínicos apontam que a relação da DP com o canabidiol está relacionada com a neuroproteção, pois as propriedades antioxidantes do canabidiol podem fornecer proteção contra a degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da região nigro-estriatal, que é um dos principais fatores relacionados a doença de Parkinson (SIMÕES, 2011; TORRÃO et.al., 2013).

Nesse contexto, Zuardi e colaboradores (2009) realizaram o um estudo que avaliou o potencial terapêutico do CBD em pacientes que possuíam a DP, o principal objetivo do estudo foi analisar as propriedades do CBD na psicose presente na DP. Seis pacientes com sintomas psicóticos e DP receberam doses entre 150 mg e 600 mg uma vez ao dia por 4 semanas. Curiosamente, os pacientes obtiveram melhora significativa dos sintomas psicóticos (ZUARDI et.al., 2009). Em concordância, um outro estudo, envolvendo seis pacientes ambulatoriais diagnosticados com DP e

sintomas psicóticos associados por pelo menos três meses, testou a administração do CBD. Nesse estudo, os pacientes receberam uma dose oral flexível de CBD, iniciando com 150mg/dia por quatro semanas, além de suas terapias usuais. Os pesquisadores encontraram que tanto os sintomas psicóticos como os motores foram reduzidos significativamente após a administração do CBD (CRIPPA et.al., 2010).

Surpreendentemente, um estudo duplo-cego realizado por seis semanas para avaliar o efeito do CBD em 21 pacientes com DP, encontrou melhora significativa nos escores da qualidade de vida (*Parkinson's Disease Questionnaire-39*) no grupo que recebeu 300 mg de CBD comparado com o grupo placebo, sobretudo nos fatores de bem estar emocional e atividades diárias de vida. (CHAGAS et.al., 2014).

Ainda, em uma pesquisa envolvendo quatro pacientes com DP e distúrbio do sono REM, que é caracterizado por sonhos intensos e vívidos, frequentemente com conteúdo agressivo, receberam 75 ou 300 mg/dia de CBD por seis semanas e exibiram uma melhora significativa dos sintomas (CHAGAS et.al., 2014)

Mais recentemente, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e cruzado foi realizado com 24 voluntários com DP idiopática e ansiedade experimentalmente induzida pelo teste de simulação de falar em público (TSFP). Estes pacientes receberam 300 mg de CBD, e foram distribuídos randomicamente para receber o CBD ou placebo no primeiro experimento. O intervalo entre o primeiro e segundo experimento foi de 15 dias. Ao final dos estudos os pesquisadores observaram que o CBD na dose de 300 mg apresentou atenuação dos sintomas de ansiedade experimentalmente induzida em pessoas com DP, promoveu também redução da amplitude do tremor desses pacientes. Além disso, observaram que a dose 300 mg se mostrou segura, sem efeitos adversos em pessoas com DP (DE FARIA, 2018).

6. Discussão

Estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* demonstram que o CBD possui potencial para se tornar um fármaco antiparkinsoniano. No entanto, mesmo os resultados sendo promissores, o número de estudo na área clínica ainda é limitado, demonstrando a necessidade da realização de outros. Além disso, os estudos pré-clínicos, que obtiveram resultados positivos utilizaram a mesma toxina (6-OHDA), limitando a extrapolação dos resultados para outros modelos (DOS SANTOS et.al., 2019).

Os estudos e revisões a respeito do uso de canabidiol para o tratamento da DP apresentam certas lacunas quanto ao potencial terapêutico para os sintomas não motores e motores, principalmente bradicinesia, tremor e, um potencial analgésico. Sugerindo a realização de estudos clínicos mais criteriosos (randomizados, multicêntricos, duplo-cegos e com maior duração) (CURY, 2020). Ademais, não se sabe exatamente como o CBD produz seus efeitos antiparkinsonianos. De acordo com alguns estudos revisados, estes efeitos seriam produzidos tanto por mecanismos de ação que envolvem os receptores CB1 e CB2 como por outros mecanismos que independem destes receptores (DOS SANTOS et.al., 2019).

