



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

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM BIOCÊNCIAS**

**BAIXAS DOSES DE EXTRATO DE *Cannabis sativa* NO INCREMENTO MOTOR E  
NA DOR DO PACIENTE COM DOENÇA DE PARKINSON: UMA SÉRIE DE  
CASOS**

**ANA CAROLINA MARTINS GOMES**

Foz do Iguaçu  
2019



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

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM BIOCÊNCIAS**

**BAIXAS DOSES DE EXTRATO DE *Cannabis sativa* NO INCREMENTO MOTOR E  
NA DOR DO PACIENTE COM DOENÇA DE PARKINSON: UMA SÉRIE DE  
CASOS**

**ANA CAROLINA MARTINS GOMES**

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

Orientador: Prof. Dr. Francisney Pinto do Nascimento

Coorientador: Prof. Dr. Elton Gomes da Silva

Foz do Iguaçu

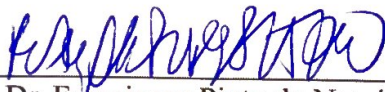
2019

ANA CAROLINA MARTINS GOMES

**BAIXAS DOSES DE EXTRATO DE *Cannabis sativa* NO INCREMENTO MOTOR E  
NA DOR DO PACIENTE COM DOENÇA DE PARKINSON: UMA SÉRIE DE  
CASOS**

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

**BANCA EXAMINADORA**




---

Dr. Francisney Pinto do Nascimento

Orientador

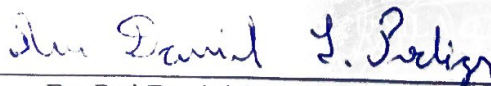
UNILA



---

Dr. Seidel Guerra López

UNILA



---

Dr. Rui Daniel Schroder Prediger

UFSC

Foz do Iguaçu, 02 de agosto de 2019.

Catálogo elaborado pela Divisão de Apoio ao Usuário da Biblioteca Latino-Americana  
Catálogo de Publicação na Fonte. UNILA - BIBLIOTECA LATINO-AMERICANA

G633b

Gomes, Ana Carolina Martins.

Baixas doses de extrato de Cannabis sativa no incremento motor e na dor do paciente com doença de Parkinson: uma série de casos / Ana Carolina Martins Gomes. - Foz do Iguaçu, 2019.

69f.: il.

Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Centro de Ciências da Vida, Mestrado em Biociências.

Orientador: Francisney Pinto do Nascimento.

Coorientador: Elton Gomes da Silva.

1. Doenças Neurodegenerativas. 2. THC. 3. canabinoides. 4. Cannabis sativa. I. Nascimento, Francisney Pinto do. II. Silva, Elton Gomes da. III. Título.

Dedico este trabalho à minha família e amigos. Com vocês, as pausas entre um parágrafo e outro de produção melhora tudo o que tenho produzido na vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Nestes anos de mestrado, de muito estudo, esforço e empenho, gostaria de agradecer às pessoas que me acompanharam e que foram fundamentais para que esta conquista fosse possível. Primeiramente agradeço ao programa de Pós-Graduação em Biociências por todo conhecimento angariado em aulas e convivência com os demais pesquisadores. À CAPES pela bolsa de estudo fornecida durante os dois anos de mestrado. Correndo risco de não mencionar alguém, gostaria de deixar registrado meu profundo agradecimento às pessoas que tornaram a execução desse trabalho possível.

À minha família, em especial aos meus pais Ademir Neri Martins e Clair Isabel Ruver Martins por todo apoio e pela compreensão nos momentos de convívio que diversas vezes tiveram que ser sacrificados para que esse trabalho fosse possível, por terem me incentivado a todo instante e não me deixado desanimar quando as coisas ficaram difíceis.

Ao meu orientador Dr. Francisney Pinto do Nascimento pela confiança em mim depositada. Obrigada por todas as oportunidades que tens me proporcionado, por ter compartilhado comigo sua sabedoria e me ajudado a crescer, ter sido meu guia e responsável direto pela missão que agora se cumpre. Sem sua orientação, apoio, confiança, humildade e amizade, não somente neste trabalho, mas em todo caminho percorrido até aqui, nada disso seria possível. Tudo isso se somou na construção do pensamento que hoje se traduz nessa dissertação e na maturidade para uma vida toda a seguir sendo um exemplo de profissional que sempre me espelharei.

Ao meu co-orientador Dr. Elton Gomes da Silva por também ter depositado em mim a confiança para execução desse trabalho, ter compartilhado comigo seu conhecimento clínico e científico o que possibilitou que eu tivesse capacidade de julgamento clínico para avaliação dos pacientes, e por me auxiliado prontamente sempre que o procurei com sua humildade e compreensão.

À minha querida amiga e mestre Aline Preve da Silva, graças a você este momento se tornou possível, por ter confiado em mim ao me indicar para ingressar nessa jornada do mestrado, e por estar a todo tempo me ajudando, auxiliando, sofrendo comigo nos momentos difíceis e se alegrando a cada conquista minha. Fico eternamente grata e levo você sempre como exemplo de pessoa e profissional.

Também agradeço sinceramente a todos do Laboratório de Neurofarmacologia Clínica, alunos e professores por terem participado ativamente da construção e desenvolvimento desse projeto que hoje tem essa primeira etapa finalizada. Com certeza sem a dedicação, colaboração e amizade de vocês eu não estaria aqui hoje concluindo essa etapa da minha formação. Em especial a minha colega de jornada e amiga Karoline Bach Pauli, que dividiu comigo todos os momentos de conquistas e dificuldades nesse percurso, ao Dr. Fernando Cezar dos Santos por ter me auxiliado desde o desenho desse trabalho, na compreensão e análise de resultados e a Dra. Fabiana Aidar Fermino por ter compartilhado momentos importantes dando seu apoio sempre que necessitei.

Às minhas amigas Yasmin, Maria Lucía, Marília Mello e Luciana Chiyo por terem me apoiado durante todo mestrado. Sem o apoio de vocês com certeza essa conquista teria sido muito mais difícil. Ter amigos como vocês me dando suporte sem dúvidas fez toda diferença para que este momento fosse possível.

Não poderia deixar de agradecer a Associação Medianeirense de Portadores de Parkinson que nos possibilitou o contato com os pacientes e esteve a todo tempo pronta para nos apoiar em tudo que foi necessário durante esse trabalho. Aos meus queridos pacientes e seus cuidadores por terem depositado sua confiança em mim e nesse trabalho e prontamente terem se voluntariado a participar desse estudo.

À Clínica de Fisioterapia Márcia Borges e à fisioterapeuta Márcia Cristina Borges, por compartilhar comigo seu conhecimento e técnicas de segurança para com os pacientes, bem como disponibilizar seu espaço, tempo e equipamentos para a realização desse trabalho.

Ao Dr. Seidel Guerra López, por me auxiliar desde o início desse trabalho, ter dividido seu conhecimento comigo, auxiliado no desenho desse estudo e ter disponibilizado seu tempo para execução e análise dos resultados da pesquisa.

À Msc. Maria de Los Angeles Pedroso Rodriguez pelo tempo dedicado e equipamentos disponibilizados para execução desse trabalho.

Ao Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná, em especial aos professores Fabiano Soares e Beatriz Maia, por terem colaborado com o doseamento do extrato utilizado.

**“Que todos os nossos esforços estejam  
focados no desafio à impossibilidade.  
Todas as grandes conquistas humanas  
vieram daquilo que parecia impossível”.**  
**Charles Chaplin**



GOMES, Ana Carolina Martins. SILVA, Elton Gomes. NASCIMENTO, Francisney Pinto. **Baixas doses de extrato de *Cannabis sativa* no incremento motor e na dor do paciente com doença de Parkinson:** uma série de casos. 2019. Número de páginas: 69. Dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Biociências – Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2019.

## RESUMO

Estudos sugerem que o uso de canabinoides pode ser um alvo útil para melhorar os sintomas motores refratários ao tratamento convencional na Doença de Parkinson, bem como dos níveis de dor. Atualmente, as terapias disponíveis baseiam-se na reposição dopaminérgica e promovem diversos efeitos adversos que prejudicam a qualidade de vida dos pacientes. Neste contexto, este estudo consistiu em uma série de casos e avaliou o efeito terapêutico de duas doses baixas de extrato de canabinoides sob a sintomatologia motora, funcional e dor em pacientes portadores de Doença de Parkinson idiopática. Para isso, foram administrados duas doses diferentes de canabinoides à quatro pacientes previamente diagnosticados, em tratamento estável com levodopa, com estadiamento Hohen e Yahr entre 3 e 4. Dois pacientes receberam uma dose diária de extrato contendo 250µg de tetrahydrocannabinol e 28µg de canabidiol durante 60 dias administrado na forma de óleo por via oral, e os outros dois pacientes receberam uma dose diária de extrato contendo 1000µg de tetrahydrocannabinol e 112µg de canabidiol durante 60 dias, administrado na forma de óleo por via oral. Foi realizada uma avaliação basal e após 15, 30 e 60 dias de intervenção. As avaliações incluíram análise da capacidade motora e dor com o uso da ferramenta BioFeed<sup>®</sup>, a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson e o questionário de dor McGill. O conjunto de dados obtidos indicou, de modo geral, potencial dos canabinoides em promover incremento da capacidade motora e funcional do paciente com Doença de Parkinson, demonstrados em conjunto pelas duas ferramentas motoras utilizadas, bem como relatos dos pacientes. Foi demonstrado melhora dos escores da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson para os pacientes nos quais o sintoma de rigidez eram mais proeminentes, bem como obteve-se melhora na execução de movimentos avaliados pelo BioFeed<sup>®</sup>, sem apresentar qualquer efeito psicoativo. Entretanto, a faixa de dose utilizada não promoveu melhora dos níveis de dor em nenhum caso. Considerando que os tratamentos atuais não possuem eficácia a longo prazo, os resultados obtidos nestes casos são promissores para as duas doses testadas, em especial a menor dose, e devem ser explorados em novos estudos para comprovar eficácia e explorar maiores faixas de doses.

**Palavras chave:** Doenças Neurodegenerativas; THC; canabinoides; *Cannabis sativa*.

GOMES, Ana Carolina Martins. SILVA, Elton Gomes. NASCIMENTO, Francisney Pinto. **Bajas dosis de extracto de Cannabis sativa en el incremento motor y en el dolor del paciente con enfermedad de Parkinson: una serie de casos.** 2019. Número de páginas: 69. Disertación de maestría del Programa de Postgrado en Biociencias - Universidad Federal de la Integración Latinoamericana, Foz do Iguaçu, 2019.

