



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA
INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA
PROGRAMA DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**Efeitos Clínicos e terapêuticos de micro doses de canabinoides para
tratamento da paralisia cerebral não progressiva da infância: um estudo
clínico, duplo-cego, randomizado, prospectivo e controlado por placebo**

Juan Carlos Ortiz Moreno
Francisney Pinto do Nascimento
Marcia Cristina Dias Borges
Camilo Antonio de Lima
Foz do Iguaçu
2020

Juan Carlos Ortiz Moreno

Efeitos Clínicos e terapêuticos de micro doses de canabinoides para tratamento da Paralisia cerebral não progressiva na infância: um estudo clínico, duplo-cego, prospectivo e controlado por placebo

Projeto de pesquisa para Trabalho de Conclusão de Curso, do Programa de Graduação em Medicina da Universidade Federal da Integração Latino-Americana

Orientador: Prof. Dr Francisney P Nascimento

Foz do Iguaçu

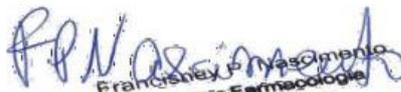
2020

JUAN CARLOS ORTIZ MORENO

Apresentação e defesa do projeto de intervenção Efeitos clínicos e terapêuticos de microdoses de canabinoides para tratamento da doença paralisia cerebral não progressiva da infância: um estudo clínico, duplo cego, prospectivo e controlado por placebo

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciência da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Médico

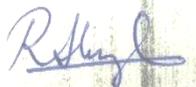
BANCA EXAMINADORA:



Francisney P. Nascimento
Professor Farmacologia
SIAPE 2280117

Orientador: prof. Francisney Pinto do Nascimento

UNILA



Prof. Rosana Alvarez Callejas

UNILA

Foz do Iguaçu, 09 de dezembro de 2022

TERMO DE SUBMISSÃO DE TRABALHOS ACADÊMICOS

Nome completo do autor(a): Juan Carlos Ortiz Moreno

Curso: Medicina

Tipo de Documento

- | | |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> graduação | <input type="checkbox"/> artigo |
| <input type="checkbox"/> especialização | <input checked="" type="checkbox"/> trabalho de conclusão de curso |
| <input type="checkbox"/> mestrado | <input type="checkbox"/> monografia |
| <input type="checkbox"/> doutorado | <input type="checkbox"/> dissertação |
| | <input type="checkbox"/> tese |
| | <input type="checkbox"/> CD/DVD – obras audiovisuais |

Título do trabalho acadêmico: Efeitos Clínicos e terapêuticos de micro doses de canabinoides para tratamento da Paralisia cerebral não progressiva na infância: um estudo clínico, duplo-cego, prospectivo e controlado por placebo Sistema Único de Saúde.

Nome do orientador(a): Prof. Francisney Pinto do Nascimento.

Data da Defesa: __09__/_12_/_2022__

Licença não-exclusiva de Distribuição

O referido autor(a):

a) Declara que o documento entregue é seu trabalho original, e que o detém o direito de conceder os direitos contidos nesta licença. Declara também que a entrega do documento não infringe, tanto quanto lhe é possível saber, os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade.

b) Se o documento entregue contém material do qual não detém os direitos de autor, declara que obteve autorização do detentor dos direitos de autor para conceder à UNILA – Universidade Federal da Integração LatinoAmericana os direitos requeridos por esta licença, e que esse material cujos direitos são de terceiros está claramente identificado e reconhecido no texto ou conteúdo do documento entregue. Se o documento entregue é baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não a Universidade Federal da Integração Latino-Americana, declara que cumpriu quaisquer obrigações exigidas pelo respectivo contrato ou acordo.

Na qualidade de titular dos direitos do conteúdo supracitado, o autor autoriza a Biblioteca LatinoAmericana – BIUNILA a disponibilizar a obra, gratuitamente e de acordo com a licença pública Creative Commons Licença 3.0 Unported.

Foz do Iguaçu, __09__ de __dezembro__ de __2022__.



Assinatura do Responsável

Dedico este trabalho à minha mãe **Maria Helena Moreno Mosquera**

AGRADECIMENTOS

Quando empreendi a minha viagem da Colômbia para o Brasil já sabia que o desafio era enorme sem conhecimento da cultura e sem saber uma palavra do português, Mas sem sombra de dúvidas teve apoio constante de muita gente que facilitou minha caminhada. Minha família, um amigo que se converteu em irmão Wesley Melete dos Santos, além de minhas mães do coração **Terezinha Giollo, Viane Antunes, Nelci Antunes** que sempre estiveram presentes em cada passo e minha congregação cristã INJ em geral que me serviu de espaço de refúgio nos momentos de desolação e tristeza.

Ao corpo docente da UNILA que não reservo tempo e espaço para auxiliar e apoiar este processo, que acreditaram a cegas no meu crescimento, que mais que falhas olharam virtudes e que, mas que erros olharam minha disposição para aprender.

A cada espaços de práticas desde as UBS até os Hospitais da cidade e região, onde encontramos profissionais inscreves dispostos a ensinar e outros que só com a mirada já queriam nossos corpos fora do espaço público, os quais me ensinaram a como não ser no exercício da minha profissão e o perfil de profissional que a partir da minha formatura iniciarei e encararei com compromisso e lealdade.

Aos colegas que do curso com características, visões e até sonhos diferentes, que me deram a mão e ombro para chorar e rir, que foram apoio, mas também para todos quem critico meu processo hoje sou melhor graças as críticas e não aos elogios.

Por todas a experiencias vividas só posso dizer gratidão ao Brasil, gratidão ao povo brasileiro pelas portas abertas, pelos ensinamentos, por me ensinar, amar e respeitar sua cultura, por me fazer parte de esta Nação grande e maravilhosa, pela qual sem dúvidas também quero lutar e ajudá-la a crescer,

Obrigado Foz do Iguaçu por seus colares e invernos por suas diferenças e semelhanças por seu equipamento urbanístico, ganharam um mais para lutar com vocês e fazer desta cidade, uma cidade de esperança e igualdade.

ORTIZ MORENO, Juan Carlos de. Apresentação e defesa do projeto de intervenção Efeitos clínicos e terapêuticos de microdoses de canabinoides para tratamento da doença paralisia cerebral não progressiva da infância: um estudo clínico, duplo cego, prospectivo e controlado por placebo. Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina – Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2022.

RESUMO

A paralisia cerebral (PC) também conhecida como encefalopatia crônica não evolutiva da infância ou encefalopatia crônica da infância é caracterizada por um transtorno persistente, mas não invariável, do tônus, da postura e do movimento, que aparece na primeira infância e que não só é diretamente secundário a esta lesão não evolutiva do encéfalo, se não devido também, à influência que tal lesão exerce na maturação neurológica. As características clínicas dessa entidade evoluem com o tempo e a síndrome específica da paralisia cerebral pode ser reconhecida apenas após os 3-5 anos de idade; embora sinais e sintomas sugestivos possam estar presentes em idades mais precoce. O amplo espectro de ações dos canabinóides permite visar diferentes aspectos dessas doenças multifatoriais. A premissa neste projeto é que o desequilíbrio no sistema endocanabinoide ocorre de maneira correlacionada à PC e, que micro doses de canabinóides podem restabelecer a funções cerebrais, evitando os principais efeitos colaterais. O sistema endocanabinoide modula uma ampla gama de processos fisiológicos em mamíferos, sendo sua participação no sistema retrógrado de sinalização um dos mais importantes, sendo considerado um sistema neuro protetor endógeno em modelos experimentais de PC tem sido relatada. Apesar da extensa pesquisa sobre novas terapias de PC as melhoras são significativa baixas, e praticamente não existe consenso sobre como os cientistas podem inovar para lançar luz sobre um novo tratamento. Atualmente, não há estudos publicados examinando o efeito de micro doses canabinóides na patologia da PC humana. A terapia baseada em canabinóides tem emergido como crucial para o tratamento de muitas doenças consideradas incuráveis. Os resultados esperados deste projeto fornecerão informações importantes sobre a capacidade das micro doses de canabinóides de compensar o desequilíbrio neuroquímico durante a progressão da PC, melhorando assim o desempenho da memória e como eles podem afetar a inflamação, bem como os níveis de β A) e da hiperfA e tau. O ponto chave é fornecer evidências de que as micro doses canabinóides podem servir como um tratamento eficiente para a PC, ao mesmo tempo em que evitam os principais efeitos colaterais. Portanto, o objetivo deste projeto é determinar o efeito de micro doses canabinóides em pacientes com PC, por meio da avaliação de capacidades

motora grossa, desenvolvimento musculoesquelético, comunicação cognitivas e incapacidade, da quantificação de marcadores bioquímicos pertinentes à inflamação e progressão associadas à DA, bem como avaliar a conectividade cerebral por meio do eletroencefalograma quantitativo. Com isso, espera-se que os resultados estabeleçam que as micro doses canabinoides são eficazes para restabelecer a função basal do sistema endocanabinóide nos cérebros com PC e seus efeitos benéficos. Este projeto pode ser instrumental na validação de novas abordagens terapêuticas para PC.

Palavras-chave: Paralisias cerebral; tonôs; postura; movimento; canabinoides; THC

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS.....	13
2.1. Objetivo Geral	13
2.2. Objetivos Específicos	13
3. HIPÓTESES	14
4. JUSTIFICATIVA.....	15
5. REFERENCIAL TEÓRICO	17
5.1. Paralisia cerebral	17
5.2 Classificação da PC de acordo com o tônus.....	18
5.4 Etiologia	21
5.5 Problemas associados	21
5.6 Diagnóstico relacionado aos principais sinais	22
5.7 Impacto familiar da PC.....	23
5.8 Incidência e Impacto socioeconômico da paralisia cerebral	24
5.9. Cannabis sativa.....	26
5.9.1. Sistema Endocanabinoide	27
5.9.2 Abordagens Terapêuticas Convencionais da PC.....	30
5.9.3 Canabinóides e Perspectivas no Tratamento da paralisia cerebral nao progressivas da infância.	31
6. METODOLOGIA	32
6.1. Desenho Experimental.....	32
6.2. Cenário de Pesquisa	32
6.3. Período de Pesquisa	33
6.4. Público alvo.....	33
6.5. Critérios de inclusão e de exclusão.....	33
6.6. Coleta de Dados	34
6.6.1. Locais.....	34
6.6.2. Tratamento.....	34
6.6.3. Ferramentas de coletas de dados.....	34
6.6.3.1. Determinação do efeito de microdoses de canabinoides sobre a memória e déficits cognitivos de pacientes com DA	35
6.6.3.2. Determinação do efeito das microdoses de canabinoides nos valores dos marcadores moleculares BDNF no sangue e frações beta-amiloide, fosfo-Tau e Tau total no líquido.	35

6.6.3.3. Determinação do efeito de microdoses canabinoides na conectividade cerebral de pacientes com DA	36
6.7. Análise dos Dados	36
6.8. Aspectos éticos	36
6.8.1. Segurança da dose	37
6.8.2. Cuidados com o paciente e observação de efeitos adversos	38
6.8.3. Benefícios e riscos	38
6.8.4. Limitações do Estudo	39
7. RESULTADOS ESPERADOS	40
7.1 Resultados Primários	40
7.2 Resultados Secundários	40
8. CRONOGRAMA	41
9. ORÇAMENTOS (em reais)	42
10. ANÁLISE DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
REFERÊNCIAS	451

1. INTRODUÇÃO

A paralisia cerebral, também chamada encefalopatia crônica não progressiva, é a causa mais frequente de deficiência motora na infância e refere-se a um grupo heterogêneo de condições que cursam com disfunção motora central, afetando o tônus, postura e movimentos. Decorre de lesão, gravidade do acometimento motor e sintomas clínicos associados. A prevalência estimada de pessoas com paralisia cerebral é entorno de 2,1 casos por 1000 nascidos vivos e mantem-se constante ao longo de décadas em diversos estudos. (PEREIRA HV,2018)