Tendo em consideração a carência de estudos clínicos em grande escala proporcionalmente ao longo período no qual os derivados da *cannabis sativa* são utilizados para fins medicinais, é necessário refletir sobre o que está por trás da dificuldade de se realizar estudos mais criteriosos. É possível que aspectos da legislação (peculiar de cada país) e o estigma gerado na sociedade em consequência ao uso recreacional da *Cannabis* possam ter grande contribuição para isso (CURY, 2020).

No Brasil antes de 2015, a portaria 344/98, que define os controles e as proibições de substâncias no país, regulamentou que a venda e o consumo da *Cannabis sativa* eram ilegais (SOARES, 2016). Com os avanços obtidos, a ANVISA autorizou a importação de CBD para o tratamento de doenças específicas, porém é um processo muito burocrático e demorado que exige laudos médicos, prescrições e termos de responsabilidade (FREITAS et al., 2019). No final de 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aprovou uma resolução sobre dispensação e prescrição de medicamentos à base de *Cannabis* e a sua produção e comercialização (BRASIL - ANVISA, 2019). Entretanto, ainda não permite o cultivo da planta em solo brasileiro, isto significa que a matéria-prima para a produção destes produtos terá que ser importada, o que provavelmente resultará em produtos com preços elevados e que não estarão acessíveis para a maior parte da população brasileira (CURY et.al., 2020).

7. CONCLUSÃO

É importante salientar, que existem poucos estudos clínicos analisando a administração do canabidiol no tratamento da Doença de Parkinson. Contudo o CBD demonstrou efeitos favoráveis, tanto em estudos pré clínicos como em estudos clínicos que investigam a doença de Parkinson.

Novos estudos controlados devem ser realizados com dosagens e posologias diferentes de CBD, a fim de assegurar a indicação do uso e tentar replicar os dados benéficos encontrados até agora, além de melhorar nossa compreensão dos mecanismos de ação responsáveis por estes efeitos.

Os resultados até agora encontrados sugerem que o uso do CBD é seguro, sem efeitos adversos graves. Ademais, no tratamento da DP ele possui propriedade terapêuticas tanto nos sintomas motores quanto nos sintomas não motores, sendo assim, uma possível opção terapêutica para esta condição.

REFERÊNCIAS

ALHO, A.T.D.L. **Caracterização da substância negra humana durante o envelhecimento**. 2011. 163f. Tese de doutorado – Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

ALVES, F.E.F. A utilização medicinal do canabidiol como recurso terapêutico: revisão bibliográfica. **Revista interfaces**, v. 8, n. 2, p. 581-590, abr. 2020.

BRANDÃO, R.S.; ARAÚJO, G.; COIMBRA, J. **Doença de Parkinson- suas características fisiopatológicas sob as perspectivas dos profissionais da área da saúde**. Núcleo interdisciplinar de pesquisa NIP. Biblioteca *online*. Disponível em: <

http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais_simposio/arquivos_up/documentos/artigos/6d4e8edc78666091ae0a216d6acbc6.pdf >. Acesso em 02 out. 2020.

BRASIL ANVISA. RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Edição: 239, Seção: 1, Página: 194. Disponível em:< <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoriacolegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>> Acesso em 03 out. 2020

CELORRIO, M.; ROJO-BUSTAMANTE, E.; FERNÁNDEZ- SUÁREZ, D. et.al. GPR55: A therapeutic target for Parkinson`s disease? **Neuropharmacology**, v. 125, p. 319-332, out.2017

CHAGAS, M.H.; ECKELI, A.L.; ZUARDI A.W. et.al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour

disorder in Parkinson's disease patients: a case series. **J. Clin. Pharm. Ther.**, v. 39, n. 5, p.564-566, mai. 2014.

CHAGAS, M.H.; ZUARDI, A.W.; TUMAS, V. 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, set. 2014.