## RESUMEN

Diversos estudios sugieren que el uso de canabinoides puede ser útil para mejorar los síntomas motores refractarios al tratamiento convencional en la enfermedad de Parkinson, así como en los niveles de dolor. Actualmente, las terapias disponibles se basan en la reposición dopaminérgica y promueven diversos efectos adversos que perjudican la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, este estudio consistió en una serie de casos y evaluó el efecto terapéutico de dos dosis bajas de extracto de canabinoides sobre la sintomatología motora, funcional y el dolor en pacientes portadores de enfermedad de Parkinson idiopática. Para ello, se administraron dos dosis diferentes de canabinoides a cuatro pacientes previamente diagnosticados, en tratamiento estable con levodopa, con estadificación Hohen y Yahr entre 3 y 4. Dos pacientes recibieron una dosis diaria de extracto que contenía 250 µg de tetrahidrocannabinol y 28 µg de cannabidiol durante 60 días, administrado como un aceite oral, y los otros dos pacientes recibieron una dosis diaria de extracto que contenía 1000 µg de tetrahidrocannabinol y 112µg de cannabidiol durante 60 días, administrado como un aceite oral. Se realizó una evaluación basal y 15, 30 y 60 días después de la intervención. Las evaluaciones incluyeron análisis de la capacidad motora y dolor con el uso del BioFeed®, la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson y el cuestionario de dolor McGill. El conjunto de datos obtenidos indicó, en general, potencial de los canabinoides en promover un incremento de la capacidad motora y funcional del paciente con Enfermedad de Parkinson, demostrados en conjunto por las dos herramientas motoras utilizadas, así como por relatos de los pacientes. Se demostró una mejora de los scores de la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson para los pacientes en los que el síntoma de rigidez era más prominente, así como se obtuvo una mejora en la ejecución de movimientos evaluados por BioFeed®, sin presentar ningún efecto psicoactivo. Sin embargo, el rango de dosis utilizado no promovió mejora de los niveles de dolor en ningún caso. Considerando que los tratamientos actuales no tienen eficacia a largo plazo, los resultados obtenidos en estos casos son prometedores y deben ser explorados en nuevos estudios para comprobar eficacia y explorar mayores rangos de dosis.

**Palabras clave:** Trastornos del Parkinsonianos; Enfermedades Neurodegenerativas; THC; canabinoides; Cannabis sativa.

GOMES, Ana Carolina Martins. SILVA, Elton Gomes. NASCIMENTO, Francisney Pinto. **Low doses of Cannabis sativa extract in the motor increment and in the pain of the patient with Parkinson's disease: a series of cases.** 2019. Number of pages 69. Master's thesis of the Graduate Program in Biosciences - Federal University of Latin American Integration, Foz do Iguaçu, 2019.

### ABSTRACT

Several studies has been shown that the use of cannabinoids may be a useful tool for improving motor symptoms refractory to conventional treatment in Parkinson's patients. Also, cannabinoids can reduce the pain, a non-motor symptom very common in these patients. Currently available therapies are based on dopaminergic replacement and promote various adverse effects that reduce patients' quality of life. In this context, this study is a series of cases that evaluated the therapeutic effect of two low doses of cannabinoid extract on motor, functional and pain symptoms in patients with idiopathic Parkinson's Disease. Two different doses of cannabinoids were administered to four patients previously diagnosed and in stable treatment with levodopa, with Hohen and Yahr stage between 3 and 4. Two patients received a daily dose of 250 µg of tetrahydrocannabinol and 28 µg of cannabidiol for 60 days, administered as an oil orally. Other two patients received a daily dose of extract containing 1000µg of tetrahydrocannabinol and 112µg of cannabidiol for 60 days, administered as an oil orally. A baseline evaluation was performed and after 15, 30 and 60 days of intervention. Assessments included motor ability and pain analysis using BioFeed®, the Unified Parkinson's Disease Assessment Scale, and the McGill Pain Questionnaire. The results showed that cannabinoids generally promoted an improvement on motor and functional capacity of the Parkinson's disease patient, taking account both motor tools used. The patients' reports agreed with the motor evaluation tools results. Improvement of symptoms were higher in patients that had presented high level of stiffness. Both doses did not cause any psychoactive effect in any patient. However, the dose range used did not improve pain levels in any case. Considering that current treatments do not have long-term efficacy, the results obtained in this study have potential to be a new treatment, but new studies are necessary to extend and to improve the treatment approach.

**Key-words:** Parkinsonian Disorders; Neurodegenerative Diseases; THC; cannabinoids; Cannabis sativa

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Sintomas da Doença de Parkinson. Adaptado de Bumrungrad International Hospital . . . . .	9
Figura 2. Corte Coronal dos Núcleos da Base. Adaptado de NIEUWENHUYS, VOOGD & VAN HUIJZEN, 2007. . . . .	10
Figura 3. Efeitos da DP nas Conexões dos Núcleos da Base. Adaptado de JAKOBS et al, 2019. . . . .	12
Figura 4. Sistema Endocanabinoide. Adaptado de GUZMAN, 2003 . . . . .	21
Figura 5. Evolução da Capacidade Motora do Paciente do Caso 1 em Tratamento com 250µg de THC e 28µg de CBD. . . . .	36
Figura 6. Evolução do Escore da UPDRS do Paciente do Caso 1 em Tratamento com 250µg de THC e 28µg de CBD. . . . .	37
Figura 7. Evolução do Escore do Questionário McGill do Paciente do Caso 1 em Tratamento com 250µg de THC e 28µg de CBD. . . . .	37
Figura 8. Evolução da Capacidade Motora do Paciente do Caso 2 em Tratamento com 250µg de THC e 28µg de CBD. . . . .	39
Figura 9. Evolução do Escore da UPDRS do Paciente do Caso 2 em Tratamento com 250µg de THC e 28µg de CBD. . . . .	40
Figura 10. Evolução da Capacidade Motora do Paciente do Caso 3 em Tratamento com 1000µg de THC e 112µg de CBD. . . . .	42
Figura 11. Evolução do Escore da UPDRS do Paciente do Caso 3 em Tratamento com 1000µg de THC e 112µg de CBD. . . . .	43
Figura 12. Evolução do Escore do Questionário McGill do Paciente do Caso 3 em Tratamento com 1000µg de THC e 112µg de CBD. . . . .	43
Figura 13. Evolução da Capacidade Motora do Paciente do Caso 4 em Tratamento com 1000µg de THC e 112µg de CBD. . . . .	45
Figura 14. Evolução do Escore da UPDRS do Paciente do Caso 4 em Tratamento com 1000µg de THC e 112µg de CBD. . . . .	46

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

2-AG	2-Aracdonoilglicerol
AEA	Anandamida
AMP <sub>c</sub>	Adenosina Monofosfato Cíclico
AMPP	Associação Medianeirense de Portadores de Parkinson
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CB <sub>1</sub>	Receptor Canabinoide Tipo 1
CB <sub>2</sub>	Receptor Canabinoide Tipo 2
CBD	Canabidiol
D <sub>1</sub>	Receptor Dopaminérgico Tipo 1
D <sub>2</sub>	Receptor Dopaminérgico Tipo 2
DP	Doença de Parkinson
EMG	Eletroneuromiografia
EPCR	Receptor Canabinoide Acoplado à Proteína G
EPCS	Extrato Padronizado de <i>Cannabis sativa</i>
G <sub>i</sub>	Proteína G inibitória
GP <sub>e</sub>	Globo Pálido Externo
GP <sub>i</sub>	Globo Pálido Interno
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance
LNC	Laboratório de Neurofarmacologia Clínica
MAO-B	Monoamina Oxidase B
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina
NGF	Fator de Crescimento Neuronal
NMDA	Receptor N-metil D-aspartato
NST	Núcleo Subtalâmico
PDQ-39	Questionário da Doença de Parkinson 39
SNC	Sistema Nervoso Central
SN <sub>r</sub>	Substância Negra Reticulada
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TH	Tirosina Hidroxilase
THC	Δ <sup>9</sup> -Tetrahydrocannabinol
UFPR	Universidade Federal do Paraná

UNILA      Universidade Federal da Integração Latino Americana  
UNIOESTE    Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
UPDRS      Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	8
1.1	Referencial Teórico .....	8
1.1.1	A Doença de Parkinson .....	8
1.1.2	Fisiopatologia.....	10
1.1.3	Dor na Doença de Parkinson .....	13
1.1.4	Abordagens Terapêuticas Atuais .....	15
1.1.5	A Terapia da DP com Levodopa e os Períodos <i>Off</i> .....	17
1.1.6	A <i>Cannabis</i> e o Sistema Endocanabinoide .....	19
1.1.7	Relação Entre o Sistema Endocanabinoide e a Doença de Parkinson.....	22
1.2	Justificativa.....	25
1.3	Hipóteses .....	26
2	OBJETIVOS .....	27
2.1	Objetivo Geral .....	27
2.2	Objetivos Específicos .....	27
3	MATERIAL E MÉTODOS .....	28
3.1	Desenho Experimental .....	28
3.2	Cenário da Pesquisa .....	28
3.3	CrITÉRIOS de Inclusão e de Exclusão.....	28
3.4	Coleta de Dados.....	29
3.4.1	Obtenção e Doseamento do Extrato Padronizado de <i>Cannabis</i> .....	29
3.4.2	Caracterização dos Pacientes.....	30
	Fonte: Autor, 2019.....	30
3.4.3	Procedimentos de Randomização .....	31
3.4.4	Esquema de Tratamento.....	31
3.4.5	Avaliação Clínica .....	31
3.4.5.1	Procedimento para Avaliação Motora no Período <i>Off</i> .....	32
3.4.5.2	Procedimento para Avaliação do Estado Clínico Funcional .....	32
3.4.5.3	Avaliação do Nível de Dor .....	33
3.5	Orçamento Financeiro .....	33
3.6	Análise dos Dados .....	33
4	RESULTADOS .....	35
5	DISCUSSÃO .....	47
6	CONCLUSÃO.....	55
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	56

# 1 INTRODUÇÃO

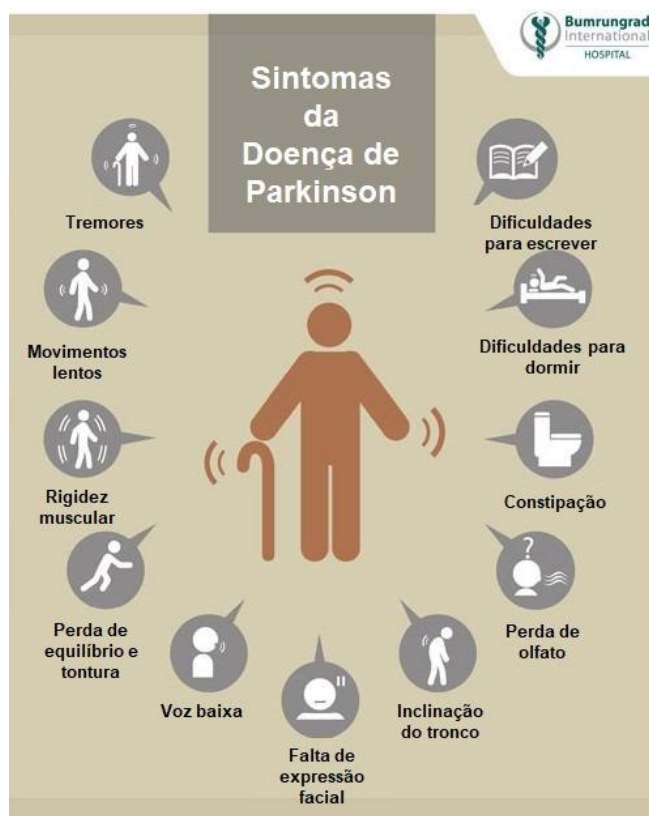
## 1.1 Referencial Teórico

### 1.1.1 A Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) foi descrita pela primeira vez por James Parkinson em 1817, quando foi denominada como "Paralisia Agitante", por ter como sintomas tremores involuntários, diminuição da força muscular, tendência de inclinação postural para frente e distúrbios da marcha (PARKINSON, 1817; DORETO, 1998). A DP é um dos distúrbios neurológicos mais comuns, acometendo cerca de 1% dos indivíduos entre os 55 e 65 anos de idade, e 2,5% dos indivíduos entre 75 e 85 anos (WIRDEFELDT et al., 2011; BERTOLDI, SILVA, FAGANELLO-NAVEGA, 2013). Tem maior acometimento no sexo masculino, sendo que o maior fator de risco para a doença é a idade, geralmente com surgimento dos primeiros sintomas após os 60 anos (MALAK et al., 2017).