As atividades de vida diária (AVD) que fazem parte do cotidiano infantil incluem tarefas de automanutenção como banho, vestuário, alimentação, uso do banheiro, higiene oral e comunicação. O desempenho de tais atividades é importante para que a criança seja capaz de satisfazer suas necessidades básicas, garantindo-lhe maior independência e participação em seu ambiente domiciliar. Em crianças com Paralisia cerebral não progressiva da infância o desempenho dessas atividades é, muitas vezes, a principal queixa de pais e familiares, e/ou da própria criança. A promoção na realização de tarefas de vida diária tem sido, portanto, o principal objetivo almejado pelos terapeutas ocupacionais que trabalham com essa clientela. (GUERZONI VPD et al, 2008)

O tratamento é paliativo, visto que não se pode agir sobre uma lesão já cicatrizada (DOS SANTOS, A. F, 2014). As intervenções comprovadamente eficazes distribuem-se por áreas de funcionalidade de acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) e são um conjunto de técnicas incluindo medicamentos e procedimentos cirúrgicos ou não, além de atividades de intervenção terapêutica. Certamente eficazes são medicamentos como anticonvulsivantes para o tratamento de convulsões, toxina botulínica, benzodiazepínicos e rizotomia dorsal para o tratamento de espasticidade e bifosfonatos para a saúde dos ossos. Ainda, recomenda-se o uso de calhas ortopédicas e a supervisão sistemática para a prevenção de luxação de quadril, o controle de úlceras de pressão e o treinamento aeróbico para a manutenção da funcionalidade. (PEREIRA HV,2018)

Dado que os canabinóides são capazes de atenuar a excito toxicidade, a inflamação e o estresse oxidativo, eles vêm sendo propostos como candidatos promissores a se tornarem terapias neuro protetoras eficazes, incluindo danos cerebrais na isquemia neonatal. Portanto, as evidências pré-clínicas coletadas até o momento são altamente sugestivas de importantes benefícios a serem alcançados em recém-nascidos afetados pela encefalopatia por isquemia com terapias baseadas em canabinóides, em particular com o CBD fitocanabinóide não psicoativo, que parece ser uma opção terapêutica adequada para o tratamento da doença neonatal e distúrbios infantis. De fato, o CBD já foi formulado como Epidiolex (GWPharma) e recebeu a designação órfã das agências reguladoras dos EUA e da Europa para o tratamento de epilepsias refratárias infantis. (FERNÁNDEZ-RUIZ, JAVIER et al,2015)

Assim, este projeto aborda o efeito dos canabinoides em micro doses na restauração da função motora grossa, desenvolvimento musculoesquelético, comunicação cognitivas e incapacidade, função cerebral e resposta inflamatória em pacientes com PC. Definindo-se outra premissa, a de que isto pode ser verdade pelo fato da presença de receptores de canabinoides em diferentes tipos de células do sistema nervoso central (SNC) (isto é, neurônios e micróglia). Seu objetivo de longo prazo é explorar o uso de micro doses canabinoides como uma abordagem nova, segura e multidirecionada para a terapêutica da PC.

Nossa primeira pergunta é: Considerando a relação entre o hipóxia neonatal ou período pré-natal onde, onde acontecem outros acometimentos a encéfalo e a deficiência do sistema endocanabinoide, este sistema estaria envolvido na fisiopatologia da PC? Em caso afirmativo, nossa segunda pergunta é: as micro doses canabinoides poderiam ser um tratamento eficaz e seguro para pacientes com PC? E por último, é possível que micro doses de canabinoides atuem na progressão de modo a impedir, diminuir a condição da doença?

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

- Analisar os efeitos clínicos e terapêuticos do uso de micro doses de um extrato de *Cannabis sativa* em crianças portadoras de paralisia cerebral (PC) ou paralisias cerebrais não progressiva da infância.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar o efeito de micro doses de *Cannabis sativa* sobre o desenvolvimento neuro motor dos pacientes com paralisias cerebrais não progressiva da infância.

- Avaliar o efeito de micro doses de *Cannabis sativa* sobre a função motora grossa, desenvolvimento musculoesquelético, comunicação cognitivas e incapacidade dos pacientes

- Avaliar o efeito de micro doses de *Cannabis sativa* sobre os aspectos neuropsicológicos multifuncionais em crianças portadoras da Doença paralisias cerebral não progressiva da infância.

- Verificar o perfil de segurança da administração do extrato de *Cannabis sativa* em crianças com a doença da paralisia cerebral não progressiva da infância

- Avaliar outros efeitos relatados pelas pais das crianças tratadas.

3. HIPÓTESES

O plano de pesquisa tem seus objetivos baseados em uma abordagem que propõe que micro doses canabinoides exógenas atuariam compensando a função dos endocanabinóides, que fica comprometida durante hipóxia-isquêmica em recém-nascidos. Assim, temos as seguintes hipóteses:

H0: Micro doses de canabinoides (THC e CBD) não produzem efeitos sobre a condição da PC;

H1: Micro doses de canabinoides (THC e CBD) produzem efeitos sobre a condição da PC.

No caso de se evidenciar algum efeito, trabalha-se as seguintes inferências:

- 1) Este efeito não é benéfico à condição da PC;
- 2) Este efeito é benéfico à condição da PC;
- 3) Não há influência no tônus, postura e movimentos PC;
- 4) Há influência no tônus, postura e movimentos PC;

O ponto chave é fornecer evidências de que as micro doses canabinoides podem servir como um tratamento eficiente para a PC, ao mesmo tempo em que evitam os principais efeitos colaterais. Além de contribuir com mais evidências sobre possíveis relações entre hipoxico-isquêmica em recém-nascidos, déficit do sistema endocanabinoide e PC.

4. JUSTIFICATIVA

A paralisia cerebral continua sendo a incapacidade física mais comum observada na infância, com uma incidência mundial de 2 a 4 por 1.000 nascidos vivos. A incidência de paralisia cerebral permaneceu a mesma em todo o mundo, devido ao aumento das taxas de sobrevivência de bebês prematuros e muito prematuros com comorbidades resultantes. Embora a paralisia cerebral seja uma lesão neurológica não progressiva que resulta em comprometimentos motores, a condição não é imutável; e várias deficiências dos sistemas neuromuscular, musculoesquelético e sensorial tornam-se características da infância e da primeira infância. (CHIU, HSIU-CHING et al,2018).

São numerosos os tratamentos existentes que se propõem a influenciar positivamente ou mesmo curar a paralisia cerebral, mas, infelizmente, muitos deles foram elaborados sem bases científicas e por muitas décadas foram empregados com resultados inconsistentes. As intervenções comprovadamente eficazes distribuem-se por áreas de funcionalidade de acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) e são um conjunto de técnicas incluindo medicamentos e procedimentos cirúrgicos ou não, além de atividades de intervenção terapêutica. (PEREIRA HV,2018).

Se relata que crianças com PC necessitam de um alto nível de cuidados físicos e apoio emocional dos cuidadores primários. Isso sugere que os cuidadores primários podem precisar de educação, treinamento e serem expostos a serviços de apoio disponíveis para melhorar o bem-estar das crianças com PC. De fato, a PC não afeta apenas as crianças sozinhas, mas também pode impactar seus cuidadores primários. Portanto, existe a necessidade de os sistemas se preocuparem com o bem-estar não apenas da criança com PC, mas também dos cuidadores primários, dos quais se espera que forneçam às crianças serviços de apoio "intermináveis".(KYEREMATENG, JOANA DA et al,2019).

Portanto, é indubitável a necessidade de se estabelecer tratamentos mais efetivos, que tenham a capacidade de interferir na progressão da doença. Isso torna-se mais claro quando analisado os diferentes métodos de tratamento da PC, o que faz

com que reações adversas sejam mais frequentes e acentuadas, não permitindo a real melhora da qualidade de vida dos pacientes.

5. REFERENCIAL TEÓRICO

5.1. Paralisia cerebral

Em 1843, o cirurgião inglês chamado William John Little fez as primeiras descrições de uma desordem médica que atinge o sistema nervoso de crianças nos primeiros anos de vida, causando espasticidade nos membros inferiores e, em menor grau, nos membros superiores. Os acometidos por esta moléstia apresentavam dificuldade em segurar objetos, engatinhar e andar, e ao longo do tempo não sofria melhora nem piora do quadro clínico. Essa condição ficou conhecida como doença de Little, e é atualmente conhecida como diplegia espástica, uma das formas clínicas da paralisia cerebral. O termo paralisia cerebral foi usado pela primeira vez em 1897 por Sigmund Freud, após analisar os trabalhos de Little. (CAR FUNAYAMA et, al. 2000).

Desde o Simpósio de Oxford, em 1959, a expressão Paralisia Cerebral (PC) foi definida como "sequela de uma agressão encefálica, que se caracteriza, primordialmente, por um transtorno persistente, mas não invariável, do tônus, da postura e do movimento, que aparece na primeira infância e que não só é diretamente secundário a esta lesão não evolutiva do encéfalo, se não devido também, à influência que tal lesão exerce na maturação neurológica". A partir dessa data, PC passou a ser conceituada como encefalopatia crônica não evolutiva da infância ou encefalopatia crônica da infância que, constituindo um grupo heterogêneo, tanto do ponto de vista etiológico quanto em relação ao quadro clínico, tem como elo comum o fato de apresentar predominantemente sintomatologia motora, à qual se juntam, em diferentes combinações, outros sinais e sintomas. (ROTTA NT,2002).

A Encefalopatia Crônica não Progressiva da Infância, ou dismotria cerebral ontogenética, é um grupo de distúrbios permanentes que afetam o desenvolvimento do movimento e causam uma limitação da atividade. Distúrbios não progressivos que se manifestam no cérebro fetal ou infantil em desenvolvimento levam à paralisia cerebral. É a causa mais comum de incapacidade infantil. O grau e o tipo de comprometimento motor e as capacidades funcionais variam de acordo com a etiologia. (HALLMAN-COOPER JL, GOSSMAN W, 2019).

Algumas comorbidades, como dificuldades de aprendizagem e dificuldades emocionais, podem não ser prontamente diagnosticadas na primeira infância. Os profissionais de saúde precisam estar cientes de que uma mudança nos potenciais das comorbidades clínicas e de desenvolvimento se torne importante à medida que a criança cresce e se desenvolve. O sub-reconhecimento é um problema em áreas específicas, incluindo identificação de dificuldades comportamentais, cognitivas e de aprendizado, comprometimento sensorial, incluindo audição e visão, dificuldades de comunicação e mais problemas médicos, como vômitos e refluxo, constipação e epilepsia. (NATIONAL GUIDELINE ALLIANCE UK, 2017).

Esta injúria neurológica afeta a área motora da camada externa do cérebro (córtex cerebral), a parte do cérebro que dirige o movimento muscular. Em alguns casos, o córtex motor cerebral não se desenvolveu normalmente durante o crescimento fetal, como resultado de uma anormalidade no período pré-natal. Em outros, o dano é resultado de uma lesão no cérebro, durante ou após o nascimento. Em todos os casos, o dano não é reparável e as deficiências resultantes são permanentes (NIH, 2019).

Tradicionalmente a PC, é descrita com base no tipo de dano (espasticidade, discinesia e ataxia) e sua localização ou topografia (Paraplegia: comprometimento dos membros inferiores; Triplegia: comprometimento de três membros; Quadriplégica: comprometimento de quatro membros; Hemiplegia: afetados dois membros do mesmo lado; Monoplegia: um membro comprometido) Até recentemente, não havia métodos padronizados para classificar a paralisia cerebral em relação aos subtipos e gravidade das deficiências motoras. (PFEIFER LI; SILVA DB, 2009).