CHAVES, G.P. **Sistema Canabinóide e seu Possível Papel em Processos de Neuroproteção e Plasticidade: estudos *in vivo* e *in vitro***. 2008. 30 f. Dissertação de mestrado- Instituto de Ciências Biomédicas da universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: < <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42137/tde-03102008-113207/fr.php> > Acesso em: 17 out. 2020.

COLOMBO, D.; ABBRUZZESE, G.; ANTONNI, A. et.al. **The “gender factor” in wearing-off among patients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of DEEP study**. Hindawi. Biblioteca *online*. Disponível em: < <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2015/787451/> >. Acesso em 02 out. 2020.

COSTA, J.L.G.P.; MAIA, L.O.; ORLANDI-MATTOS, P. et.al. Neurobiologia da *Cannabis*: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de *Cannabis*. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, v. 60, n. 2, p.111-122, mai. 2011.

CRIPPA, J.A.S.; ZUARDI, A.W.; HALLAK, J.E.C. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32 n. 1, p. 556-566, mai. 2010.

CRUZ, L.H.C. **Exercício forçado e prévio á lesão melhora parâmetros motores e produção de fatores neurotróficos em modelo experimental da Doença de Parkinson**. 2012. 127 f. Tese de doutorado – Pós- Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo horizonte, 2012. Disponível em: < <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-8VPKQX> >. Acesso em: 16 out. 2020.

CUNHA, J.; SIQUEIRA, E. O. Papel da neurocirurgia na doença de Parkinson. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 1, p. 66-75, 3 fev. 2020.

CURY, R.D.M.; DA SILVA, E.G.; NASCIMENTO, F.P. O sistema endocanabinoide e o potencial terapêutico da cannabis como antiespasmódico: uma revisão da literatura. **Rev. Bras. de Iniciação Científica (RBIC)**, v. 7, n.2, p. 148-170, 2020.

DE CARVALHO, C.R.; HOELLER, A.A.; FRANCO, P.L.C. et.al. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do cannabidiol. **Vittalle- Revista de Ciências da saúde**, v. 29, n. 1, p. 54-63, jan. 2017

DE FARIA, S.M. **Efeitos da administração aguda do Canabidiol na ansiedade e nos tremores induzidos pelo teste de simulação de falar em público em pacientes com Doença de Parkinson**. 2018. 86 f. Dissertação de mestrado- Faculdade de medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2018. Disponível em: < <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17148/tde-25072019-143912/pt-br.php> > Acesso em: 18 out. 2020

DEMAAGD, G.; PHILIP, A. **Part 2: Introduction to the Pharmacotherapy of Parkinson's Disease, With a Focus on the Use of Dopaminergic Agents**. Pharmacy and therapeutics PT. Biblioteca *online*. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4571848/> >. Acesso em 02 out. 2020.

DE SOUZA, T.M. **Vias metabólicas, potencial prático e antagonismo do sistema canabinoide: uma revisão bibliográfica.** 2012. 51 f. Monografia de conclusão do curso (graduação em medicina) - Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, 2012. Disponível em: < <https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/8116/1/Tiago%20Morais%20de%20Souza%20%282012.1%29.pdf> >. Acesso em: 22 out. 2020

DI MARZO, V.; MATIAS, I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. **Nature Neuroscience**, v. 8, n. 5, p. 585-589, mai. 2005

DO CARMO, M.R.S. **Efeito neuroprotetor do antagonismo dos receptores P2X7 no parkinsonismo experimental induzido por 6-OHDA.** 2015. 110f. Tese doutorado- Pós-Graduação em farmacologia da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015. Disponível em: < <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/11458#:~:text=do.,experimental%20induzido%20por%206%2DOHDA.&text=O%20tratamento%20com%20BBG%20diminuiu,pel o%20antagonista%20seletivo%20A%2D438079> >. Acesso em 01 out. 2020.

DOS SANTOS, R.; HALLAK, J.; CRIPPA, J.A. O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. **Revista de Medicina**, v. 98, n. 1, p. 46-51, 24 abr. 2019

FERREIRA-JUNIOR, N.C.; CAMPOS, A.C.; GUIMARÃES, F.S. et.al. Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. **Braz. J. Psychiatry**, v. 42, n. 2, p. 218-224, jul. 2019.