A DP é definida como um distúrbio neurodegenerativo progressivo crônico que ocasiona alterações motoras como o tremor de repouso, bradicinesia, rigidez muscular e instabilidade postural (PARKINSON, 1817; LUK et al., 2012; MALAK et al., 2017). Além disso, esse distúrbio está associado a um amplo espectro de sintomas não-motores, autonômicos, cognitivos e psiquiátricos, como ansiedade, depressão, distúrbios do sono e dor (RAO et al., 2003; SANTANGELO et al., 2017). A manifestação motora da DP tende a se apresentar quando a degeneração dopaminérgica atinge um limiar que ocasiona o desequilíbrio entre os sistemas de neurotransmissão, como por exemplo o colinérgico, envolvido no processo de contração muscular (DANTAS, FRANK, SOARES, 2008). Os principais sintomas da DP estão representados pela figura 1.





**Figura 1. Sintomas da Doença de Parkinson.** Os sintomas cardinais da DP são tremor de repouso, bradicinesia, rigidez muscular e instabilidade postural. Além disso, estão presentes outros sintomas como discinesias, anosmia, voz baixa, postura inclinada para frente, perda olfativa, constipação, transtornos do sono e dificuldade com a escrita. **Fonte:** Adaptado de Bumrungrad International Hospital<sup>1</sup>.

Os sintomas clássicos da DP são decorrentes da neuroinflamação crônica e perda substancial de neurônios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra no mesencéfalo, bem como a disfunção da via de sinalização dopaminérgica nigroestriatal (FEARNLEY & LEES, 1991; DOS SANTOS STEIDL, ZIEGLER, FERREIRA, 2016; DAWSON, KO, DAWSON, 2010; GAO et al., 2017).

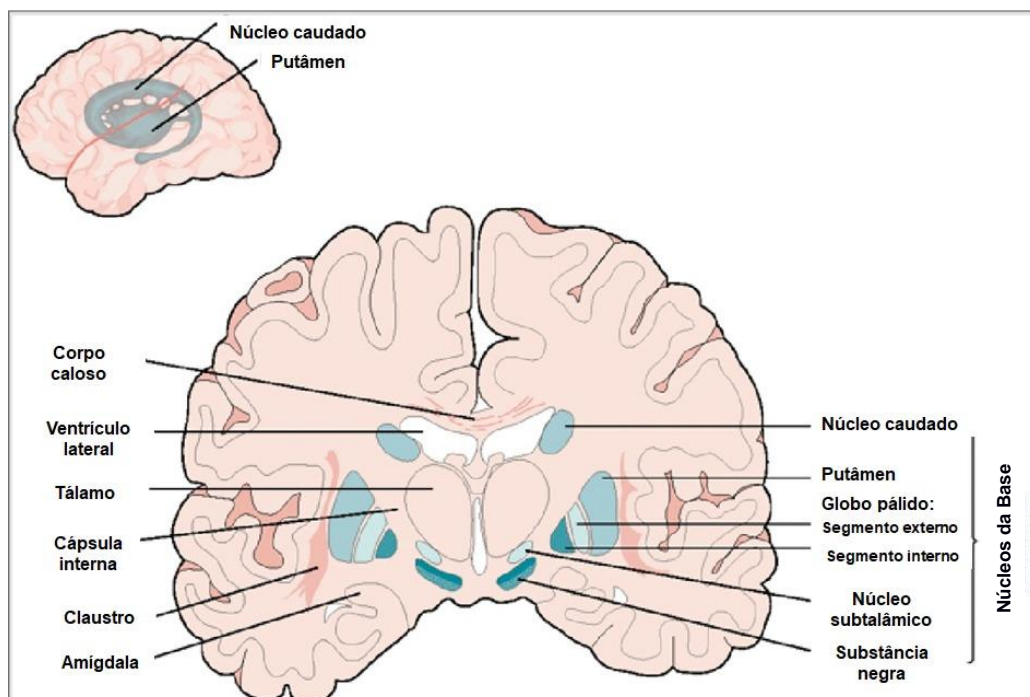
A ocorrência da DP é consequência da degeneração de neurônios dopaminérgicos, que possuem seus corpos celulares na parte compacta da substância negra e seus axônios nos núcleos da base (MOURA, 2013). Esta degeneração é associada à presença de corpos de Lewy, agregados citoplasmáticos da fosfoproteína alfa-sinucleína (JANKOVIC, 2008). O surgimento dos primeiros sintomas motores ocorre quando a perda dos neurônios dopaminérgicos atinge cerca de 80% (LEE, RINNE, MARSDEN, 2000).

<sup>1</sup> Disponível em: <https://www.bumrungrad.com/en/Infographic/parkinson-symptoms;>. Acesso em jun. 2019

Os sintomas não-motores também são progressivos e podem surgir anos antes do diagnóstico clínico de DP, levando a dificuldades de longo prazo e comprometimento da qualidade de vida. As principais manifestações não-motoras incluem: distúrbios do humor e do sono, disfunção cognitiva, depressão, ansiedade e dor (RANA et al., 2015). A dor está presente em todas as fases da doença com uma frequência de 30-70% (SILVA, VIANA, QUAGLIATO, 2008). Nos estágios iniciais, a dor é considerada um dos sintomas não-motores mais debilitantes (SILVA, VIANA, QUAGLIATO, 2008; BEISKE et al., 2009; BARONE, 2011).

### 1.1.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da DP pode ser dividida em aspectos anatômicos, bioquímicos e moleculares. As estruturas anatômicas que atuam no sistema motor e que são afetadas pela DP incluem os núcleos da base e suas conexões (JANKOVIC, 2008), representadas na figura 2. A estrutura subcortical composta pelos núcleos da base compreendem cinco núcleos neuronais: caudado, putâmen, globo pálido, substância negra e núcleo subtalâmico que juntos formam um complexo circuito de interconexões que modulam a execução coordenada do movimento, dentre outras funções como envolvimento em aspectos cognitivos e do humor (KIM et al., 2017; POEWE et al., 2017).



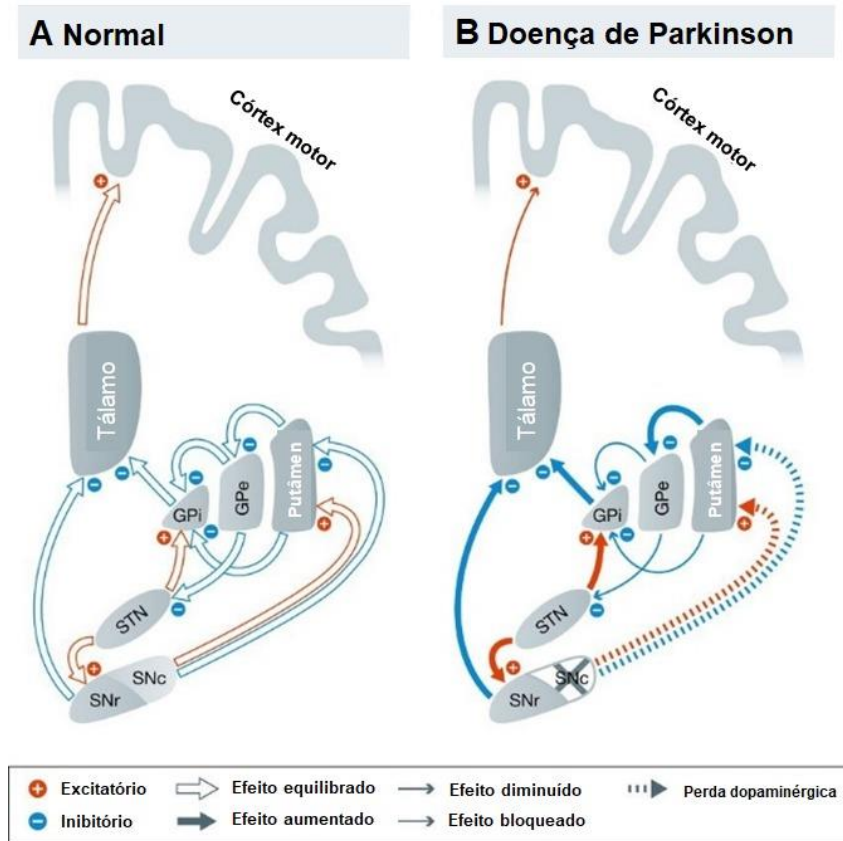
**Figura 2. Corte Coronal dos Núcleos da Base.** Os núcleos da base são as principais estruturas afetadas pela DP. As principais regiões acometidas são a substância negra,

estriado, globo pálido e suas conexões de saída para o tálamo e sucessivamente para o córtex motor. **Fonte:** Adaptado de NIEUWENHUYIS, VOOGD & VAN HUIJZEN, 2007.

As principais projeções para o estriado são fornecidas pelo córtex cerebral, incluindo o córtex motor (FERNANDEZ, 2012; GUERRERO et al., 2013). Fisiologicamente, as eferências dos núcleos da base são fundamentalmente inibitórias. Além disso, os neurônios do segmento interno do globo pálido (GP<sub>i</sub>) e da parte reticulada da substância negra (SN<sub>r</sub>) possuem atividade basal de descarga inibindo seus respectivos alvos no tálamo, o que evita atividade excessiva do córtex motor (LEISMAN & MELILLO, 2013; MIDDLETON & STRICK, 2000).