5.2 Classificação da PC de acordo com o tônus

Espástica: a forma mais comum de hipertonia é a espasticidade, que se caracteriza por reflexos tendinosos hiperativos e aumento na resistência de músculos submetidos a estiramento rápido. Uma força lentamente aplicada sobre um músculo, em um paciente com espasticidade, pode desencadear pouca resistência. Entretanto, quando a velocidade do estriamento é progressivamente aumentada, a resistência

muscular também se intensifica na mesma proporção. Desta maneira, a espasticidade é primariamente um fenômeno físico. Em alguns pacientes, no entanto, a espasticidade também é um componente tônico, não-físico, em que o reflexo de contração persiste mesmo após o músculo não ser mais alongado. (LIMA; FONSECA,2004).

O grupo espástico, pode ser classificado de acordo com a distribuição topográfica do envolvimento motor, dentre estes encontra-se a diplegia quando as extremidades inferiores são afetadas principalmente, embora as extremidades superiores não sejam completamente poupadas, a hemiplegia caracterizada pelo envolvimento de um lado do corpo, com o braço tipicamente mais afetado que a perna devido à maior representação cortical (homúnculo motor) da mão e do braço em comparação com uma área menor da perna, a monoplegia envolvendo um único membro e por último a quadriplégica quando há comprometimento dos quatro membros. Alguns autores referem-se ainda ao termo Hemiplegia dupla quando há a quadriplégica envolvendo mais os braços do que as pernas com assimetria lateral, ou ainda a triplegia sendo esta rara e geralmente traduzindo-se em hemiplegia dupla mais suave e muito assimétrica (poupando uma perna) ou diplegia assimétrica mais leve (poupando um braço) (JAN, MOHAMMED M S,2006).

Discinética – Atetose ou Distonia: Os modelos explicativos anteriores indicaram que os gânglios da base (GB) eram a estruturas-chave na fisiopatologia da distonia, por não existir projeções dos núcleos da base para a medula, e suas atividades moduladoras estarem exercidas sobre o córtex, via tálamo. Os GB são massas nucleares subcorticais derivadas principalmente do telencéfalo que se acham principalmente relacionados ao controle e aprendizado motor. Eles são reconhecidos como o "sistema motor extrapiramidal", cuja, lesões nesta área, ao contrário de lesões no sistema piramidal, não paralisam o indivíduo, no entanto, resultam em movimentos involuntários anormais. Porém está ficando claro que muitas outras regiões do cérebro podem contribuir, incluindo córtex cerebral, cerebelo, tálamo, tronco cerebral e medula espinhal. As encefalopatias hipoxico-isquêmica é principal causa de PC discinética. (LIMA; FONSECA,2004; FORTUNATO ET, al. 2019; LAURA CIF, PHILIPPE COUBES,2017).

Esta forma de PC pode se manifestar de formas diferentes: Na atetose pura o tônus varia de normal para baixo, há presença de movimentos involuntários mais

distais, sem grandes prejuízos nas reações de balance (equilíbrio, proteção e retificação). Na coreoatetose ou atetose com coréia o tônus varia de baixo para alto, há presença de movimentos voluntários mais próximos e maior prejuízo nas reações de balance. Na atetose com distonia ocorre mudanças repentinas no tônus que varia de hipertônico para hipotônico, com flutuações extremas, grande assimetria e influência do Reflexo Tônico Cervical Assimétrico (RTCA). Os movimentos involuntários são proximais e normalmente em grandes amplitudes e as relações de balance são ausentes ou inadequadas. Na atetose com espasticidade o tônus flutua entre aumentado e normal, ocorre espasticidade proximal e movimentos involuntários distais. (FORTI-BALLANI & CASTILHO-WEINERT, 2011).

Atáxica: A ataxia, é caracterizada por distúrbios da marcha, instabilidade postural e incoordenação motora (E. Perkins, et al. 2016). É um achado físico, não uma doença, e a etiologia subjacente precisa ser investigada. Ataxia pode ser a principal queixa do paciente ou um componente entre outros sintomas apresentados. (ASHIZAWA, et al. 2016).

A maioria dos distúrbios que levam à ataxia causam degeneração ou atrofia das células na parte do encéfalo chamada cerebelo. Às vezes, a medula espinhal também é afetada. Os termos degeneração cerebelares e degeneração espinocerebelar são usadas para descrever alterações que ocorreram no sistema nervoso de uma pessoa, mas nenhuma delas constitui um diagnóstico específico. A degeneração cerebelar e espinocerebelar têm muitas causas diferentes. A idade de apresentação da ataxia resultante varia dependendo da causa subjacente da degeneração (NINDS.2016), podendo ter um início insidioso com um curso clínico crônico e lentamente progressivo (por exemplo, ataxias espinocerebelar [SCAs] de origem genética) ou ter um início agudo, especialmente as ataxias resultantes de infarto cerebelar, hemorragia ou infecção, que podem ter uma rápida progressão com efeitos catastróficos. A Ataxia também pode ter um início subagudo, a partir de distúrbios infecciosos ou imunológicos, que podem ter uma janela limitada de oportunidades terapêuticas (ASHIZAWA, et al. 2016).

Forma Mista: a maioria dos pacientes possui mais de um tipo de tônus. É comum se observar que na região axial (tronco), o tônus seja diferente daquele observado na região apendicular (membros). (LIMA; FONSECA,2004).

5.4 Etiologia

A PC tem etiologia complexa e multifatorial. Aproximadamente 5% a 10% dos casos podem ser atribuídos à hipóxia perinatal, mas a grande maioria dos casos é causada pela interação de vários fatores de risco e eventos pré-natais, perinatais e neonatais. Os fatores de risco mais fortes incluem prematuridade, baixo peso ao nascer, nascimento múltiplos, infecções durante a gravidez, incompatibilidade do tipo sanguíneo entre a mãe e o filho, mães com anormalidades da tiroide, deficiência intelectual, excesso de proteína na urina, apresentação caudal, baixo índice de apagar, icterícia e convulsões. O entendimento atual dos contribuintes para o risco de paralisia cerebral ainda é incompleto. Múltiplas causas podem interagir por meio de vias fisiopatológicas excito tóxicas, oxidativas ou outras convergentes. (LAWSON RD1, BADAWI N, 2003) (NIH, 2019).

Com o aperfeiçoamento das técnicas de ultrassonografia, o advento da tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), e com os avanços na assistência pré-natal, as malformações cerebrais, infecções maternas congênicas e amnióticas, passaram a se destacar entre as principais causas de PC. (CAR FUNAYAMA, 2000).

É essencial distinguir entre fatores de risco, associações e etiologia conhecida da PC. Em alguns casos, verificou-se que não só um único evento, mas uma série de eventos, são responsáveis pelo dano nos neurônios motores, resultando nesta condição. (RANA MAHENDRA, et al ,2017).

5.5 Problemas associados

Geralmente as crianças com PC têm pelo menos uma deficiência adicional decorrente de lesão no sistema nervoso central. Entre esses distúrbios, destacam-se as anomalias cognitivas, visuais, auditivas, linguísticas, sensitivas corticais, de atenção, vigília e comportamento, epilepsia, disfunções hormonais, problemas ortopédicos, gastrointestinais e retardo do crescimento. (ARAÚJO A, et al, 2012). NIH

(2019), reforça estes achados destacando como deficiências associadas, a deficiência intelectual em aproximadamente 30 a 50% dos indivíduos com PC, transtornos convulsivos, atraso no crescimento e desenvolvimento, deformidades da coluna vertebral e osteoartrite, visão prejudicada, perda auditiva, distúrbios de fala e linguagem, sialorreia, infecções e doenças de longa duração, contraturas, desnutrição, problemas dentários e inatividade.

As Complicações respiratórias são as causas mais frequentes de morte em crianças com PC. Entre elas incluem-se: aspiração pulmonar, devido ao refluxo gastroesofágico; infecção respiratória de repetição e doença pulmonar crônica, as quais podem ser agravadas pela dificuldade em tossir, com eliminação precária das secreções. O refluxo gastroesofágico é comum e pode causar complicações respiratórias, especialmente naqueles com comprometimento neurológico grave. Alterações da motilidade esofágica, diminuição do tônus da cárdia e deformidades da coluna vertebral podem contribuir para o seu aparecimento (MARANHÃO.TSA, 2005).

A síndrome convulsiva é ocorrência frequente em pacientes com paralisia cerebral, o uso de drogas anticonvulsivantes deve ser monitorizado regularmente quanto a efeitos colaterais hepato e mielotóxicos dentro da PC. (BRASIL, 2014).

5.6 Diagnóstico relacionado aos principais sinais

A classificação da PC é realizada mediante análise da qualidade do tônus muscular, padrão de expressão motora, região de comprometimento cerebral e gravidade. O tipo de alteração do movimento observado está relacionado com a localização da lesão no cérebro e a gravidade das alterações depende da extensão da lesão. O diagnóstico de PC usualmente envolve retardo ou atraso no desenvolvimento motor, persistência de reflexos primitivos, presença de reflexos anormais, e o fracasso do desenvolvimento dos reflexos protetores, tal como a resposta de paraquedas. (DANTAS, MAS, et al. 2010).

Durante as visitas regulares, o médico monitorará o desenvolvimento da criança, crescimento, tônus muscular, controle motor adequado à idade, audição e visão, postura e coordenação, a fim de descartar outros distúrbios que podem causar sintomas semelhantes. Embora os sintomas possam mudar com o tempo, a PC não

é progressiva. Se uma criança está perdendo continuamente as habilidades motoras, o problema provavelmente é uma condição diferente da PC - como uma doença genética ou muscular, distúrbio do metabolismo ou tumores no sistema nervoso. Os testes de laboratório podem identificar outras condições que podem causar sintomas semelhantes aos associados à PC. (NIH, 2019).

Os médicos devem entender a importância do encaminhamento imediato para a intervenção precoce específica do diagnóstico para otimizar a plasticidade motora e cognitiva da criança, prevenir complicações secundárias e melhorar o bem-estar do cuidador (NOVAK I, MORGAN C, ADDE L, et al, 2017).

5.7 Impacto familiar da PC

Após o nascimento de um filho com paralisia cerebral a família precisa adaptar-se a inúmeras condições estressantes que se modificam em intensidade e frequência ao longo do tempo. Estas adaptações dependem dos recursos disponíveis, das características familiares e das necessidades da criança. A incapacidade, a visibilidade da deficiência, os problemas emocionais, as dificuldades de comportamento e a fragilidade da saúde do filho sobrecarregam os pais. Um dos principais desafios é lidar com os problemas da criança de forma eficaz e conciliar essa tarefa com as exigências da vida cotidiana. (RIBEIRO MFM et, al.2013).

As relações vinculadas ao ato de cuidado implicam diversas adaptações físicas, sociais, cognitivas e emocionais, refletindo um processo difícil e desgastante ao cuidador familiar que, geralmente, acaba por apresentar comprometimentos em sua própria saúde. Ao tomar para si esse papel, o cuidador assume responsabilidades, usualmente vinculadas a valores culturais e questões moralmente impostas pela sociedade. Ou seja, muitas vezes, ele é impelido e se vê obrigado a responder determinadas cobranças sociais vinculadas a um ideal de progenitor completamente abnegado, apresentando desgastes pessoais ainda maiores (SANTOS RM et, al. 2017).

A família faz todo um esforço para se adaptar à situação por meio da alteração na rotina diária e nos projetos de cada membro. Assim, é importante a orientação de profissionais sensibilizados com esse problema e competentes

tecnicamente para a implementação de um projeto terapêutico que atenda às necessidades ampliadas da criança e da família. Nesse processo, a família será a cuidadora por excelência, para um desenvolvimento satisfatório da criança, portanto, receber o diagnóstico de PC, muitas vezes, impacta de tal modo que a família se sente impotente para cuidar do filho (DANTAS, MAS, et, al. 2010).