FERREIRA, A.C.B.; MATOS, M.S. **Avaliação do impacto da depressão e ansiedade em pacientes com doença de Parkinson.** Biblioteca *online*. Disponível em: < <https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/pic/article/view/6340/4359> >. Acesso em: 21 mai. 2020.

FIALHO, T.R.S.; CORONATO M.A.; DE SANT'ANA W.S.; PITANGA T.N. **Farmacoterapia da doença de Parkinson -Uma Revisão Bibliográfica.** Biblioteca *online*. Disponível em: < <http://ri.ucsal.br:8080/jspui/bitstream/prefix/1397/1/Farmacoterapia%20da%20doen% c3%a7a%20de%20parkinson%20-%20uma%20revis% c3%a3o%20bibliogr% c3%a1fica.pdf> >. Acesso em: 15/05/2020

FISCHER, B.L. **Efeitos do treinamento de potência na força muscular de indivíduos com doença de Parkinson.** 2014. 76 f. Dissertação de mestrado — Universidade de Brasília, Brasília, 2014. Disponível em: < <https://repositorio.unb.br/handle/10482/16458> >. Acesso em: 20 mai. 2020

FILHO, M.F.A.C.; ROMANINI, A.P.; PYRICH B.C. et.al. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v.55, n.2, p.17-32, 5-10, 2019.

FREITAS, A.G.P.; LUCENA, K.C.L.; EDUARDO, A.M.deL.eN. et.al. O uso do canabidiol (CBD) em doenças neurológicas: uma análise da situação no Brasil. **Revista de Iniciação Científica e extensão (REICEN)**, v. 2 n. Esp. 1, jun. 2019.

GARCÍA, C.; PALOMO-GARO, C.; GARCÍA-ARENCIBA, M. et.al. Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Δ^9 -THCV in animal models of Parkinson's disease. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1495-1506, fev. 2011.

GARCÍA-ARENCIBIA, M.; GONZÁLES, S.; DE LAGO, E. 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 Res**, v. 1134, n.1, p. 162-170, fev. 2007.

GONTIJO, E.C.; CASTRO, G.L.; PETITO, A.D.C.; et.al. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **REFACER**, v. 5, n. 1, fev./abr. 2016.

HALL, J.M.; CAPELA, J.P. O sistema endocanabinóide no controle da dor neuropática. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 8, n. 2, p. 31-46, out. 2019.

LASTRES-BECKER, I.; MOLINA-HOLGADO, F.; RAMOS, J.A. 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, p. 96-107, jun-jul. 2005.

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

MING, C.S.; JUNIOR, E.A.; FERRAZ H.B. et.al. Neuroimagem do transportador de dopamina na doença de Parkinson: primeiro estudo com [99mTc]TRODAT-1 e SPECT no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 64, n. 3, p. 628-634, set. 2006

MOLDZIO, R.; PACHER, T.; KREWENKA, C. et al. Effects of cannabinoids $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol, $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinolic acid and cannabidiol in MPP+ affected murine mesencephalic cultures. **Phytomedicine**. v.19, n.8-9, p.819-824. Jun. 2012.

OLIVEIRA, K.L.B.; LIMA, T.P.S. **Cannabis Sativa: Potencial Terapêutico**. 2016. 24f. Monografia de conclusão do curso (graduação em biomedicina) – Faculdade São Lucas, Porto Velho-RO, 2016. Disponível em: < <http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmlui/handle/123456789/1710> >. Acesso em: 10 de out. 2020

PAIVA, A.G.A. **O sistema endocanabinóide: receptores canabinóides e fibrose da pele**. 2018. 34 f. Dissertação de mestrado- Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal, 2018. Disponível em: < <https://core.ac.uk/download/pdf/210540335.pdf> >. Acesso em: 15 out. 2020.