O processamento nos circuitos dos núcleos da base abrange duas vias principais, uma direta e outra indireta (ANDRADE et al., 2006; KOO, LEE, IM, 2008; WEINTRAUB, COMELLA, HORN, 2008; SOUZA et al., 2011). A ativação dessas vias é coordenada por projeções dopaminérgicas da substância negra para o estriado (SOUZA et al., 2011). A ativação da via direta envolve projeções do estriado para o GP<sub>i</sub> e para a SN<sub>r</sub>, que exercem função sobre o tálamo permitindo ativação adequada do córtex motor (LEISMAN & MELILLO, 2013; MIDDLETON & STRICK, 2000). A via indireta conecta o estriado ao GP<sub>i</sub> e SN<sub>r</sub>, por intermédio de retransmissões efetuadas pela porção externa do globo pálido (GP<sub>e</sub>) e pelo núcleo subtalâmico (NST), promovendo inibição da atividade excessiva do tálamo (LEISMAN & MELILLO, 2013; MIDDLETON & STRICK, 2000; FERNANDEZ, 2012; GUERRERO et al., 2013).

Uma importante diferença entre as vias nigroestriatais são os subtipos de receptores dopaminérgicos que as ativam. A via direta é ativada pelo receptor dopaminérgico tipo 1 (D<sub>1</sub>) com atividade excitatória, e a via indireta pelo receptor dopaminérgico tipo 2 (D<sub>2</sub>) com atividade inibitória (MIDDLETON & STRICK, 2000; LEISMAN & MELILLO, 2013). Sendo assim, quando projeções corticais ativam o estriado, na presença de dopamina, a via direta promove ativação talâmica, permitindo o movimento. Enquanto que na via indireta quando o estriado é ativado, ocorre a inibição do GP<sub>e</sub> que resulta em retirar a inibição basal da GP<sub>i</sub> sobre o tálamo, o que facilita o movimento (MIDDLETON & STRICK, 2000; LEISMAN & MELILLO, 2013; SOUZA et al., 2011). Os principais eventos destas duas vias estão representados pela figura 3.



**Figura 3. Efeitos da DP nas Conexões dos Núcleos da Base.** (A) Estado normal com saída fisiológica balanceada para o córtex motor (B) Na DP, a perda dopaminérgica na substância negra compacta (SN<sub>c</sub>) leva a alterações excitatórias e inibitórias generalizadas. O núcleo subtalâmico (STN) recebe menos sinais inibitórios do globo pálido externo (GP<sub>e</sub>) e, portanto, envia maiores sinais excitatórios para as principais estruturas de saída dos núcleos da base, que são o globo pálido interno e substância negra reticulada (GP<sub>i</sub> e SN<sub>r</sub>). O tálamo é inibido e envia menos informações excitatórias para o córtex motor, resultando em rigidez e bradicinesia. **Fonte:** Adaptado de JAKOBS et al., 2019.

A ativação apropriada dessas vias é muito importante no processo de iniciação e modulação do movimento. Com o déficit de dopamina que ocorre na DP, ocorre diminuição da atividade dessas vias nigroestriatais, gerando uma menor ação dopaminérgica sobre os neurônios do estriado, o que leva a bradicinesia e perda de modulação do movimento (AIRES, 2012; SHIH et al., 2006; TEIVE, 2005).

Os aspectos bioquímicos e moleculares da DP englobam erros no envelopamento da proteína  $\alpha$ -sinucleína ocasionando a presença de corpos de Lewy, agregados citoplasmáticos da fosfoproteína alfa-sinucleína e estresse oxidativo (RIBEIRO, 2010). Além disso, ocorre deficiência da enzima tirosina hidroxilase (TH) que catalisa a formação de L-Dopa, limitando a velocidade da biossíntese de dopamina (HAAVIK & TOSKA, 1998; MOGI et al., 1988; ZHANG et al., 2004). Como consequência das alterações bioquímicas e deficiência de TH ocorre a perda neuronal relacionada à diminuição dos transportadores de dopamina na camada ventrolateral

da substância negra (ANDRADE et al., 2006; KOO, LEE, IM, 2008). A neurodegeneração avança para as camadas medial, ventral e dorsal, em que os agregados proteicos se acumulam nos neurônios e ao ultrapassar um determinado limiar acarretam neurotoxicidade com conseqüente morte neuronal (WEINTRAUB, COMELLA, HORN, 2008).

### 1.1.3 Dor na Doença de Parkinson

A dor é definida como uma experiência sensitiva, aflitiva e desagradável associada ou relacionada a lesão real ou potencial dos tecidos, sendo que cada um utiliza esse termo de acordo com suas experiências individuais (BONICA, 1979). Na DP, a dor pode estar presente antes mesmo do início dos sintomas motores, e suas causas podem ser diversas, podendo se relacionar às comorbidades, complicações da DP ou ao tratamento (GOETZ et al., 1986; DJALDETTI et al., 2004; BEISKE et al., 2009).

A dor é um sintoma debilitante que causa grande aflição ao paciente com DP e que interfere muito na qualidade de vida. Estimativas apontam um volume entre 30 a 70% dos enfermos por DP sofrendo com esse fenômeno (SILVA, VIANA, QUAGLIATO, 2008; BARONE, 2011; RANA et al., 2015). A dor é um sintoma não-motor relevante e presente em todas as fases da doença (SUNG et al., 2017; FABBRINI et al., 2013; SMELTERE, KUZNECOVS, ERTS, 2017; GHORBANI SAEEDIAN et al., 2014;). Nos estágios iniciais é considerada um dos sintomas não-motores mais debilitantes (SILVA, VIANA, QUAGLIATO, 2008; BEISKE et al., 2009; BARONE, 2011). É indubitável, portanto, que a dor é um sintoma de grande importância na DP e que é considerado angustiante para o paciente. Entretanto, suas características específicas e mecanismos envolvidos ainda não foram totalmente avaliados (HARA et al., 2013).

A neurofisiologia da dor na DP é pouco compreendida. Entretanto, presume-se que os sintomas algícos sejam consequência direta da própria doença. Assim, está relacionada à lesão ou disfunção dos circuitos motores e sensoriais dos núcleos da base, e vias diencefaloespinais (SCHESTATSKY et al, 2007). As lesões nesses núcleos e vias leva a integração desordenada de entradas nociceptivas nos núcleos do tronco cerebral, talâmicos e estruturas corticais, o que gera por consequência respostas algícas inapropriadas (SCHESTATSKY et al, 2007). Os

núcleos da base se conectam com diversas áreas relacionadas à dor, e vias eferentes da substância negra estabelecem conexões com áreas envolvendo a parte afetiva-motivacional da dor (CORIOLANO et al, 2014). Entretanto, duas vias neuroanatômicas são importantes na percepção dolorosa na DP. A via lateral da dor, compreendendo o trato espinotalâmico que é um sistema de condução rápida que se projeta para o tálamo e córtex sensitivo primário e determina os aspectos discriminativos da dor (SCHERDER et al, 2005). A via espiroreticular talâmica medial que é um sistema de fibras condutoras lentas que se projetam para o núcleo medular e mesencéfalo, tendo associação íntima com o sistema nervoso autônomo e parece compreender os aspectos autonômicos, afetivos e cognitivos da dor (SCHERDER et al, 2005). Dentro da segunda via, várias estruturas são afetadas pela degeneração dopaminérgica, e assim, os núcleos da base exercem papel fundamental no controle das informações nociceptivas, e a dopamina modula a experiência da percepção da dor (SAADÉ et al, 1997; GERDELAT-MAS et al, 2007).

A abordagem clínica geral da dor é intimamente relacionada aos sintomas motores da DP, sendo que os medicamentos antiparkinsonianos podem induzir, exacerbar ou aliviar os sintomas álgicos da DP. Entretanto, os sintomas dolorosos tendem a piorar em pacientes sem a medicamento antiparkinsoniana (FORD, 2010). Além disso, dependendo a origem da dor, associa-se terapias com analgésicos, incluindo opióides, antiinflamatórios, antidepressivos, fisioterapia e programas de atividades físicas (FORD, 2010).

Existe uma grande dificuldade em se diagnosticar a origem da dor e classificá-la, principalmente pela complexidade de cada paciente, pela subjetividade de suas queixas, pela falta de critérios bem definidos para sua classificação, bem como pela necessidade de relacionar dados retrospectivos que não incluem a dor como sintoma no início da doença (YUST-KATZ et al., 2017). Na DP a manifestação dolorosa pode ser de diferentes etiologias: dor musculoesquelética, dor radicular ou neuropática, dor distônica, dor central e acatisia (SERRATRICE & MICHEL, 1999; FORD, 2010; CERRI, SIANI, BLANDINI, 2017; PUTZKE et al., 2002; GARCIA et al., 2016; LANG & JOHNSON, 1987; YUST-KATZ et al., 2017).

A dor musculoesquelética é muito comum e pode ser relacionada à rigidez, acinesia ou câimbras (SERRATRICE & MICHEL, 1999). Está intensamente associada a imobilidade dos membros com maior incidência no lado mais afetado pela doença, sendo o ombro um dos locais de maior incidência (FORD, 2010;

SERRATRICE & MICHEL, 1999). Pode apresentar-se como dor pseudo-reumática, ou seja, relacionada com os sintomas neurológicos da DP, ou dor devido as lesões degenerativas que aparecem ou pioram com a DP (FORD, 2010).

Já a dor radicular ou neuropática geralmente é resultado da compressão gerada pelas lesões degenerativas, e se apresentam como dor nas articulações, nos nervos periféricos ou na raiz dos nervos (SERRATRICE & MICHEL, 1999). Esse tipo de dor geralmente é referida pelo paciente como sensações parestésicas, entorpecimento, ou formigamento, e podem estar relacionadas com as deformidades posturais (FORD, 2010). A distonia é uma síndrome de contrações musculares mantidas, frequentemente causando movimentos repetitivos, ou de torção, ou posturas anormais (LIMONGI, 1996; CERRI, SIANI, BLANDINI, 2017).

A dor central é definida como uma síndrome dolorosa, decorrente de lesão de estruturas do Sistema Nervoso Central (SNC), classificada como uma dor neuropática. Esse tipo de dor pode ser descrita e confundida com dor derivada de outras causas, como por exemplo, musculoesquelética, pois os sintomas referidos podem ser: queimação, frio doloroso, formigamento, agulhamento, pontada, lancetada, facada, aperto, e sensação de constrição (PUTZKE et al., 2002). Porém, a maior característica da dor central é que há presença de alodínia, sensação dolorosa provocada por estímulo não doloroso, e hiperalgesia, sensação exagerada de dor provocada por estímulo doloroso de baixa intensidade (GARCIA et al., 2016).