A PC é uma condição permanente não progressiva, ou seja, uma lesão neurológica estática, porém, muitas de suas consequências não são, impondo a família o saber lidar com as sequelas osteomusculares que mudam ao longo da vida. Ultimamente, vários estudos têm mostrado um progressivo aparecimento de deficiências em pacientes com PC, tais como: deformidades ortopédicas, fraqueza e diminuição de flexibilidade muscular, degeneração articular, osteoporose, fadiga e dor. Além disso, há relatos de limitações progressivas das atividades funcionais, como a marcha. (DOS SANTOS, A. F, 2014), podendo tornar o paciente total dependente de seu cuidador familiar para tarefas simples do cotidiano diário.

Famílias que possuem criança em condição crônica de doença são financeiramente mais vulneráveis, já que os gastos são três vezes maiores do que com as crianças saudáveis. Tal quadro é verificado porque, além dos custos envolvidos com materiais de suporte, transporte e terapêutica, as demandas decorrentes da condição crônica interferem na capacidade dos pais em se manterem no emprego. (BALTOR MRR, DUPAS G, 2013).

5.8 Incidência e Impacto socioeconômico da paralisia cerebral

Apesar da incidência de paralisia cerebral mostrar-se relativamente estável, nos países considerados desenvolvidos, a prevalência estimada está em elevação, com uma média de 3,6 casos em cada 1000 crianças, em três áreas nos Estados Unidos da América. Cabe destacar que a PC se apresenta como uma das condições incapacitantes mais comuns entre crianças com idade escolar, sendo responsável por 67% das deficiências motoras graves na infância. No Brasil, os dados estimam cerca de 30 mil a 40 mil casos novos por ano. (RIBEIRO MFM et, al.2013).

Está mais associada às formas tetraplégicas, diplégicas ou mistas. A epilepsia varia de 25 a 35% dos casos, ocorrendo mais associado com a forma

hemiplégica ou tetraplégica. Distúrbios da linguagem, distúrbios visuais podendo ocorrer perda da assiduidade visual ou dos movimentos oculares (estrabismo), Distúrbios do comportamento que são mais comuns nas crianças com inteligência normal ou limítrofe, que se sentem frustradas pela sua limitação motora, quadro agravado em alguns casos pela super proteção ou rejeição familiar. Distúrbios ortopédicos que mesmo nos pacientes submetidos à reabilitação bem orientada, são comuns retrações fibrotendíneas (50%) cifoesciose (15%), “coxa valga” (5%) e deformidades nos pés. (CIÊNCIA ATUAL, 2015).

A PC é uma condição crônica que exige tratamento de equipe multidisciplinar ao longo da vida. A fisioterapia motora precisa ser precoce e continuada, requerendo serviços especializados que garantam assistência qualificada. A Portaria nº 827/1991, o Decreto nº 3.298/1999 e a Portaria nº 1060/2002 do Ministério da Saúde estabelecem como competência do Sistema Único de Saúde (SUS) viabilizar a integralidade da atenção aos portadores de deficiência, propiciando acesso às ações de saúde específicas da condição, inclusive concessão de órteses e próteses, além das ações voltadas às doenças e agravos comuns à infância. (VIEIRA et, al. 2011).

O Sistema oferece tratamento aos pacientes neurológicos, incluindo os que apresentam paralisia cerebral, conforme consulta à Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais (SIGTAP), da qual consta: “atendimento fisioterapêutico em pacientes com distúrbios neuro-cinético-funcionais com e sem complicações sistêmicas”, além de “atendimento fisioterapêutico nas desordens do sistema neuro motor. Os tratamentos oferecidos pelo SUS aos pacientes com disfunções neurológicas como a PC custam, em média, segundo a tabela SIGTAP, R\$5,51 por atendimento (MORAES et, al, 2019).

A toxina botulínica tipo A (TBA) é uns dos medicamentos para o tratamento de crianças e adolescentes com PC. Os investimentos disponibilizados para o Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional/Alto Custo, no ano de 2002, somaram R\$ 483 milhões, com cerca de 129 mil pacientes atendidos. Os gastos do Ministério da Saúde voltados ao financiamento da aquisição de medicamentos têm aumentado de forma exponencial nos últimos anos, sendo que no período de 2002 a 2006 houve um crescimento de 123,9%. (ILVA GF, et al., 2013).

5.9. Cannabis sativa.

A Cannabis consiste em um arbusto, pertencente à família das Cannabaceae, cujas espécies mais conhecidas são *Cannabis sativa* e *Cannabis indica*, que se distinguem principalmente pelo modo de crescimento, características morfológicas e quantidade de princípios ativos. A *Cannabis sativa*, é uma planta anual e dióica, com altura de um a cinco metros (quando cultivada em circunstâncias favoráveis), cuja espécie masculina difere da feminina por apresentar um porte maior, ramos mais finos e folhas mais longamente lanceoladas. Por outro lado, nas plantas fêmeas encontra-se a maior porcentagem de compostos psicoativos (entre 10 e 20%). (MATOS et al.,2017).

Em latim Cannabis significa cânhamo, que denomina o gênero da família da planta, e sativa que diz respeito ou semeada, e indica a espécie e a natureza do desenvolvimento da planta. (Bernard et al., 2003). A *cannabis sativa* é uma das plantas cultivadas mais antigas do mundo. Embora os primeiros registros escritos sobre o uso humano da cannabis datem do século VI a. c., as evidências existentes sugerem que seu uso na Europa e no Leste da Ásia começou no início do Holoceno. (National Academies of Sciences, Engineering, and medicine; 2017). A cannabis tem sido continuamente documentada na medicina chinesa há cerca de 1800 anos. Na era moderna, seus aquênios (comumente chamados de "sementes" e conhecidos no TCM como *huomaren* 麻仁) são frequentemente usados como um laxante umedecedor e são oficiais na Farmacopeia Chinesa. Todas as partes da planta de cannabis foram registradas em textos médicos chineses históricos, incluindo o achene (semente), inflorescência feminina, folha e raiz, bem como o córtex do caule e a água usada para processar o caule em fibra. No entanto, apenas os aquênios (sementes) são atualmente utilizados na prática clínica (BRAND E ZHAO; 2017).

Nas Américas, o uso de cannabis provavelmente começou na América do Sul. No século XVI, as sementes da planta chegaram ao Brasil; trazido por escravos africanos, especialmente os de Angola, e seu uso era consideravelmente comum entre os negros na área rural do Nordeste. A maioria dos sinônimos de Cannabis no Brasil (maconha, diamba, liamba e outros) têm sua origem na língua angolana. Há relatos do uso da cannabis nos rituais religiosos populares da região, especialmente o 'Catimbó', que inclui cultos de divindades africanas e presume o valor da planta para

prática mágica e tratamento de doenças. No meio rural, há relatos do uso de Cannabis para dor de dente e cólicas menstruais (ZUARDI, 2006).

Na última parte do século XVII, vários médicos e herbalistas recomendaram a raiz da maconha para tratar febre, inflamação, gota, artrite e dores nas articulações, bem como queimaduras na pele e tumores duros. Há também relatos de que a raiz da maconha está sendo usada para tratar hemorragias pós-parto, trabalho infantil difícil, doenças sexualmente transmissíveis, e atividade gastrointestinal e infecção (RYZ et al., 2017).

O primeiro composto isolado na forma pura da planta foi o canabinol. Inicialmente, foi assumido erroneamente como o principal composto ativo da planta responsável por seus efeitos psicoativos. O segundo composto encontrado foi o canabidiol (CBD) de Mechoulam e Shvo. No ano seguinte, em 1964, Gaoni e Mechoulam isolaram o principal composto ativo, delta-9-tetra-hidrocanabinol (d-9-THC). (Z ATAKAN, 2012).

5.9.1. Sistema Endocanabinoide

Em 1988, o primeiro receptor canabinóide foi identificado, ou seja, um receptor ao qual o THC se ligava. Receptores são proteínas de membrana que funcionam como sensores das células para receberem ligações de substâncias químicas que podem levar a alterações no funcionamento da própria célula. (Francischetti e Abreu, 2006). A identificação e a clonagem dos dois principais receptores canabinóides (CB₁ e CB₂), juntamente com a descoberta de seus ligantes endógenos no final dos anos 80 e início dos anos 90, resultaram na sugestão da existência de um Sistema Endocanabinoide (ECS). Além disso, desde então tem sido realizado grande esforço destinado a entender os mecanismos e os papéis fisiológicos do sistema endocanabinóide (ECS). Devido à sua expressão e localização no sistema nervoso central (SNC), o receptor CB₁, juntamente com seus ligantes endógenos (endocanabinóides (eCB)) e as enzimas envolvidas em sua síntese e degradação, tem sido implicado em múltiplos eventos fisiopatológicos que variam da memória déficits a distúrbios neurodegenerativos entre outros (KENDAL, 2017).

Os primeiros endocanabinóides descobertos e melhor caracterizados foram a anandamida (araquidonoil etanolamida) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG). Uma característica importante desses endocanabinóides é que seus precursores estão presentes nas membranas lipídicas. Sob demanda (tipicamente por ativação de certos receptores acoplados à proteína G ou por despolarização), os endocanabinóides são liberados em uma ou duas etapas enzimáticas rápidas e liberados no espaço extracelular. Isso contrasta com os neurotransmissores clássicos que são sintetizados com antecedência e armazenados em vesículas sinápticas (LU E MACKIE, 2016).

A *N*-araquidonoil-etanolamina é catalisada a partir de *N*-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE) pela fosfolipase D específica para *N*-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) ou por outras rotas que não envolvem NAPE-PLD [intracelular]. AEA é degradada pela amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) em ácido araquidônico livre e etanolamina, enquanto o 2-AG é hidrolisado principalmente pela monoacilglicerol lipase (MAGL) em ácido araquidônico e glicerol; várias outras enzimas também podem estar envolvidas. Por outro lado, o 2-AG é produzido a partir do diacilglicerol (DAG) pelas lipases DAG (DAGL) α ou β , embora a maior parte da transmissão sináptica mediadora de 2-AG no cérebro adulto seja gerada por DAGL α (ZOU E KUMAR, 2018).

Investigações sobre o mecanismo de ação bioquímico do principal e mais ativo composto farmacológico da *Cannabis sativa*, o canabinóide 9-THC, contribuíram para a descoberta de receptores de canabinóides tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto nos tecidos periféricos, que mediaram as ações dessa substância. A descoberta tornou possível a identificação de um novo sistema de sinalização endógena, denominado sistema endocanabinóide. Além dos receptores canabinóides CB1 e CB2, o sistema inclui seus ligantes endógenos (endocanabinóides) e compostos que participam de sua biossíntese e inativação (NADOLSKA E GOŚ, 2008).

O sistema endocanabinóide (ECS) emergiu como um importante sistema neuromodulador nos últimos vinte e cinco anos. É poderoso e quase onipresente no sistema nervoso. Os receptores canabinóides dispersos por muitas regiões do cérebro são responsáveis pela regulação de vários aspectos da atividade neuronal e são responsáveis pela variedade desconcertante de efeitos comportamentais e

psicológicos causados pelo THC. Dependendo das regiões do sistema nervoso e das doenças envolvidas, estimular ou inibir o sistema endocanabinóide pode ter efeitos benéficos (LU E MACKIE, 2016; BRADLEY E ALGER, 2013). Os receptores CB1 e CB2 pertencem à família dos 'sete receptores trans membranares' e são acoplados às proteínas G, particularmente as da família $G_{i/o}$. Recentemente, foram identificados os domínios do receptor CB1 que interagem com diferentes subtipos de proteína G (MACCARRONE E FINAZZI-AGRÓ, 2003).