PERNONCINI, K.V.; OLIVEIRA, R.M.W. Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da *cannabis sativa*. **Revista Uningá Review**, v. 20, n. 3, p. 101-106, out-dez. 2014.

POÇAS, C.S. **Canabinóides – perspectivas no tratamento da Doença de Parkinson**. 2017. 81f. Monografia – Faculdade de farmácia da universidade de

Coimbra, Coimbra, 2017. Disponível em: < <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/83792> >. Acesso em 19 mai. 2020

RIECK, M. **Farmacogenética dos efeitos adversos induzidos pelo tratamento com levodopa na doença de Parkinson**. 2016. 46f. Tese de doutorado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016. Disponível em: < <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/163672/001023436.pdf?sequence=1> > Acesso em 21 mai. 2020

RODRIGUES, L.F.L. **Análise da interação entre acetilcolina, dopamina e óxido nítrico sobre o comportamento motor em um modelo animal da doença de Parkinson**. 2012. 70 f. Dissertação de Mestrado em Saúde e Desenvolvimento – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2012. Disponível em: < <https://repositorio.ufms.br:8443/jspui/handle/123456789/1363> >. Acesso em 02 out. 2020.

RODRÍGUES- VIOLANTE, M.; VELÁZQUEZ-OSUNA, S.; CERVANTES- ARRIAGA A. et.al. **Prevalencia, factores asociados y fenomenología de la psicosis en pacientes con enfermedad de Parkinson**. Gac médica México. Biblioteca *online*. Disponível em: < <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=58411> >. Acesso em 02 out. 2020.

SAMPAIO, G.S.A. **Sintomas não motores na Doença de Parkinson: modelo de lesão intraestriatal por 6-OHDA em camundongo**. 2014. 63f. Dissertação- Pós graduação em Neurociências e Biologia Celular da Universidade Federal do Pará, Belém, 2014. Disponível em: < http://repositorio.ufpa.br/jspui/bitstream/2011/5379/1/Dissertacao_SintomasNaoMotores.pdf >. Acesso em 02 out. 2020.

SANGUINRTTI D.C.M.; CORIOLANO M.G.W.S.; SANTANA C.M.F. et.al. Qualidade de vida de pessoas com doença de Parkinson após o tratamento com realidade virtual não imersiva. **Acta Fisiatr**, v. 23, n.2, p.85-88, maio-julho,2016.

SANTOS, N.A.G.S.; MARTINS, N.M.; SISTI, F.M. et.al. The neuroprotection of cannabidiol against MPP + - induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synaptic proteins, neuritogenesis, and might be relevant to Parkinson`s disease. **Toxicology in vitro**, v. 30, n. 1, p. 231-240, nov. 2015.

SOARES, Milena Karla. **Proibicionismo e poder regulatório: uma análise do processo de classificação de substâncias**. 2016. 61 f. Monografia de conclusão do curso (graduação em direito) - Faculdade de Direito. Universidade de Brasília, Brasília.

SIMÕES, A.C.V. **Avaliação do efeito neuroprotetor do canabidiol em mitocôndrias isoladas de córtex cerebral de ratos**. 2011. 19 f. Dissertação (mestrado)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011. Disponível em: < <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60134/tde-29062011-202616/pt-br.php> >. Acesso em: 15 out. 2020.

SOUZA, C.F.M.; ALMEIDA H.C.P.; SOUSA J.B. et.al. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura. **Revista de neurociência**, v.19, n.4 p.718-723, Jan, 2011

TEIVE, H.A. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. **Revista neurociências**, v. 13, n. 4, p.201-214, dez. 2005.

TEIVE, H.A. O papel de Charcot na doença de Parkinson. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, v.56, n.1, p.141-145, Mar.1998.

TORRÃO, A.S.; CAFÉ-MENDES, C.C.; REAL, C.C. et.al. Abordagens diferentes, um único objetivo: compreender os mecanismos celulares das doenças de Parkinson e de Alzheimer. **Revista brasileira de psiquiatria [online]**, v. 34, n. 2, p. 194-205, out. 2012.