A acatisia, conhecida como síndrome das pernas inquietas, é uma inquietação interior subjetiva que faz com que o paciente tenha uma incapacidade de manter-se quieto, tendo uma constante necessidade de mover-se ou mudar de posição (LANG & JOHNSON, 1987). Na DP a acatisia vem sendo observada a tempos, e a necessidade intensa de se mover é subjetiva e não deriva dos sintomas parkinsonianos como queixas somáticas, ansiedade, depressão ou discinesia (CHUDLER & DONG, 1995; SCALZO et al., 2018; SCHENCK & MAHOWALD, 2000).

#### 1.1.4 Abordagens Terapêuticas Atuais

O tratamento convencional da DP baseia-se no controle dos sintomas motores por meio de utilização de fármacos que: (i) aumentam a síntese de dopamina pela administração de um precursor de dopamina, a levodopa (GOETZ & PAL, 2014); (ii) estimulam diretamente os receptores de dopamina e diminuem seu catabolismo;

(iii) estimulam a liberação de dopamina e inibição de sua recaptação pré-sináptica, e (iv) inibem a ação da acetilcolina em receptores muscarínicos (BABAYEVA et al., 2016).

A natureza progressiva da DP e suas manifestações clínicas, associados aos efeitos adversos precoces e tardios advindos da intervenção terapêutica, faz com que o tratamento farmacológico seja bastante complexo (CAMARGOS et al., 2004). Até o momento, a prevenção primária na DP não é possível devido à ausência de marcadores biológicos e fatores de risco identificáveis, além do envelhecimento e da transmissão genética em raros casos (CAMARGOS et al., 2004). A prevenção secundária, uma vez diagnosticada a DP, visa reduzir a progressão, parar ou reverter a morte neuronal (BRASIL, 2010; OLANOW, STERN & SETHI, 2009; CONNOLLY & LANG, 2014).

O medicamento mais eficaz e considerado padrão ouro no tratamento da DP é a levodopa associada à inibidores da enzima descarboxilase (CONNOLLY & LANG, 2014; PARKINSON STUDY GROUP, 2004; TOMLINSON et al., 2010; OBESO, OLANOW & NUTT, 2000). No entanto, a longo prazo a levodopa induz tolerância e efeitos adversos, tanto periféricos como centrais (BABAYEVA, 2016; MULLER, 2012). Por isso, a levodopa passa a ser utilizada em fases mais avançadas da doença (TOMLINSON et al., 2010; OBESO, OLANOW & NUTT, 2000). Desta forma, há discussão sobre qual seria a melhor abordagem e uso da levodopa. Alguns especialistas sugerem que a melhor opção seria postergar seu uso para também postergar os efeitos adversos (PARKINSON STUDY GROUP, 2000; OLANOW, WATTS & KOLLER, 2001; RINNE et al., 1998). No entanto, com esta abordagem o paciente seria privado da opção terapêutica mais eficaz no início da doença, mesmo não havendo nenhuma garantia que o paciente possa chegar na fase mais crônica da DP onde faria finalmente o uso da levodopa (MASSANO, 2011). Nas fases iniciais existem outras classes de medicamentos que poderiam ser preferíveis, e são diversas as drogas utilizadas, dentre elas: amantadina, inibidores da enzima monoamina oxidase B (MAO-B) e agonistas dopaminérgicos (MASSANO, 2011; LANG, 2009; RINNE et al., 1998).

As drogas anticolinérgicas consistem no tratamento mais antigo empregado na DP, pois são capazes de reduzir os tremores. Porém, o uso crônico causa efeitos adversos severos, com comprometimento da cognição e efeitos



neuropsiquiátricos e hoje não são fármacos de escolha para o tratamento da DP (MULLER, 2017).

A amantadina é uma droga dopaminérgica indireta que atua aumentando a liberação de dopamina nos locais de armazenamento e retarda sua receptação (RODRIGUES & CAMPOS, 2006). Seu mecanismo de ação ainda não é bem conhecido, porém apresenta função de antagonista não competitivo do receptor N-Metil D-Aspartato (NMDA) (MOREIRA et al., 2007). Possui uma eficácia moderada, mais eficaz no início da doença, reduz consideravelmente a bradicinesia, rigidez e o tremor, porém seu efeito é de curta duração e pode desaparecer em algumas semanas de uso (RODRIGUES & CAMPOS, 2006; MOREIRA et al., 2007).

A selegilina consiste em um inibidor irreversível da enzima MAO-B que é responsável pelo metabolismo da dopamina, aumentando a neurotransmissão dopaminérgica (RODRIGUES & CAMPOS, 2006; PALHAGEN et al., 2006; TETRUD & LANGSTON, 1989). É utilizada como adjuvante diminuindo o efeito das flutuações causadas pela levodopa, intensificando e prolongando seus efeitos, entretanto exacerba os efeitos adversos da levodopa (RODRIGUES & CAMPOS, 2006).

Os agonistas dopaminérgicos são classificados em ergolínicos e não ergolínicos, sendo os medicamentos mais utilizados desta classe a bromocriptina e o pramipexol (PARK, 2017; SIDDIQUE et al., 2016). O pramipexol é classificado como não ergolínico, atua nos receptores D<sub>2</sub>, com baixa afinidade por receptores não-dopaminérgicos (PARK, 2017). É considerado eficaz na fase inicial da DP, porém com o avançar da doença é necessário iniciar a terapia com levodopa (PARK, 2017). O agonista dopaminérgico ergolínico mais utilizado é a bromocriptina. Este atua fortemente sobre os receptores D<sub>2</sub> e é um agonista parcial dos receptores D<sub>1</sub>, podendo-se utilizá-lo na fase inicial da doença para prevenir complicações motoras (SIDDIQUE et al., 2016).

#### 1.1.5 A Terapia da DP com Levodopa e os Períodos *Off*

Apesar de todas as alternativas terapêuticas supracitadas, com a progressão da doença o uso da levodopa é necessário e consiste na melhor opção para o controle sintomático (CONNOLLY & LANG, 2014). Este medicamento consiste em um precursor metabólico da dopamina e visa restaurar a neurotransmissão dopaminérgica deficiente. A associação deste fármaco a um inibidor da

descarboxilase de aminoácidos é para evitar a conversão periférica em dopamina (CERRI, SIANI, BLANDINI, 2017). Embora o tratamento com Levodopa seja inicialmente eficaz, em torno de 5 anos após início do uso, até 80% dos pacientes sofrem com efeitos adversos graves, como a perda da eficácia, discinesias e ocorrência dos períodos *off*, que são flutuações marcantes e imprevisíveis na atividade motora (FOX et al., 2002).

A levodopa possui alta capacidade de indução de discinesias (FABBRINI et al, 2007). A discinesia induzida por levodopa é caracterizada por movimentos involuntários e irregulares que geralmente ocorre do lado mais afetado pela doença, e pode se manifestar de formas diferentes, com movimentos coreiformes, distonia, atetose, tiques e mioclonias (CERRI, SIANI, BLANDINI, 2017). É comumente aceito que a levodopa induz discinesia pela inibição excessiva dos neurônios das projeções do putâmen para o GP<sub>e</sub> com consequente desinibição deste núcleo (FABBRINI et al., 2007; BEZARD, BROTCHE & GROSS, 2001). Essa desinibição acarreta a superinibição do núcleo subtalâmico que leva a hipoatividade dos neurônios de saída dos núcleos da base. Como efeito têm-se a redução da inibição dos neurônios talamocorticais gerando superativação das áreas motoras corticais (CAPARROS-LEFEBVRE et al., 1993; PICCONI et al., 2003).

As opções terapêuticas no manejo da discinesia induzida por levodopa são bastante limitadas, tendo-se como alternativa a redução da dose de levodopa que promove aumento dos sintomas parkinsonianos (CERRI, SIANI, BLANDINI, 2017; FOX et al., 2002). Novas propostas de terapias não dopaminérgicas têm sido pesquisadas para manter a ação antiparkinsoniana da levodopa e reduzir seus efeitos discinéticos. Uma dessas estratégias pode ser o uso de canabinoides como adjuvante na terapia com levodopa (BEZARD, BROTCHE, GROSS, 2001).

Outro efeito da levodopa a longo prazo é o surgimento de flutuações motoras caracterizadas por períodos *on-off* (NUTT et al., 1984; FACKRELL et al., 2018). Estas flutuações consistem numa perda súbita de eficácia da levodopa com início abrupto de acinesia que caracteriza o período *off*, podendo durar minutos ou horas (FAHN, 1974; FACKRELL et al., 2018). Geralmente a melhora do período *off* ocorre com a administração de nova dose de levodopa (FACKRELL et al., 2018; VARANESE et al., 2011). O período *on* é caracterizado pelo retorno igualmente súbito da eficácia da levodopa que pode inclusive ser acompanhado de hiperkinesia (FAHN, 1974).

As flutuações motoras são explicadas pela curta meia-vida plasmática da levodopa que gera uma acentuada variabilidade nos níveis plasmáticos mesmo com doses frequentes e é a causa da variação da distribuição do fármaco ao estriado com surgimento das flutuações motoras (STOCCHI, 2006). Outro importante fator é a variação na absorção da levodopa que é reduzida quando há diminuição do esvaziamento gástrico e competição pela absorção com aminoácidos da dieta (STOCCHI, 2006; NUTT, 1987; OBESO, OLANOW & NUTT, 2000). Além disso, há uma hipótese que afirma que a perda de terminais dopaminérgicos pré-sinápticos reduz a capacidade do estriado de armazenar dopamina, não havendo compensação ou tamponamento dos níveis plasmáticos de L-Dopa, gerando as flutuações motoras (OBESO, OLANOW & NUTT, 2000; NUTT, 1987). A abordagem terapêutica mais frequente, porém pouco eficaz para as flutuações motoras, é o ajuste das doses de levodopa e a adição de medicamentos adjuvantes (PAHWA et al., 2006).