AEA, NADA e 2-AGE são funcionalmente mais seletivos para CB₁, a virodamina parece preferir CB₂ e 2-AG é equipotente em ambos os subtipos de receptores. Estimulação funcional do CB₁/CB₂ por gatilhos endocanabinóides, *via* ativação de $G_{i/o}$ proteínas, aqueles eventos de sinalização intracelular que normalmente são acoplados a esses dois receptores acoplados à proteína G (GPCRs), ou seja: (i) inibição da adenilato ciclase induzida por estímulo e subsequente comprometimento da cAMP / proteína cinase.

Efeitos de curto e longo prazo mediados por A; (ii) estimulação da sinalização de proteína quinase ativada por nitrogênio; (iii) no caso de receptores CB₁, inibição de canais Ca^{2+} dependentes de voltagem, tipo P, Q e N, e estimulação de canais K^+ acoplados a proteína G retificadora para dentro e (iv) novamente apenas no caso de CB₁, estimulação da fosfatidilinositol 3-quinase e mobilização intracelular de Ca^{2+} , aparentemente através da ativação do PLC- γ , pelas subunidades $\beta\gamma$ das proteínas $G_{i/o}$ (DE PETROCELLIS et al; 2004).

Devido a sua ampla distribuição no SNC os canabinóides exercem, através de seus receptores, importantes ações sobre o sistema nervoso central, que incluem a regulação da função cognitiva e das emoções em circuitos neuronais do córtex, hipocampo e amígdala. Os receptores CB2 localizam-se em estruturas associadas à modulação do sistema imune e da hematopoiese. O estímulo dessas estruturas pelo tetra-hidrocanabinol (THC) resulta em um fenótipo imunossupressor (FRANCISCHETTI E ABREU, 2006). Os avanços na compreensão da neurobiologia do sistema endocanabinóide, amplia o conhecimento dos ligantes exógenos desse sistema, sendo fonte de otimismo na busca de novos agentes terapêuticos (PEDRAZZI E PEREIRA et al, 2019).

O sistema endocanabinoide forneceu novas perspectivas sobre um esquema neuromodulador que pode proporcionar melhores opções de tratamento para uma grande variedade de distúrbios neurológicos, por participar de diversos processos fisiológicos e, possivelmente, patofisiológicos nos transtornos psiquiátricos. A neuromodulação abrange apenas um aspecto dos mecanismos que determinam as propriedades terapêuticas dos canabinóides (MATOS et al., 2017).

A suplementação com extratos de cannabis prestam THC, CBD, THCA, CBDA, cariofileno e outros seleccione terpenóides combinadas com o gerenciamento nutricional e de estilo de vida, podem tornar a neurologia uma especialidade mais preventiva e terapêutica, em vez de meramente diagnóstica, e proporcionar um melhor tratamento para epilepsia, tumores, doença de Alzheimer, Doença de Parkinson e lesão cerebral traumática, encefalopatia traumática crônica (RUSSO EB, 2018).

5.9.2 Abordagens Terapêuticas Convencionais da PC

A paralisia cerebral não pode ser curada, mas o tratamento geralmente melhora as capacidades da criança. Muitas crianças passam a ter uma vida adulta quase normalmente se suas deficiências forem adequadamente gerenciadas. Em geral, quanto mais cedo o tratamento começa, maiores são as chances de as crianças superarem as deficiências do desenvolvimento ou aprenderem novas maneiras de realizar as tarefas que as desafiam. Não existe terapia padrão que funcione para todos os indivíduos com paralisia cerebral. (NINDS, 2013).

As intervenções comprovadamente eficazes distribuem-se por áreas de funcionalidade de acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) e são um conjunto de técnicas incluindo medicamentos e procedimentos cirúrgicos ou não, além de atividades de intervenção terapêutica. Certamente eficazes são medicamentos como anticonvulsivantes para o tratamento de convulsões, toxina botulínica, benzodiazepínicos e rizotomia dorsal para o tratamento de espasticidade e bifosfonatos para a saúde dos ossos. Ainda, recomenda-se o uso de calhas ortopédicas e a supervisão sistemática para a prevenção de luxação de quadril, o controle de úlceras de pressão e o treinamento aeróbico para a manutenção da

funcionalidade. Porém pode haver piora do quadro devido ao advento de convulsões, às vezes incontrolláveis, assim como a degeneração osteoarticular decorrente de posturas anômalas; por isso as intervenções devem ser dirigidas não a uma promessa de cura, mas ao objetivo de tornar o indivíduo funcional dentro de suas possibilidades. (PEREIRA HV,2018) (NINDS, 2013).

5.9.3 Canabinóides e Perspectivas no Tratamento da paralisia cerebral não progressivas da infância.

O sistema endocanabinóide modula uma ampla gama de processos fisiológicos em mamíferos, sendo sua participação no sistema retrógrado de sinalização um dos mais importantes, sendo considerado um sistema neuro protetor endógeno. Em modelos experimentais de asfixia perinatal, a modulação do sistema endocanabinóide através da administração de canabinóides sintéticos e endocanabinóides demonstrou efeitos neuro protetores in vitro e in vivo, inibindo o influxo intracelular de cálcio, diminuindo a liberação de glutamato e citocinas, diminuindo a resposta inflamatória e hipotermia principal. Além disso, parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento do sistema nervoso central, como aparece no período fetal desde o início. (ALONSO-ALCONADA, DANIEL et al, 2012).

Os canabinóides surgem como compostos neuro protetores eficazes, uma vez que o sistema canabinóide endógeno é um dos mecanismos naturais de controle de danos e induz a cicatrização de diversas lesões. As propriedades antioxidantes e imunomoduladoras dos canabinóides, bem como sua capacidade de reduzir a liberação de glutamato e a expressão indizível de óxido nítrico sintase, tornam esses compostos particularmente atraentes como neuro protetores na encefalopatia hipoxico-isquemica neonatal, uma vez que a excito toxicidade glutamatérgica, a produção de óxido nítrico tóxico, o estresse oxidativo, e a liberação de citocinas são elementos cruciais da lesão cerebral pós-hipóxico-isquêmica em recém-nascidos. Além disso, esses compostos oferecem perspectivas reais e empolgantes

para uso clínico no futuro e esperam que melhores resultados a longo prazo possam ser possíveis para esses pacientes. (LARA-CELADOR, et al,2013).

6. METODOLOGIA

6.1. Desenho Experimental

Considerando-se o objetivo de analisar os efeitos clínicos do uso de fitocanabinóide em pacientes portadores da Doença paralisias cerebral não progressivas da infância ou paralisias cerebral (PC), será realizado um estudo tipo ensaio clínico controlado, randomizado, cego, descritivo-analítico, quantitativo. (RAMALHO et al., 2019).

A opção pela realização deste tipo de estudo foi feita pelo fato de permitir verificar uma hipótese relacionada à exposição a um fator ou recurso terapêutico ao longo do tempo, identificando efeitos e condições clínicas específicas, com o uso técnicas padronizadas de coletas de dados e ferramentas estatísticas (Pochmann et al., 2005; Gil, 2010). Na avaliação de intervenções para a saúde, sejam elas medicamentosas ou não, os ensaios clínicos randomizados são de demasiada importância. (OLIVEIRA MAP, VELARDE LGC, SÁ RAM,2015).

De 8 (oito) a 40 (quarenta) pacientes serão divididos aleatoriamente em dois grupos de forma igual. O grupo A receberá 1 µg de THC / 1 mg de CBD em solução e o grupo B receberá um placebo.

6.2. Cenário de Pesquisa

O estudo será realizado no Campus Jardim Universitário da Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA) e no laboratório de Neurofarmacologia Clínica e no Hospital Municipal Padre Germano Lauck, ambos na cidade de Foz do Iguaçu, Paraná.

6.3. Período de Pesquisa

O estudo durará 12 meses.

6.4. Público-alvo

A população estudada será composta por pacientes diagnosticados com Doença de paralisias cerebral não progressivas da infância. A busca por pacientes será por divulgação do projeto de pesquisa pelo site da universidade, bem como suas redes sociais e meios de divulgação. Uma vez o candidato apresentado, o diagnóstico será confirmado pelo médico pediatra Camilo Antonio de Lima CRM 11179.

6.5. Critérios de inclusão e de exclusão

Para conseguir testar a hipótese e corresponder aos objetivos propostos associados à metodologia desenvolvida, estabeleceram-se os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

- critérios de inclusão são:

- Possuir entre 2 e 18 anos de idade;
- Ser diagnosticado (provável) com PC;

- critérios de exclusão:

- Possuir outras condições do sistema nervoso central que causam déficit (como progressivos tônus, postura e movimentos, hidrocefalia de pressão normal, tumor cerebral);

- Possuir condições sistêmicas que comprovadamente causam demência, como hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, deficiência de niacina, hipercalemia, neuro sífilis e infecção com HIV);

- Possuir condições induzidas por substâncias.

- Possuir déficit que ocorrem exclusivamente durante o curso de injúrias psiquiátricas, como depressão;

6.6. Coleta de Dados

6.6.1. Locais

Os participantes serão convocados pelos diferentes meios de divulgação de informação que tem a UNILA como é o caso do Informativo la Semana Unilera e a seleção e o estudo será realizado no Campus Jardim Universitário da Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA) no laboratório de Neurofarmacologia Clínica, na cidade de Foz do Iguaçu, Paraná.

6.6.2. Tratamento

O médico responsável deste estudo prescreverá o tratamento para a paciente de acordo com a legislação vigente (normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária). A medicação prescrita para cada paciente será o THC (dronabinol, # 17085) e Canabidiol (CBD, # 17088), ambos adquiridos da THC Pharm (Frankfurt, Alemanha), padronizado de 2:1 de THC/CBD, administrada via oral em dose única diariamente em gotas diluídas no veículo azeite de oliva com acidez 0,5%. A posologia será 1 micrograma de THC e 1 miligrama de CBD por quilo de peso. A administração será antes da refeição noturna. O grupo placebo receberá apenas o veículo, também em gotas, durante 60 dias. Após estes 60 dias (2 meses), uma análise dos dados será realizada para identificar se há uma diferença estatística significativa entre os dois grupos (grupo 1 e o grupo controle) que represente uma melhora clínica na condição da doença. Caso seja confirmado tal evento descrito, iniciar-se-á a intervenção com o tratamento de um micrograma de THC e um miligrama de CBD diários também ao grupo controle, seguindo o acompanhamento das avaliações clínicas mensais até o prazo de 12 meses.

6.6.3. Ferramentas de coletas de dados

Para as avaliações clínicas se propõe o uso de 5 escalas como ferramentas, que incluem função motora grossa (GMFM-66 e GMFM-88), Gross Sistema de Classificação de Função Motora (GMFCS); desenvolvimento musculoesquelético (deslocamento do quadril, espasticidade, contratura muscular), função dos membros superiores (Sistema de Classificação de Habilidades Manual), dificuldades de comunicação usando o Perfil de Desenvolvimento de Escalas de Comunicação e Comportamento Simbólico (CSBS-DP), participação usando o Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI), A Escala de Ashworth e Escala de Ashworth Modificada (MAS) em crianças com paralisia cerebral espástica (PC), medem a espasticidade aplicadas manualmente para determinar a resistência do músculo ao alongamento passivo. (BOYD, RN, JORDÂNIA, R., PAREEZER, L. *et al*, 2013) (MUTLU A, LIVANELIOGLU A, GUNEL MK, 2008).

Já para as avaliações bioquímicas serão coletadas a amostra de 10ml sangue por cada paciente e de líquido cefalorraquidiano em cada paciente. Serão dosados BDNF e Lipoxinas A4 no plasma sanguíneo, bem como β A e da hiperfA, fosfo Tau e Tau total no líquido cefalorraquidiano, por meio do método ELISA e posterior determinação em espectrofotômetro. Por último, para as avaliações relacionadas à conectividade cerebral realizar-se-á em cada paciente o EEG e posterior análise quantitativa para determinação da coerência e sincronização de entre as áreas corticais e Inter hemisféricas, bem como evidenciar o comportamento das ondas *Theta*.