VIEIRA, J.C.F. **Transtornos de ansiedade na doença de Parkinson: Estudo de validação da *Parkinson Anxiety Scale (PAS)* e associação com o sistema endocanabinóide**. 2019. 106 f. Tese de doutorado – Faculdade de medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em: < <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17140/tde-11022020-153242/pt-br.php> > Acesso em: 16 out. 2020.

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

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, mar. 2018.

DECLARAÇÃO DE INEXISTÊNCIA DE PLÁGIO

TÍTULO DE TRABALHO: EFICÁCIA DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA DOENÇA
DE PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ALUNO: Karolyne Vitoria Egea


Eu Ligia S. M. L. Soares declaro que verifiquei este trabalho através o programa Plagium™ e este não contém plágio conforme especificado no regulamento interno do Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia da Unicesumar.

Eu estou consciente que a utilização de material de terceiros incluindo uso de paráfrase sem a devida indicação das fontes será considerado plágio, e estará sujeito à reprova no trabalho de Conclusão de Curso e sanções legais.

Maringá, 03 /11 /2020

Ligia dos Santos Mendes Barros Soares

Assinatura do orientador

		UNICESUMAR – Centro Universitário Cesumar			
		Pró-Reitoria Acadêmica			
Disciplina: Trabalho de conclusão de curso		FORMULÁRIO DE CONTROLE DE ORIENTAÇÃO			
Curso: Farmácia		Série: 4º ano	Turma: FAR4-N-A	Turno: Noturno	
Professor(a): Ligia dos Santos Mendes Lemes Soares					
Data: 13/03/2020		Horário: 19h			
Acadêmico(a): Karolyne Vitória Egea			RA: 17357812		
INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ O formulário deve ser preenchido em todos encontros entre professor e aluno. ⇒ O aluno e orientador deverá rubricar em cada encontro atividade. ⇒ No final do ano, ao término da orientação o aluno e o orientador deverão assinar o formulário. ⇒ O orientador deverá entregar o formulário preenchido, assinado e finalizado para o Coordenador. 					
Orientação	DIA/MÊS	Nº de horas	ATIVIDADES	Visto acadêmico	Visto orientador
1	13/03	2h	Encontro para pedido de orientação.	<i>Karolyne Egea</i>	<i>Ligia dos Santos Mendes Lemes Soares</i>
2	14/05	1h	Envio do e-mail com a introdução.	<i>Karolyne Egea</i>	<i>Ligia dos Santos Mendes Lemes Soares</i>
3	16/05	1h	Envio da introdução com as alterações que foram orientadas e das demais partes do projeto.	<i>Karolyne Egea</i>	<i>Ligia dos Santos Mendes Lemes Soares</i>
4	21/05	1h	Envio do projeto com as alterações sugeridas	<i>Karolyne Egea</i>	<i>Ligia dos Santos Mendes Lemes Soares</i>
5	29/05	1h	Envio do projeto final.	<i>Karolyne Egea</i>	<i>Ligia dos Santos Mendes Lemes Soares</i>
6	17/08	1h	Orientações para a apresentação do pré-projeto.	<i>Karolyne Egea</i>	<i>Ligia dos Santos Mendes Lemes Soares</i>
7	10/09	1h	Montagem final da apresentação.	<i>Karolyne Egea</i>	<i>Ligia dos Santos Mendes Lemes Soares</i>

8	20/09	1h	Orientações sobre a estrutura do TCC final.	<i>Karolyseca</i>	<i>Deixa de fazer outras coisas</i>
9	24/10	1h	Correções do texto e estrutura.	<i>Karolyseca</i>	<i>Deixa de fazer outras coisas</i>
10	03/11	1h	Última correção e passagem do trabalho pelo programa Plagium.	<i>Karolyseca</i>	<i>Deixa de fazer outras coisas</i>

Total de Horas	Assinatura do acadêmico	Assinatura do Orientador
11h	<i>Karolyseca</i>	<i>Deixa de fazer outras coisas</i>

Data de recebimento do Coordenador	Assinatura do Coordenador