#### 1.1.6 A *Cannabis* e o Sistema Endocanabinoide

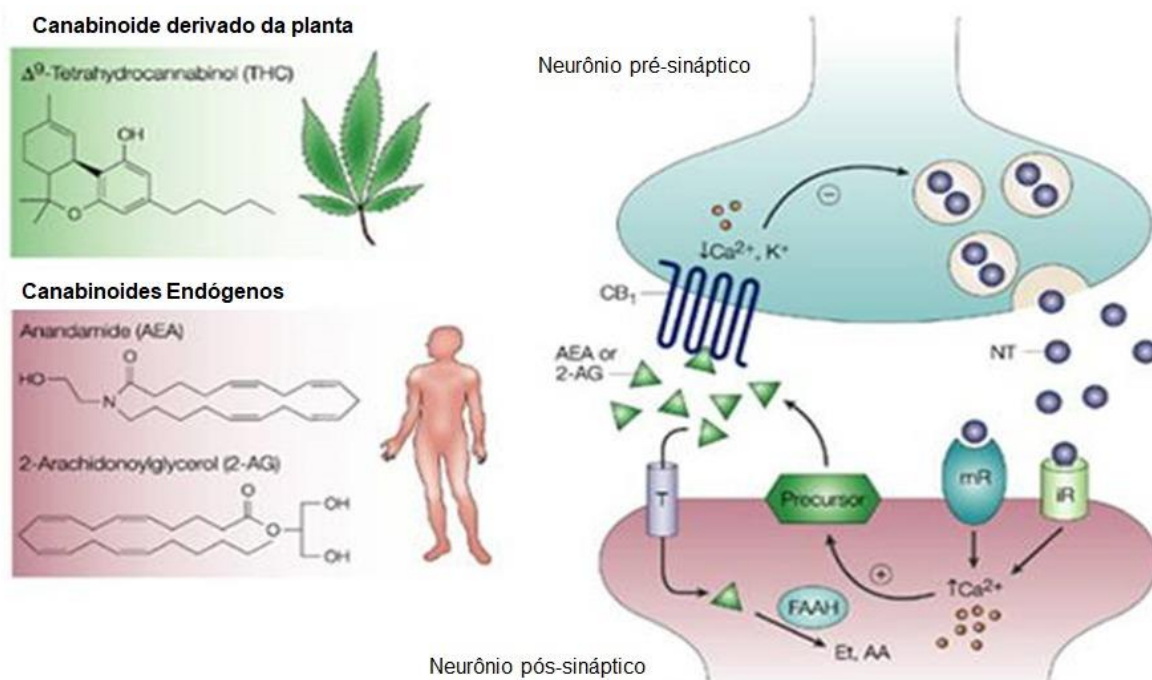
A *Cannabis sativa* é uma planta originária da Ásia, conhecida e utilizada por diversas civilizações há milênios (GAONI & MECHOULAM, 1971). Seus usos e indicações são bastante diversos, desde o uso em rituais religiosos, uso recreacional e não-medicinal até usos medicinais para dezenas de enfermidades e distúrbios (JENSEN et al., 2015; ZUARDI, 2006; GONTIES & DE ARAUJO, 2003; CANDELA GARCIA, & ESPADA SANCHEZ, 2006; MACRAE, 2001; ROSENTHAL, 2015). Mais de 100 canabinóides terpenofenólicos foram isolados desta planta, sendo primeiramente elucidada em 1964 a estrutura química dos seus dois principais componentes, o  $\Delta^9$ - tetrahydrocannabinol (THC) que é o principal constituinte psicoativo e o canabidiol (CBD) (MECHOULAN & SHVO, 1963; GAONI & MECHOULAM, 1964; ARJMAND et al., 2015).

A identificação do THC pelos cientistas Gaoni e Mechoulam nos anos 60 é um marco histórico da pesquisa canabinoide (GAONI & MECHOULAM, 1971). Esses pesquisadores foram os primeiros a isolar e identificar a estrutura química e sintetizar esta molécula, que é o principal constituinte químico da *Cannabis*. Com o avanço do entendimento sobre os canabinoides, pode-se entender as suas diferentes origens, que pode ser dividida em fitocanabinoides, endocanabinoides e canabinoides sintéticos (ZUARDI, 2008). Os fitocanabinoides são encontrados nas plantas, com

destaque para a *Cannabis sativa*. Os endocanabinoides são produzidos pelo próprio organismo animal e sob demanda. Enquanto que os canabinoides sintéticos são produzidos em laboratório (ZUARDI, 2008).

Embora a *Cannabis* seja conhecida e utilizada há muito tempo devido seus efeitos farmacológicos, apenas a partir da década de 90 do século passado que se começou a entender o mecanismo pelo qual esses compostos desempenham suas funções (KENDALL & YUDOWSKI, 2017). Tal entendimento se deu a partir da descoberta dos receptores canabinoides tipo 1 (CB<sub>1</sub>) e receptores canabinoides tipo 2 (CB<sub>2</sub>), que fazem parte do que hoje entende-se por sistema endocanabinoide, passando a partir de então a se estudar os seus possíveis efeitos terapêuticos (HOWLETT, QUALY & KHACHATRIAN, 1986; MECHOULAM et al., 1988; DEVANE et al., 1988; MATSUDA et al., 1990; MUNRO, THOMAS & ABU-SHAAR, 1993). Na década de 90 foi realizada a identificação dos dois principais canabinoides endógenos, a anandamida (AEA) e o 2- araquidonoilglicerol (2-AG) (DEVANE, et al., 1992; MECHOULAM et al., 1995).

Assim, o sistema endocanabinoide é composto por receptores próprios, enzimas e neuromoduladores que são os canabinoides endógenos (BRUCKI et al., 2015; KOFALVI et al., 2005). Estes neuromoduladores são liberados apenas sob demanda, em resposta à atividade sináptica excitatória, e são sintetizados em resposta ao aumento do cálcio intracelular no neurônio pós-sináptico, onde ocorre sua síntese e liberação (BRUCKI et al., 2015). Sua ação se dá através da liberação de neurotransmissores pela via final em terminais GABAérgicos, e em menor extensão glutamatérgicos, atuando como modulador dos outros sistemas de neurotransmissão (BRUCKI et al., 2015). Ao contrário dos sistemas de neurotransmissão clássicos, os endocanabinoides possuem ação pré-sináptica, isto é, atuam como mensageiros sinápticos retrógrados (HOWLETT et al., 2002), como demonstrado pela figura 4. Sendo que este sistema modulatório é expresso nos núcleos da base, pode ser alvo útil no tratamento de doenças que envolvem disfunção motora como a DP (KOFALVI et al., 2005).



**Figura 4. Sistema Endocanabinoide.** Os fitocanabinoides, por exemplo o tetraidrocannabinol (THC), e seus análogos sintéticos, assim como os canabinoides endógenos anandamida e 2-aracidonoilglicerol (AEA e 2-AG) atuam ativando receptores específicos da superfície celular de neurônios pré-sinápticos (CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>). Os endocanabinoides juntamente com seus receptores, processos de síntese, captação e degradação, constituem o sistema endocanabinoide. A figura mostra o mecanismo pelo qual os endocanabinoides são sintetizados no neurônio pós-sináptico e atuam de forma retrógrada em seus receptores inibindo a liberação dos neurotransmissores dessa célula. **Fonte:** Adaptado de GUZMAN, 2003.

Existem dois receptores canabinoides já conhecidos, receptor canabinoide tipo 1 (CB<sub>1</sub>) e receptor canabinoide tipo 2 (CB<sub>2</sub>) (SAITO, WOTJAK, MOREIRA, 2010). De forma geral, CB<sub>1</sub> é encontrado mais abundantemente no tecido nervoso, e CB<sub>2</sub> em tecidos periféricos (KLUGER et al., 2015). Ambos os receptores são acoplados à proteína G<sub>i</sub>. Estão localizados na membrana plasmática das terminações nervosas pré-sinápticas, inibindo a liberação de neurotransmissores destas células. Contudo, podem também aumentar a atividade de algumas vias neuronais pela inibição de conexões inibitórias (DI MARZO et al., 1994; PIOMELLI, 2003; SAITO, WOTJAK, MOREIRA, 2010; PAMPLONA & TAKAHASHI, 2012).

O THC atua diretamente em receptores canabinoides que são acoplados à proteína G (GPCR) e está envolvido inclusive em mecanismos sinápticos e neuroprotetores (BILKEI-GORZO et al., 2017; GRUNDY, RABUFFETTI, BELTRAMO, 2001; GRUNDY, 2002; MECHOULAM, SPATZ, SHOHAMI, 2002). Já o CBD está envolvido com mecanismos de modulação alostérica de receptores canabinoides, aumento dos níveis de endocanabinoides (LAPRAIRIE et al., 2015;

MARTÍNEZ-PINILLA et al., 2017), e ameniza os efeitos adversos do THC, como intoxicação, sedação e taquicardia (RUSSO & GUY, 2006). Essas substâncias, interessantemente, também sinalizam de maneira independente de CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, através de outros GPCRs, canais iônicos e receptores de potencial transitório (MORALES & REGGIO, 2017).

O THC combina propriedades terapêuticas com alguns efeitos secundários, como a psicoatividade. Já o CBD não é psicoativo, é bem tolerado e ambos apresentam potencial no tratamento de diversas doenças (MECHOULAM et al., 2007). O CBD apresenta caráter anti-inflamatório e antioxidante, e ambos, THC e CBD, possuem potencial para neuroproteção (FERNANDEZ-RUIZ et al., 2013). Com isso, o compêndio de referência para profissional de saúde publicado pelo Ministério da Saúde do Canadá (Health Canadá) sugere que mais de 30 sintomas de doenças poderiam ser melhorados por tratamentos baseados em *Cannabis*, incluindo a DP (ABRAMOVICI, 2013). Os sintomas específicos de DP podem ser melhorados pelos canabinoides. Alguns estudos sugerem que os canabinoides melhoram os sintomas motores, especialmente tremores, rigidez e bradicinesia (ARJMAND et al., 2015; LOTAN et al., 2014). As evidências dos benefícios dos canabinoides nas mais diversas patologias têm se difundido pelo mundo, e hoje, no Brasil, já existem muitos pacientes utilizando medicamentos compostos por derivados de *Cannabis* para tratamento de diversas condições patológicas (ABUHASIRA et al., 2018). Além disso, O Sativex™ chegou recentemente no mercado como um novo recurso no tratamento da espasticidade e dor na esclerose múltipla, e é composto por canabinoides, principalmente THC e CBD em uma proporção de 1:1, sendo utilizado em média 8 pulverizações por dia, cerca de 20 mg de cada canabinoide (KEATING, 2017; GUY & STOTT, 2005; GW PHARMA LTD, 2015).

#### 1.1.7 Relação Entre o Sistema Endocanabinoide e a Doença de Parkinson

Recentemente, estudos e teorias têm demonstrado a possível relação entre o envelhecimento, queda do sistema endocanabinoide e doenças neurodegenerativas (RUSSO, 2018). Assim, leva-se em conta que o sistema endocanabinoide possui funções nos mecanismos neuromodulatórios e imunomoduladores envolvidos nos processos fisiológicos e patológicos (OLIVEIRA, 2009; RUSSO, 2018). Além disso, a diminuição da atividade endocanabinoide

associada ao envelhecimento sugere fortemente seu envolvimento no desenvolvimento e progressão das doenças neurodegenerativas como a DP (DI MARZO et al., 2015; BILKEI-GORZO, 2012).

Estudos indicam como o sistema endocanabinoide pode estar ligado à fisiopatologia da DP (CARROLL et al., 2012; GARCÍA-ARENCIBIA, GARCÍA, FERNÁNDEZ-RUIZ, 2009; FERNANDEZ-RUIZ et al., 2011). Na fase pré-sintomática, o distúrbio é caracterizado pelo mau funcionamento neuronal associado a dessensibilização de receptores CB<sub>1</sub>. Sendo que, a ativação de receptores CB<sub>1</sub> inibe a liberação de glutamato. Sua dessensibilização leva a maiores níveis desse neurotransmissor e por consequência a excitotoxicidade, contribuindo para a progressão da doença (FERNANDEZ-RUIZ et al., 2011). Nas fases sintomáticas, o principal evento é a morte neuronal. Nessa fase ocorre uma regulação positiva dos receptores CB<sub>1</sub>, causado por resposta adaptativa, compatível com o perfil acinético dos portadores da DP (GARCÍA-ARENCIBIA, GARCÍA, FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2009; STAMPANONI BASSI et al., 2017; KLUGER et al., 2015).