6.6.3.1. Determinação do efeito de micro doses de canabinoides sobre a memória e déficits cognitivos de pacientes com DA

As escalas (GMFM-66 e GMFM-88), (GMFCS), (CSBS-DP), (PEDI) Ashworth Modificada (MAS) serão utilizadas para avaliação tônus, postura e movimento dos pacientes em T0 (antes do tratamento), T30, T60 e T90 dias após o tratamento.

6.6.3.2. Determinação do efeito das microdoses de canabinoides nos valores dos marcadores moleculares BDNF no sangue e frações beta-amiloide, fosfo-Tau e Tau total no liquor.

As coletas de sangue e liquor dos pacientes para as dosagens dos marcadores bioquímicos ocorrerão nos tempos T0 e T90.

6.6.3.3. Determinação do efeito de microdoses canabinoides na conectividade cerebral de pacientes com DA

Para análises da conectividade cerebral serão realizados com cada paciente nos tempos T0 e T90.

6.7. Análise dos Dados

Os escores totais das ferramentas de avaliação (GMFM-66 e GMFM-88), (GMFCS), (CSBS-DP), (PEDI), ASHWORTH bem como os níveis de BDNF, LXA4, β A) e da hiperfA, proteína tau total e fosfo-tau serão comparados entre os grupos 1 e grupo controle. Estatísticas descritivas serão utilizadas para caracterizar os dados da população do estudo. A análise paramétrica será realizada após garantir os pressupostos de normalidade com o teste W de Shapiro-Wilk e a homogeneidade de variância com o teste de Levine. Análise de Variância Unidirecional (ANOVA) para medidas repetidas será realizada para detectar interações entre variáveis, corrigidas por Gêiser e Grelhou-se. O teste de Bonferroni será usado para comparações múltiplas *post-hoc*. Friedman ANOVA seguido pelo teste *post-hoc* de Dunn será realizado caso a transformação logarítmica dos dados não atinja a homogeneidade. Todos os testes serão bicaudais com o nível de significância estatística estabelecido em 0,05. As análises serão realizadas usando o GraphPad Prisma 7.0 (GraphPad Software, Inc., La Gola, Califórnia, EUA).

6.8. Aspectos éticos

Antes do início da coleta de dados, o projeto desta pesquisa, por meio do cadastrado na Plataforma Brasil e aprovação pelo Instituto ILACVN da UNILA, foi encaminhado ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Uni oeste) para a aprovação, garantindo a transparência do projeto

de pesquisa. Encontra-se em anexo o documento TCLE (anexos I), GMFM-66 e GMFM-88 (anexos II), GMFCS (anexos III), CSBS-DP (anexos IV), PEDI (anexos V), ASHWORTH (anexos VI). Esse trabalho também respeitará a resolução N° 466 do Conselho Nacional de Saúde (MS), que trata das normas a serem respeitadas quando a pesquisa utiliza seres humanos ou documentos privados, principalmente no que tange ao uso e sigilo de informações, bem como o esclarecimento e consentimento dos envolvidos.

6.8.1. Segurança da dose

O perfil de segurança do CBD já está estabelecido de diversas maneiras (INFLANDO, KERSTIN E FRANJO GROTENHERMEN,2017). A administração aguda de CBD (via oral, inalatória ou endovenosa) ou crônica por via oral em voluntários saudáveis e em diversas outras condições não produziu qualquer efeito adverso significativo. Assim, confirmando estudos prévios em animais, o CBD mostrou-se um composto seguro para a administração em seres humanos numa ampla faixa de dosagem. (CRIPTA JAS ET AL,2010) Há um crescente corpo de evidências sugerindo o potencial terapêutico da cannabis. Isso provavelmente é facilitado, em parte, pelo fato de que certos canabinóides, como o CBD, foram bem estudados e são bem tolerados e seguros em humanos, mesmo em altas doses e cronicamente (SACHS, JANE et al,2015). O THC começa a apresentar efeitos psicoativos e efeitos adversos, semelhantes aos ansiolíticos benzodiazepínicos, como tonturas, baixa concentração, distúrbio locomotor fino e outros com doses de maiores de 30 mg por dia (PAMPLONA, 2014). Enquanto efeitos adversos mais graves associados a crise de abstinência (irritabilidade, alteração de humor e sono, perda de apetite) estão associados ao uso crônico (uso diário por pelo menos 20 dias) em faixas de dose cerca de 5 a 6 vezes maiores (150 - 180 mg) (ASHTON CH, 2001).

Em contrapartida, recentes estudos demonstram efeitos benéficos e protetores do SNC dos canabinoides em doses baixas, na ordem de microgramas (Currais et al., 2016). Recentemente, nosso grupo realizou estudos de caso clínico, em três pacientes, com espasticidade, Parkinson e de onde não só apresentaram melhoras clínicas significativas com micro doses, como também não apresentaram nenhum efeito adverso. Cabe ressaltar, que a dose utilizada em nosso estudo será de

aproximadamente 100 vezes inferior à dose habitual dos estudos aqui apresentados, em que o THC começa a exibir tais efeitos. Esta dose é consideravelmente menor do que as usualmente utilizadas em outros estudos clínicos, que são doses expressas em miligramas por quilo de peso corporal (mg/kg), e que mesmo assim tem demonstrado bom perfil de segurança e potencial terapêutico (van de Kelsen et al. 2015). Somado a tudo isto, o fato de que não há registro na literatura de nenhuma morte ou intoxicação grave induzida por qualquer substância derivada da *Cannabis sp.*

6.8.2. Cuidados com o paciente e observação de efeitos adversos

O paciente será devidamente acompanhado pelos pesquisadores, e o médico responsável, estará sempre de sobreaviso para atender o paciente se em qualquer momento do estudo, este reportar algum efeito adverso. Qualquer atendimento médico-hospitalar referente ao tratamento, que se faça necessário não implicará em nenhuma cobrança ao paciente, sendo custeado por verbas de pesquisa do projeto e pela universidade.

6.8.3. Benefícios e riscos

São esperados benefícios na condição clínica dos pacientes, não apenas nas mnemônicas, mas também nos não-mnemônicos, bem como uma melhora na qualidade de vida dos pacientes com PC e por conseguinte de seus cuidadores. Além disso, busca-se, a dose proposta neste estudo apresenta até o momento ausência de efeitos colaterais e adversos.

Quanto a riscos, além da possibilidade de efeitos como sonolência, ansiedade, distúrbios gastrointestinais, dor de cabeça ou efeitos psicoativos, podem não ocorrer melhoras esperadas na condição clínica do paciente.

No caso de riscos os pacientes serão assistidos pelo médico responsável Doutor Camilo Antonio de Lima (CRM:11179) durante todo período da pesquisa, garantindo assistência médica durante o desenvolvimento deste projeto. Ressaltando que caso verifique-se qualquer prejuízo maior referente aos sintomas da PC, será

iniciada a terapia convencional da doença imediatamente. E ainda, caso verifique-se efeitos adversos exacerbados, o tratamento com o extrato será suspenso, e qualquer intervenção médica hospitalar referente a efeitos promovidos pelo experimento será garantida, não gerando nenhum custo ao paciente, os quais serão custeados pelos membros deste projeto.

Uma vez demonstrado diferença estatística significativa entre o grupo tratado e o grupo placebo, com benefícios à condição clínica estudada, pretendem realizar todos os esforços para obtenção de recursos para garantir a oferta do medicamento, que atualmente ainda é inexistente no nosso país, a todos os participantes do estudo, incluindo o grupo placebo.

6.8.4. Limitações do Estudo

Devido à própria natureza de algumas ferramentas propostas, há como limitações e potenciais de erro, a possibilidade de ênfase em aspectos subjetivos, tanto do pesquisador, do paciente. Por fim, como a procedência do fármaco e sua administração não estarão sob responsabilidade dos pesquisadores aumentam as chances de erro.

7. RESULTADOS ESPERADOS

7.1 Resultados Primários

Espera-se um incremento positivo nos aspectos mnemônicos e não mnemônicos, estabelecidos pelos testes clínicos empregados GMFM-66 e GMFM-88, GMFCS, CSBS-DP, PEDI, ASHWORTH. Além disso, uma possível correlação entre os níveis bioquímicos e os escores de tônus, da postura e do movimento pode ocorrer. Embora os resultados possam não ser decisivos, eles investigarão a hipótese de que o desequilíbrio dos endocanabinóides esteja implicado no acometimento das funções de tônus, da postura e do movimento na PC. Os resultados também poderão mostrar a capacidade do tratamento em influenciar a conectividade cerebral melhorando as manifestações da PC. Além disso, espera-se que nossos resultados investigados, fundamentem o papel hipotético do BDNF e LXA4 na patologia da PC, mostrando que há correlações entre os valores de todos estes marcadores moleculares com as melhoras clínicas evidenciadas.

7.2 Resultados Secundários

Espera-se que os resultados estabeleçam que as micro doses de canabinóides sejam eficazes para restabelecer a função basal do sistema canabinóide endógeno nos cérebros com PC, mitigando, por todos os meios, o processo inflamatório, prevenindo a disseminação da patologia e resgatando a perda de tônus, da postura e do movimento. Forneceremos, possivelmente, o primeiro relatório em humanos para os efeitos do micro doses canabinóides no tratamento da PC. Os resultados testarão as previsões de que as micro doses canabinóides podem mitigar a progressão da PC e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Planejando para o futuro, esperamos ensaios clínicos que incluirão um número maior de indivíduos e que possam substanciar nossas descobertas e propor uma nova abordagem terapêutica para PC.

8. CRONOGRAMA

Fase	1° Y 2° Trimestre 2020	3° Y 4° Trimestre 2020	1° Trimestre 2021	2° Trimestre 2021
Elaboração projeto	X			
Triagem dos pacientes		X		
Ensayo Clínico		X	X	
Relatório		X	X	X
Confecção Manuscrito				X

9. ORÇAMENTOS (em reais)

- Orçamento 1: com a compra dos Kit ELISA.

ITEM	CANTIDADE	VALOR UNITARIO	SUBTOTAL
Kit de coleta de sangue	1	560,00	560,00
Kit de coleta de LCR	1	1000,00	1000,00
Kit elisa de coleta CFS para BA40 (marca: XPRESSBIO)	1	3945,00	3945,00
Kit elisa de coleta CFS para BA42 (marca: XPRESSBIO)	1	3945,00	3945,00
Kit elisa de coleta CFS para fosfo-TAU (marca: XPRESSBIO)	1	3945,00	3945,00
Kit elisa de coleta CFS para TAU-total (marca: MY BIOSOURCE)	1	4250,00	4250,00
Kit elisa de análise BDNF (marca: ABBKINE)	1	4250,00	4250,00
Kit elisa de análise Lipoxin A4 (marca: ABBKINE)	1	3950,00	3950,00
Transporte de amostras (gelo seco)	2	1450,00	2900,00
Escritorio	1	150,00	150,00
TOTAL			28895,00

- Orçamento 2: com a envio das amostras para laboratório em Foz do Iguaçu - PR (obs: não fazem lipoxina A4).

ITEM	CANTIDADE	VALOR UNITARIO	SUBTOTAL
Kit de coleta de sangue	1	560,00	560,00
Kit de coleta de LCR	1	1000,00	1000,00

Kit elisa de coleta CFS para BA40 (marca: XPRESSBIO)	1	3945,00	3945,00
Kit elisa de coleta CFS para BA42 (marca: XPRESSBIO)	1	3945,00	3945,00
Kit elisa de coleta CFS para fosfo-TAU (marca: XPRESSBIO)	1	3945,00	3945,00
Kit elisa de coleta CFS para TAU-total (marca: MY BIOSOURCE)	1	4250,00	4250,00
Kit elisa de análise BDNF (marca: ABBKINE)	1	4250,00	4250,00
Kit elisa de análise Lipoxin A4 (marca: ABBKINE)	1	3950,00	3950,00
Transporte de amostras (gelo seco)	2	1450,00	2900,00
Escritorio	1	150,00	150,00
TOTAL			15873,00

10. ANÁLISE DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo teve uma duração de 12 meses, desenvolvido no Laboratório de Neurofarmacologia UNILA e uma clínica particular, Nosso (n) não chegou ao objetivo esperado devido a pandemia que se deu dentro do tempo que iniciou o estudo, mas contamos com uma criança de sexo masculino de 8 anos, com diagnóstico de PC há 7 anos e deficiência combinada da fosforilação oxidativa, possuindo flutuação dentro da PC como é espasticidade, discinesia, ataxia e dentro deles os seguintes sintomas e sinais: triplegia, discinética – atetose ou distonia, espasticidade muscular, distúrbio de humor, linguagem, comunicação e sono. A qual recebeu canabis 2:1 de THC/CBD, administrada via oral em dose única diariamente em gotas diluídas no veículo azeite de oliva com acidez 0,5%.

A posologia foi 1 micrograma de THC e 1 miligrama de CBD por Kg de peso. para coleta de dados se realizou exames neurológicos, se utilizaram escalas como Biofeed, Physio Code para avaliar estrutura e função do corpo, PEDI para participação, fatores ambientais e finalmente para o nível de atividade corporal com GMFM, GAS e GMPM , além das anotações e observações gerais dentro dos processos de entrevista e consulta com familiares e pacientes. Este trabalho respeito a resolução 466 CNS/MS referente aos princípios éticos em pesquisa com seres

humanos, sendo enviado e aprovado pelo comitê de ética mediante CAAE: 34323120.7.0000.0107. Do anterior se obtiveram os resultados:

Neuro motricidade	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Resultado
Alinhamento	-	-	+	+	++	++	++	
Coordenação	-	-	++	++	++	++	++	
Movimentos desassociados	+	+	+	+	- / +	-	-	
Estabilidade postural	-	-	+	+	+	+	++	
Transferência de peso	-	+	+	++	++	++	+++	
Força e tônus	+	+	+	+	+	++	++	
Social + linguagem e comunicação	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Resultado
Mantem olhar	-	-	-	+/-	+/-	+/-	+	
Fala	-	-	-	-	-	+/-	+/-	
Comunicação	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	
Estresse	+	+	+	+	-	-	-	
Ansiedade	+	+	+	+/-	-	-	-	
Depressão	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	-	

O tratamento auxílio no tônus muscular (espasticidade e distonia) além, do processo de cognição, comunicação, sono e apetite, sendo este último não sendo foco da pesquisa, além de relatar como efeito adverso 1 episódio de diarreia no primeiro dia do início do tratamento. Conclui se o extracto de cannabis auxilia no desequilíbrio do sistema endocanabinoide este por sua vez tem uma correlação com a PC, o estrato de cannabis pode ser um tratamento dentro da PC, porém se precisa de mais estudos que permitam consolidar a dosagem e seus possíveis efeitos colaterais como efeitos em outras áreas não abordadas neste estudo.

REFERÊNCIAS

- ANTONIO W. ZUARDI. História da cannabis como medicamento: uma revisão, v.28, n.2 São Paulo, 2006.
- ASHIZAWA, TETSUO E GUANGBIN XIA. "Ataxia". Continuum (Minneapolis, Minn.) Distúrbios do movimento Vol. 22,4, 2016.
- ALONSO-ALCONADA, DANIEL et al. "Potencial terapéutico del sistema endocannabinoide en la asfixia perinatal" [Terapêutica potencial of The endocannabinoide system in perinatal asphyxia]. Revista de neurologia vl. 53,12, 2011.
- ASHTON CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. The British journal of psychiatry: the journal of mental science, 2001.
- BOYD, RN, JORDÂNIA, R., PAREEZER, L. *et al.* Estudo da criança sobre paralisia cerebral australiana: protocolo de um estudo prospectivo baseado na população do desenvolvimento motor e cerebral de crianças em idade pré-escolar com paralisia cerebral. BMC Neurol 13, 57, 2013.
- BRADLEY E. ALGER. Getting High on the Endocannabinoid System. Cerebrum. 2013.
- BERNARD. G; LUDGLEYDSON F. de Araújo. Maconha: uma perspectiva histórica, farmacológica e antropológica. Publicação do Departamento de História e Geografia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte v.4 - n.7, 2003.
- BALTOR MRR, DUPAS G. Experiências de famílias de crianças com paralisia cerebral em contexto de vulnerabilidade social. Rev. Latino-Am. Enfermagem, 2013.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com paralisia cerebral / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- CARVALHO JTM, RODRIGUES NM, SILVA LVC, OLIVEIRA DA. Qualidade de vida das mães de crianças e adolescentes com paralisia cerebral. Fisioter Mov, 2010.
- CURRAIS, A.; QUEHENBERGER, O.; ARMANDO, A. M., DAUGHERTY, D.; MAHER, P; SCHUBERT,D. Amyloid proteotoxicity initiates an inflammatory response blocked bycannabinoids. npj Aging and Mechanisms of Disease. 2, 16012. 2016.
- CIÊNCIA ATUAL. A encefalopatia crônica. VI 5, Nº 1, 2015.
<<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:YZnXF5rcJPAJ:ins.eer.ibict.br/cafsj/index.php/cafsj/article/download/104/pdf+&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=br>> Acesso em: 05 out.2019.

- CHIU, HSIU-CHING ET AL. "Treinamento de caminhada assistida mecanicamente para crianças com paralisia cerebral." The Cochrane Database of Systematic, 2018.
- CRIPPA JAS, et al. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. Revista Brasileira de Psiquiatria VI 32,2010.
- CAR FUNAYAMA; MA PENNA; MF TURCATO; CAT CALDAS; JS SANTOS & D MORETTO. Paralisia cerebral: diagnostico. Medicina, Ribeirão Preto, 2000.
- DANTAS, MAS, COLLET N, MOURA FM, TORQUATO IMB. Impacto do diagnóstico de paralisia cerebral para a família.2010.
- DOS SANTOS, A. F. Paralisia cerebral: uma revisão da literatura. Montes Claros, v. 16, n.2, 2014.
- EMILIO. A. FRANCISCHETTI; VIRGINIA G. DE ABREU. O sistema endocanabinóide: nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico, São Paulo, v.87, n.4, 2006.
- E. JOSEPH BRAND; ZHONGZHEN ZHAO. Cannabis in Chinese Medicine: Are Some Traditional Indications Referenced in Ancient Literature Related to Cannabinoids? Front. Pharmacol. V.8, 2017.
- EMMA PERKINS, DAUMANTE SUMINAITE AND MANDY JACKSON. Cerebellar ataxias: β -III spectrin's interactions suggest common pathogenic pathways. The Journal of Physiology published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of The Physiological Society, 2016.
- FORTI-BALLANI & CASTILHO-WEINERT. Desenvolvimento motor típico, desenvolvimento motor atípico e correlações na paralisia cerebral, Fisioterapia em Neuropediatria, p 17-22, 2011.
- FORTUNATO; SIERRA; MONTAÑO; SALAZAR; JEANS. anatomia básica dos gânglios basais. Rev.Medica. Sanitas, 2019.
- FERNÁNDEZ-RUIZ, JAVIER et al. "Canabinóides em distúrbios neurodegenerativos e acidente vascular cerebral / traumatismo craniano: de modelos pré-clínicos a aplicações clínicas". Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. VI. 12,4, 2015.
- GUERZONI VPD et al. Análise das intervenções de terapia ocupacional no desempenho das atividades de vida diária em crianças com paralisia cerebral: uma revisão sistemática da literatura. Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife, 2008.
- GIL, A. C. Métodos e técnicas de pesquisa social. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2010.
- HUI-CHEN LU, KEN MACKIE. An introduction to the endogenous cannabinoid system. Biol. Psychiatry. 2016.
- HALLMAN-COOPER JL, GOSSMAN W. Paralisia Cerebral.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538147/>> Acesso em: 10 out.2019.
- HOCHMAN, B.; NAHAS, F. X.; OLIVEIRA FILHO, R. S.; FERREIRA, L. M. Desenhos de Pesquisa. Acta Cir. Bras., São Paulo, v. 20, supl. 2, p. 2-9, 2005.

- INSTITUTO NACIONAL DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS E DERRAME.
Paralisia Cerebral: Esperança Através da
Pesquisa <[https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-
Education/Hope-Through-Research/Cerebral-Palsy-Hope-Through-
Research](https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Cerebral-Palsy-Hope-Through-Research)>. Acesso em: 15 sep.2019.
- IFFLAND, KERSTIN E FRANJO GROTENHERMEN. "Uma atualização sobre
segurança e efeitos colaterais do canabidiol: uma revisão dos dados clínicos
e estudos relevantes em animais". Pesquisa sobre cannabis e
canabinóides vl. 2,1, 2017.
- JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY & PSYCHIATRY
<[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1073012/pdf/jnnpsyc00037-
0001.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1073012/pdf/jnnpsyc00037-0001.pdf)>. Acesso em: 15 sep.2019.
- JAN, MOHAMMED M S. "Paralisia cerebral: revisão abrangente e atualização."
Annals of Saudi medicine v. 26,2,2006.
- KYEREMATENG, JOANA DA, et al. "Experiências de cuidadores primários de
crianças com paralisia cerebral ao longo da trajetória de diagnósticos em
Gana." Revista Africana de Deficiência vl.8, 2019.
- L. DE PETROCELLIS et al. The endocannabinoid system: a general view and
latest additions. British Journal of Pharmacology.2004.
- LAURA CIF; PHILIPPE COUBES. Historical developments in children's deep
brain stimulation. Jornal Europeu de Neurologia Pediátrica V. 21, ed 1, 2017.
- LIMA; FONSECA. Paralisia Cerebral. Rio de Janeiro: MEDSI,2004. 3 -23p.
- LIUBIANA A. ARAÚJOI; LUCIANA R. SILVAIL; FABIANA A.A. Mendes. Cerebral
palsy, dysphagia, gastroesophageal reflux disease, constipation J Pediatr (Rio
J), 2012.
- LARA-CELADOR, I et al. "Usando o sistema endocanabinóide como estratégia
neuro protetora na lesão cerebral hipoxico-isquêmica perinatal." Pesquisa de
regeneração neural vl. 8,8 ,2013.
- LAWSON RD1, BADAWI N. Etiology of cerebral palsy. Hand Clin, 2003.
- Matos, R. L. A. et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia, Rev.
Virtual Quim., 9 (2), 786-814. Data de publicação na Web: 6 de março de
2017.
- M MACCARRONE; A FINAZZI-AGRÓ. O sistema endocanabinóide, anandamida
e a regulação do apoptose das células de mamíferos. Cell Death &
Differentiation volume, 2003.
- MORAES, D.S.; TEIXEIRA, R.S.; SANTOS, M.S. Perfil da judicialização do
Método Therasuit e seu custo direto no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.
rev bras epidemiol, 2019.
- MÁRCIUS VINÍCIUS M. MARANHÃO, TSA. Revista Brasileira de Anestesiologia.
V. 55, nº 6, 2005.
- MARANHÃO MVM. Anestesia e Paralisia Cerebral. Rev Bras Anestesia, 2005.