Por outro lado, os receptores CB<sub>2</sub> estão presentes em algumas subpopulações de neurônios dos núcleos da base, em especial em elementos gliais que se tornam ativos na patologia (GARCÍA-ARENCIBIA, GARCÍA, FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2009; FERNANDEZ-RUIZ et al., 2007; STAMPANONI BASSI et al., 2017; KLUGER et al., 2015). A ativação de astrócitos e micróglia ligados a lesão neuronal, pode ser associado a respostas regulatórias dos receptores CB<sub>2</sub>. Assim, desempenharia papel protetor, modulando as atividades gliais (FERNANDEZ-RUIZ et al., 2007).

A patogênese da DP inclui processos inflamatórios e oxidativos em tecidos neuronais ocasionados pelo recrutamento e ativação permanente de astrocitos e microglia nas estruturas lesadas, levando a constante liberação de agentes pró-inflamatórios e oxidativos (LULL & BLOCK, 2010). A presença de receptores CB<sub>2</sub> nessas células é muito baixa (BENITO et al., 2008). No entanto, com o processo patológico da DP ocorre uma supra-regulação de CB<sub>2</sub> em astrócitos e microglia nas regiões acometidas pela doença (FERNANDEZ-RUIZ et al., 2011). Assim a ativação de astrócitos e/ou micróglia ligados à lesão neuronal na DP, é associado com respostas reguladoras positivas de receptores CB<sub>2</sub> presentes nessas células e que desempenhariam funções protetivas (FERNANDEZ-RUIZ et al., 2011). Juntamente a este processo, foi demonstrado em modelos animais de DP com 6-

hidroxipomanina que há um padrão de redução dos níveis de receptores CB<sub>1</sub> no estriado que corrobora com a hiperatividade glutamatérgica nas projeções corticoestriatais nesta região (CASTEELS et al., 2010). Neste mesmo modelo foi visto que a lesão unilateral causa alterações de receptores CB<sub>1</sub> contralateral, o que sugere mudanças adaptativas na plasticidade neuronal dos circuitos dos núcleos da base (CASTEELS et al., 2010). Também foi verificada alterações no receptor CB<sub>1</sub> em diversas áreas neuronais envolvidas a integração sensório-motora (CASTEELS et al., 2010; MAZONI, 2007).

Pesquisas tem relatado que o tratamento com canabinoides apresenta potencial na DP incluindo mecanismos de neuroproteção (GRUNDY, RABUFFETTI, BELTRAMO, 2001; GRUNDY, 2002). A atuação dos canabinoides em receptores pré-sinápticos com consequente inibição da liberação de neurotransmissores explica o mecanismo pelo qual essas substâncias podem ser alvos terapêuticos para controle dos sintomas motores e não-motores da DP (HOWLETT et al., 2002; BONFA, VINAGRE, FIGUEIREDO, 2008; BRUCKI et al., 2015; SIERADZAN et al., 2001; FOX et al., 2002; GONZALEZ et al., 2009; MANEUF, CROSSMAN, BROTCHE, 1996). Ainda, a administração de extratos que contém tanto THC quanto CBD possuem a vantagem de atuar tanto em mecanismos dependentes de receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, quanto em mecanismos neuroprotetores, antioxidantes e anti-inflamatórios (FERNANDEZ-RUIZ et al., 2013).



## 1.2 Justificativa

A Doença de Parkinson é o segundo distúrbio neurodegenerativo que mais acomete a população idosa no mundo, chegando a atingir 2,5% desses indivíduos (WIRDEFELDT et al., 2011; BERTOLDI, SILVA, FAGANELLO-NAVEGA, 2013). Devido a característica progressiva dos sintomas, afeta de forma significativa a qualidade de vida de seus portadores. Isso se deve ao fato de que essa moléstia, além dos sintomas motores, engloba o surgimento de disfunções cognitivas, comprometendo os aspectos físicos, psicológicos, emocionais, sociais e econômicos (NAVARRO-PETERNELLA & MARCON, 2012). O tratamento da DP é realizado com objetivo de controlar e retardar a progressão dos sintomas, proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, até o momento não existe farmacoterapia curativa para esta doença, nem mesmo existe terapêutica que estabilize a progressão, sendo que os fármacos atualmente utilizados causam diversos efeitos adversos, e dentre eles a discinesia, e surgimento de flutuações motoras (CAMARGOS et al., 2004).

Portanto, várias classes de drogas, como antidepressivos, ansiolíticos, analgésicos, anti-inflamatório, antipsicóticos e anti-parkinsonianos, estão incluídas no tratamento, configurando uma polimedicação. Essa variedade de fármacos associados geralmente induz uma eficácia reduzida, aumenta a probabilidade de interações medicamentosas e efeitos adversos, e ainda aumenta o custo do tratamento (FRANK et al., 2007; BARONE, 2011). Portanto, encontrar drogas com múltiplas ações que possam tratar sintomas motores e não-motores da PD representaria um ganho importante na terapia.

Nos últimos anos, os derivados da planta *Cannabis sativa* têm apresentado potenciais terapêuticos na DP. Assim, diversos estudos para atestar esta eficácia tem sido publicados, porém, em grande maioria são estudos não controlados, utilizando *Cannabis* fumada, CBD isolado, ou canabinoides sintéticos (MORALES & REGGIO, 2017). Isso atrelado a dados de estudos *in vitro* e *in vivo* que vem demonstrando que ocorre a ativação dos receptores em faixas de doses baixas (nano e micro) e assim respostas neuromoduladoras, neuroinflamatórias (PERTWEE, 2008; CURRAIS et al., 2016; BILKEI-GORZO et al., 2012). Daí a importância de estudos controlados que avaliem a eficácia do extrato bruto da planta, contendo seus diversos fitocannabinoides e outros compostos interagindo entre si.

### 1.3 Hipóteses

Partindo de dados que sugerem que o extrato de *Cannabis sativa* pode melhorar o quadro clínico da doença de Parkinson, levanta-se a hipótese que:

H<sub>0</sub>: Não há melhora dos sintomas motores no período *off*, do estado clínico funcional e da dor com a administração de baixas doses de um extrato padronizado à base de *Cannabis* (EPCS)

H<sub>1</sub>) Baixas doses de um extrato padronizado à base de *Cannabis*, contendo uma mistura definida de THC e CBD, melhoram os sintomas motores no período *off*, o estado clínico funcional e a dor em pacientes com DP.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito terapêutico de baixas doses de EPCS sob a sintomatologia motora no período *off*, estado clínico funcional e dor em pacientes portadores da Doença de Parkinson.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Investigar o efeito de microdoses do EPCS nos sintomas motores no período *off* por meio da utilização da ferramenta BioFeed® e Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS), durante 60 dias de tratamento;
- Investigar o efeito de microdoses do EPCS no estado clínico funcional por meio da ferramenta UPDRS, durante 60 dias de tratamento;
- Investigar o efeito de microdoses do EPCS no nível de dor no paciente com DP por meio do questionário de dor McGill, durante 60 dias de tratamento.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 Desenho Experimental

O presente estudo é definido como um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e prospectivo, no qual foram administradas duas doses com diferentes concentrações de canabinoides (250µg de THC/28µg CBD e 1000µgTHC/112µg CBD) em quatro pacientes por um período de 60 (sessenta) dias. O estudo foi realizado de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil, sob aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Humanos da Universidade do Oeste do Paraná (UNIOESTE) sob protocolo nº 87333418.9.0000.5515 e consentimento informado pela Declaração de Helsinque.

#### 3.2 Cenário da Pesquisa

O estudo foi realizado no Campus Jardim Universitário da Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), no laboratório de Neurofarmacologia (LNC), na cidade de Foz do Iguaçu, Paraná.

#### 3.3 Critérios de Inclusão e de Exclusão

Com a finalidade de cumprir com os objetivos propostos, associados à metodologia desenvolvida, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão de indivíduos com DP. Foram incluídos no estudo pacientes voluntários, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), com diagnóstico prévio de DP de origem idiopática há mais de 5 (cinco) anos comprovado pela apresentação de laudo médico, com estadiamento 3 ou 4 pela escala Hoehn e Yahr, com idade superior a 40 anos e em tratamento estável com levodopa há pelo menos 30 dias. Foram excluídos indivíduos que não se enquadraram nos critérios de inclusão, bem como aqueles que apresentam esquizofrenia e/ou psicose ou histórico em parentes de primeiro grau, epilepsia e paciente que utilizassem *Cannabis* ou outras substâncias psicoativas ilegais em qualquer forma de administração.

### 3.4 Coleta de Dados

#### 3.4.1 Obtenção e Doseamento do Extrato Padronizado de *Cannabis*

O EPCS utilizado foi obtido pela AMPP, da qual os voluntários desta pesquisa são associados, via importação, porém sem controle de qualidade, anteriormente ao desenho do estudo. Da quantidade total de extrato foram reservadas 10 gotas, que utilizou-se para determinação da concentração de THC e CBD por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) (GILLAN, et al., 1995), no laboratório de Química de Plantas Medicinais do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná (UFPR). O doseamento do extrato demonstrou que a proporção entre THC e CBD é de 9 para 1, sendo que a cada grama de extrato bruto 17,3% correspondiam ao THC. Foi realizada diluição do extrato bruto em azeite de oliva extravirgem com 0,5% de acidez, para obter-se duas concentrações diferentes. A primeira dose com concentração de 250µg/mL de THC e 28µg/mL de CBD e a segunda dose com concentração de 1000µg/mL de THC e 112µg/mL de CBD.

### 3.4.2 Caracterização dos Pacientes

Foram selecionados 4 (quatro) pacientes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, com as principais características demonstradas no quadro 1.