- MUTLU A, LIVANELIOGLU A, GUNEL MK. Confiabilidade das escalas de Ashworth e Ashworth modificada em crianças com paralisia cerebral espástica. *Distúrbio Músculo-esquelético da BMC*, 2008.
- NIH. Paralisia Cerebral: Esperança Através da Pesquisa”, <<https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Cerebral-Palsy-Hope-Through-Research> >2013.
- NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press, 2017.
- NADOLSKA K ; GOŚ R. O papel do sistema endocanabinóide nos processos fisiológicos e patológicos oculares. *Search worldwide, life-sciences literature*. 2008.
- NATASHA R. RYZ; DAVID J. REMILLARD; ETHAN B. RUSSO. Cannabis Roots: A Traditional Therapy with Future Potential for Treating Inflammation and Pain. *Cannabis and Cannabinoid Research V. 2.1*, 2017.
- NATIONAL GUIDELINE ALLIANCE (UK). Cerebral palsy in under 25s: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533230/>> Acesso em: 15 sep.2017.
- NINDS. Ataxias e a degeneração cerebelosa ou espinocerebelar, <<https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Ataxias-and-Cerebellar-or-Spinocerebellar-Degeneration-Information-Page>> Acesso em: 05 sep.2017.
- NOVAK I, MORGAN C, ADDE L, et al. Diagnóstico precoce e preciso e intervenção precoce na paralisia cerebral: avanços no diagnóstico e tratamento. *JAMA Pediatr*, 2017.
- PEREIRA LMF; CARIBÉ D; GUIMARÃES P; MATSUDA D. Acessibilidade e crianças com paralisia cerebral. *Fisioter. Mov*, v. 24, n. 2, 2011.
- PAMPLONA, FABRICIO A., AND ANA CAROLINA COAN. 2017. “Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-Analysis.” *bioRxiv*: 212662. <<https://www.biorxiv.org/content/early/2017/11/01/212662>> Acesso em: 02 sep.2017.
- PEREIRA HV. Paralisia cerebral. *Resid Pediatr*.v.8,2018. <<https://residenciapediatrica.com.br/detalhes/342/paralisia%20cerebral>> Acesso em: 15 sep.2017.
- PFEIFER LI; SILVA DB; FUNAYAMA CA; SANTOS JL. Classification of cerebral palsy: association between gender, age, motor type, topography, and Gross Motor Function. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009.
- RAMALHO et al. Protocolo de Controle de tronco em Ambiente Aquático para Crianças com Paralisia Cerebral: Ensaio Clínico Randomizado, VI. 23, 2019
- RANA MAHENDRA, UPADHYAY JYOTI, RANA AMITA, DURGAPAL SUMIT, JANTWAL ARVIND. Uma revisão sistemática sobre etiologia, epidemiologia e tratamento da paralisia cerebral.V.7, ed. 4, 2017.

- RUSSO, ETHAN B. "Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology".
Fronteiras na neurociência integrativa V.12, 2018.
- ROTTA NT. Paralisia cerebral, novas perspectivas terapêuticas. Jornal de
Pediatria. V.78, 2002.
- RIBEIRO MFM; CELENO .C; VANDENBERGHE. Estresse parental em famílias
de crianças com paralisia cerebral: revisão integrativa, Ciência & Saúde
Coletiva, V. 18, n.6, 2013
- SANTOS RM, et al. Crianças e adolescentes com paralisia cerebral na
perspectiva de cuidadores familiares, Rev. CEFAC. V. 19, n.6, 2017.
- SILVA GF, et al. Avaliação de um programa de aplicação de toxina botulínica tipo
A em crianças do Vale do Jequitinhonha com paralisia cerebral. Ciência &
Saúde Coletiva, 2013.
- SACHS, JANE et al. "Segurança e toxicologia de
canabinóides." *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for
Experimental NeuroTherapeutics* vol. 12,4, 2015.
- TECKLIN, JAN STEPHEN. Fisioterapia Pediátrica 3 ed. Porto Alegre: 2002. 100p.
- VIEIRA. A; WANICK. S; DE OLIVEIRA; KOVACS.M. Acessibilidade
organizacional de crianças com paralisia cerebral à reabilitação motora na
cidade do Recife, Rev. Bras. Saude Mater. Infant. v.11, n.4 Recife, 2011.
- Z. ATAKAN. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects
on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol* v.2, 2012 .
- ZOU S; KUMAR U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System:
Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal
of Molecular Sciences — Open Access Journal* v.19, 2018.

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Título do Projeto: Efeitos clínicos e terapêuticos de micro doses de canabinoides para tratamento da paralisia cerebral não progressiva da infância: um estudo clínico, duplo-cego, randomizado, prospectivo e controlado por placebo.

Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – “CAAE” N° 34323120.7.0000.0107.

Pesquisador responsável e colaboradores com telefones de contato:

Nome do pesquisador	Telefone
Juan Carlos Ortiz Moreno	(45) 999499676
Francisney Pinto do Nascimento	(45) 999333479
Camilo Antonio de Lima	(45) 999752170
Marcia Cristina Dias Borges	(45) 999928884

Endereço de contato (Institucional): Laboratório de Neurofarmacologia Clínica – UNILA, Avenida Tarquínio Joslin dos Santos, 1000, Jd Universitário I, Foz do Iguaçu – PR. extensao.descomplicandoador@unila.edu.br (45) 3529-9326.

Convidamos você e/ou seu filho,

_____, a participar de nossa pesquisa que tem o objetivo de analisar os efeitos terapêuticos de um remédio que tem potencial em causar melhorias na condição dessa doença. Esperamos, com este estudo, ajudar a definir uma possibilidade de tratamento e verificar o potencial

terapêutico de uma medicação, uma vez que, até o momento não temos um tratamento eficaz para a Doença de Paralisias cerebral não progressiva da infância.

A pesquisa é simples, seu filho (a) precisa apenas tomar a medicação corretamente e comparecer nas datas comunicadas para as avaliações médicas. O tratamento que você irá fazer será apenas tomar a medicação fornecida, via oral, uma vez ao dia, logo antes da última refeição, antes de ir se deitar. A pesquisa terá duração de 12 meses. Serão realizadas avaliações clínicas mensais. Além das avaliações clínicas, no total dos 2 meses serão realizadas 2 coletas de sangue e 2 de liquor para avaliações laboratoriais, bem como serão realizados 2 exames de eletroencefalografia (EEG), esses realizados no começo e no fim da pesquisa, ou seja: na primeira avaliação será realizado 1 coleta de sangue, 1 de liquor e um exame EEG. Após 4 meses da primeira coleta, os exames serão repetidos.

O exame EEG, é um exame que utiliza de sensores com capacidade de captar as ondas elétricas de seu cérebro. É um exame indolor que necessita apenas da colocação dos sensores sobre a sua cabeça em pontos específicos, nada mais, não apresentando risco algum a tua saúde ou integridade. Com isso pretendemos avaliar as conexões do seu cérebro.

Para a coleta do liquor será realizado uma punção em região inferior de suas costas, na parte baixa da coluna. Antes do procedimento, não é exigido nenhum preparo especial, a não ser que haja algum problema de coagulação ou o uso de algum medicamento que interfira com a técnica, como é o caso dos anticoagulantes. Você será colocado na posição correta que pode ser ou deitado de lado com os joelhos e a cabeça junto ao peito, ou sentado com a cabeça e a coluna dobradas para frente e com os braços cruzados. Em seguida, o médico aplica uma solução para higienizar a região, podendo injetar neste local um medicamento anestésico, para não sentir a picada da agulha. Depois é inserida lentamente entre as vértebras uma fina agulha, por onde será coletado o liquor, sendo recolhido num tubo de ensaio esterilizado. Por fim, a agulha é retirada e é aplicado um curativo no local da picada. Este procedimento dura geralmente alguns minutos, é seguro, com chances muito reduzidas de apresentar complicações ou riscos. O efeito adverso mais comum que pode ocorrer após uma punção lombar é dor de cabeça temporária devido à diminuição do liquor nos tecidos adjacentes, podendo ocorrer também enjoos e vômitos que podem ser evitados se a pessoa ficar algum tempo deitada depois do

exame. Também pode ocorrer dor e desconforto na região lombar que podem ser aliviados com analgésicos receitados pelo médico no momento do procedimento e, embora seja raro, pode ocorrer também infecção ou hemorragia.

Já para a coleta do sangue, será realizado uma punção em acesso venoso periférico, ou seja, em veia superficial ante cubital no braço de preferência. O profissional identifica e localiza a veia, realiza a higienização da região e insere uma agulha para coletar o sangue e armazená-lo em tubo específico. Após, procedimento realiza-se um curativo. O procedimento é seguro e simples, o mesmo realizado em instituições de saúde nas rotinas de coleta de sangue.

Cabe ressaltar que todas as coletas serão realizadas em local adequado e por profissionais capacitados.

Todas as avaliações e coletas serão realizadas no Campus Jardim Universitário da UNILA, em Foz do Iguaçu, Paraná, onde o Laboratório de Neurofarmacologia Clínica encontra-se alocado. Já o exame EEG será realizado em local informado nos tempos específicos, ainda a definir.

Durante a execução do projeto, embora a dose que seu filho(a) receberá seja bastante menor do que as doses com “efeitos adversos”, filho(a) pode apresentar efeitos adversos como sonolência, ansiedade, distúrbios gastrointestinais, dor de cabeça ou efeitos psicoativos. Em caso de constrangimento ou desconforto, pode ser solicitado a qualquer instante o desligamento da pesquisa. Entretanto, o que esperamos são melhoras clínicas significativas, tanto na condição de sua enfermidade, como no seu humor, sono e disposição para suas atividades diárias.

Se ocorrer algum transtorno, decorrente de sua participação (e/ou de seu filho) em qualquer etapa desta pesquisa, nós pesquisadores, providenciaremos acompanhamento e a assistência imediata, integral e gratuita. Havendo a ocorrência de danos, previstos ou não, mas decorrentes de sua participação nesta pesquisa, caberá a você, na forma da Lei, o direito de solicitar a respectiva indenização.

Você também não pagará e nem receberá nenhum valor financeiro pela participação neste estudo.

Também seu filho poderá a qualquer momento desistir de participar da pesquisa sem qualquer prejuízo. Para que isso ocorra, basta informar, por qualquer

modo que lhe seja possível, que deseja deixar de participar da pesquisa e qualquer informação que tenha prestado será retirada do conjunto dos dados que serão utilizados na avaliação dos resultados e não haverá nenhum ônus aos participantes que se desligarem da pesquisa.

Nós pesquisadores garantimos a privacidade e o sigilo de sua participação em todas as etapas da pesquisa e de futura publicação dos resultados. O seu nome (*e/ou seu filho*), endereço, voz e imagem nunca serão associados aos resultados desta pesquisa, exceto quando você desejar. Nesse caso, você deverá assinar um segundo termo, específico para essa autorização e que deverá ser apresentado separadamente deste.

As informações que você (*e/ou seu filho*) fornecerem serão utilizadas exclusivamente nesta pesquisa. Caso as informações fornecidas e obtidas com este consentimento sejam consideradas úteis para outros estudos, você será procurado para autorizar novamente o uso.

Este documento que você vai assinar contém 5 páginas. Você deve visitar (rubricar) todas as páginas, exceto a última, onde você assinará com a mesma assinatura registrada no cartório (caso tenha). Este documento está sendo apresentado a você em duas vias, sendo que uma via é sua. Sugerimos que guarde a sua via de modo seguro.

Caso você precise informar algum fato ou decorrente da sua participação na pesquisa e se sentir desconfortável em procurar o pesquisador, você poderá procurar pessoalmente o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIOESTE (CEP), de segunda a sexta-feira, no horário de 08h00 as 15h30min, na Reitoria da UNIOESTE, sala do Comitê de Ética, PRPPG, situado na rua Universitária, 1619 – Bairro Universitário, Cascavel – PR. Caso prefira, você pode entrar em contato via Internet pelo e-mail: cep.prppg@unioeste.br ou pelo telefone do CEP que é (45) 3220-3092.

Declaro estar ciente e suficientemente esclarecido sobre os fatos informados neste documento.

a participar da pesquisa (no caso de responsável por menor ou pessoa considerada legalmente incapaz).

Assinatura do participante ou responsável legal.

Eu, Juan Carlos Ortiz Moreno, declaro que forneci todas as informações do projeto ao participante e/ou responsável.

Foz do Iguaçu, _____ de _____ de 20____.