Quadro 1 – Caracterização dos Pacientes

	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Tempo de Diagnóstico; Estadiamento</b>	<b>Uso de Levodopa</b>	<b>Presença de Flutuações Motoras</b>	<b>Sintomas Predominantes</b>	<b>Discinesias</b>
<b>Caso 1</b>	Feminino	65 anos	12 anos; 4	Sim	Sim	Hemicorpo direito mais acometido com maior intensidade de rigidez. Em menor intensidade tremor de repouso, fala disfônica, anosmia, marcha festinante, freezing, bradicinesia e instabilidade postural. Relata ter dores diariamente	Discinesia de cabeça
<b>Caso 2</b>	Masculino	76 anos	10 anos; 3	Sim	Sim	Hemicorpo esquerdo mais comprometido, com maior intensidade do Tremor de repouso. Em menor intensidade rigidez e bradicinesia leve. Não relata dor	Discinesia de Cabeça e Membros Inferiores
<b>Caso 3</b>	Feminino	60 anos	10 anos; 4	Sim	Sim	Hemicorpo esquerdo mais acometido, com maior intensidade de rigidez e distonia do membro superior esquerdo (MSD). Em menor intensidade bradicinesia, marcha festinante, anosmia. Relata ter dores diariamente	Não apresenta
<b>Caso 4</b>	Masculino	49 anos	10 anos; 3	Sim	Sim	Hemicorpo direito mais acometido, com maior intensidade de rigidez. Em menor intensidade tremor de repouso e bradicinesia. Não relata dor	Discinesia de Cabeça

Fonte: Autor, 2019

### 3.4.3 Procedimentos de Randomização

Com intuito de reduzir a probabilidade de erros sistemáticos e permitir a utilização de testes estatísticos, foi realizada a alocação aleatória dos indivíduos por meio de sorteio para as duas doses experimentais (250µg THC e 28µg/mL de CBD e 1000µg de THC e 112µg/mL de CBD). A randomização foi realizada por uma pessoa não envolvida diretamente com o estudo, a qual ficou responsável pela identificação dos frascos contendo as respectivas doses do extrato, apenas com a identificação do paciente, sem constar identificação do conteúdo do frasco. A alocação aleatória foi guardada em envelope opaco, não translúcido e lacrado, e entregue aos pesquisadores para sua abertura somente depois de concluídos todos os testes. Todas as informações, relatos e registros foi de total sigilo por parte da pessoa que conduziu à randomização.

### 3.4.4 Esquema de Tratamento

O tratamento experimental consistiu no uso de 10 gotas diárias do extrato para as duas doses experimentais durante 60 dias. O extrato foi administrado à noite, antes de deitar, após a última dose diária de levodopa. Para a primeira dose, 10 gotas de extrato correspondiam à 250µg de THC e 28µg de CBD. Já para a segunda dose, 10 gotas do extrato correspondiam à 1000µg de THC e 112µg de CBD. Durante o tempo de intervenção com o extrato, o tratamento convencional foi mantido, não sendo incluído nenhum outro fármaco/substância, bem como nenhuma alteração de dose e/ou posologia dos medicamentos em uso, em especial o Prolopa® (levodopa 200mg + benserazida 50mg).

### 3.4.5 Avaliação Clínica

O estudo clínico contou com uma avaliação basal (T0), um dia antes do início da intervenção com EPCS. As ferramentas foram reaplicadas após 15 (T1), 30 (T2) e 60 (T3) dias do início da intervenção. As avaliações incluíram a análise da capacidade motora no período *off* com utilização da ferramenta BioFeed® e UPDRS, avaliação do estado clínico funcional pela UPDRS, e análise da dor em seus aspectos

sensitivos, motivacionais, cognitivos e outros, por meio do questionário McGill. As avaliações motoras foram realizadas sempre durante o período *off* de cada paciente.

#### 3.4.5.1 Procedimento para Avaliação Motora no Período *Off*

O BioFeed® consiste em um sistema de sensores de movimentos com comunicação por radiofrequência, sem fio, com o computador e lido por meio de um *software* gráfico. Cada sensor fez a leitura da posição em que ele se encontrava com relação ao solo utilizando a “aceleração” exercida pela gravidade sobre três eixos, transformando em um único ângulo, que determina o grau de abertura da articulação (CORTÉS et al., 2010). Com isso, foi possível a realização de análises quantitativas observando a amplitude do movimento em graus, o tempo necessário para realizar cada repetição do mesmo movimento, o tempo necessário para recrutamento muscular entre cada repetição do mesmo movimento. Foram realizadas avaliações de 15 (quinze) repetições dos seguintes movimentos: abdução de ombro, flexão de ombro, flexão de cotovelo e flexão de quadril ou extensão de joelho para pacientes incapazes de realizar flexão de quadril. Para cada movimento foram fixados dois sensores, um no tronco para determinar a amplitude real da articulação em movimento retirando a influência de compensações sobre o desempenho do movimento, e outro no segmento corporal em movimento. Os movimentos geraram traçados em gráficos tornando possível observações acerca da evolução do controle motor.

Contribuindo para avaliação motora no período *off* foi utilizado a parte 3 da UPDRS, que consiste na avaliação motora do momento, e foi realizada em todos os tempos de avaliação durante o período *off* de cada paciente.

#### 3.4.5.2 Procedimento para Avaliação do Estado Clínico Funcional

A avaliação sistemática da sintomatologia motora e não-motora e a progressão da incapacidade física decorrente (incluindo a discinesia induzida pela levodopa) foram realizadas por meio da UPDRS (FAHN, 1987; GOETZ et al., 2008; LOTAN et al., 2014). Essa escala é dividida em 4 (quatro) domínios: parte I: experiências não-motoras da vida diária; Parte II: experiências motoras da vida diária; Parte III: exame motor; e parte IV: complicações motoras. Os resultados desse teste



são expressos em escores para cada domínio que determinam a evolução do comprometimento do paciente ao longo do tratamento, sendo que quanto maior o escore maior o grau de comprometimento do paciente.

#### 3.4.5.3 Avaliação do Nível de Dor

O questionário de dor McGill foi utilizado para avaliar vários aspectos da dor, além de sua intensidade. Foram obtidas através dessa ferramenta medidas quantitativas da dor, por meio de palavras que o próprio paciente escolheu para expressar sua dor em quatro domínios: sensorial, motivacional, cognitivo e miscelânea. A avaliação da dor visou aferir a qualidade, duração e impacto na esfera psico-afetiva, além de determinar sua intensidade (MELZACK, 1975; DOS SANTOS et al., 2006; PIMENTA & TEIXEIRA, 1997). Os dados foram expressos em escores de intensidade de dor para cada domínio e o escore total de dor que determinam a evolução algica do paciente ao decorrer do tratamento.

### 3.5 Orçamento Financeiro

Os custos para realização dessa pesquisa foram cobertos pela bolsa de estudos fornecida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Além disso, contribuíram a Clínica de Fisioterapia Márcia Borges com o fornecimento da ferramenta BioFeed® e concessão de espaço físico para realização das avaliações motoras. A UNILA com o fornecimento de transporte para os pacientes e pesquisadores realizarem a coleta de dados. A UFPR com o doseamento do extrato. A AMPP pela disposição de espaço físico para realização das avaliações clínicas.

### 3.6 Análise dos Dados

As variáveis quantitativas comparadas neste estudo obtidas através do *software* Biofeed® (quinze repetições) foram avaliadas individualmente para cada paciente. Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil (25-75%). O teste de Friedman foi realizado visando detectar interações entre as medianas dos tratamentos. Quando significativo, foi realizado o pós-teste de Dunn com o objetivo de

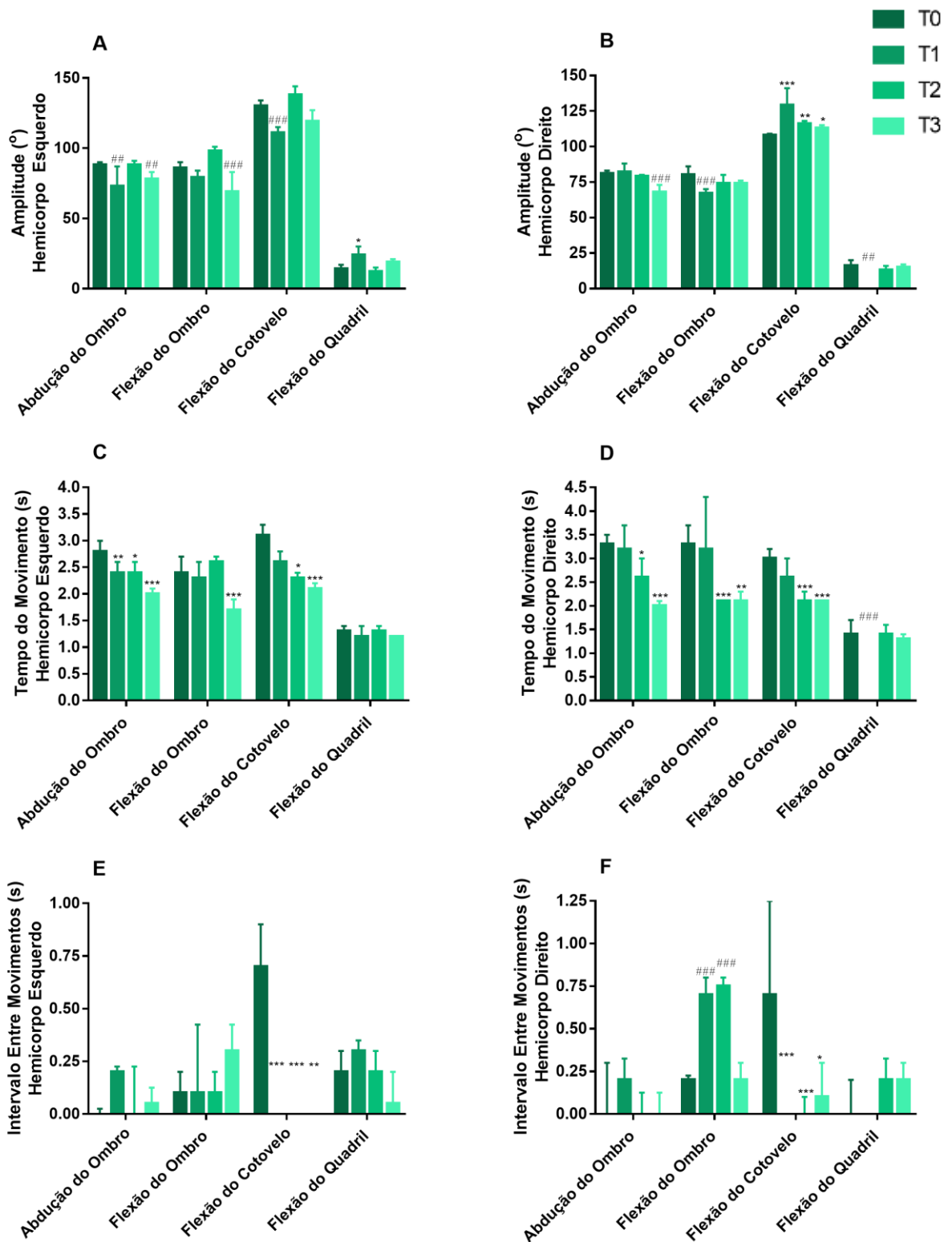
testar igualdade de medianas entre os tratamentos. Os testes foram bi-caudais, e  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Para todas as análises utilizou-se o *software* GraphPad Prism 7.0 para Windows (GraphPad Software, Inc., La Jolla, Califórnia, EUA). Para a avaliação da UPDRS e McGill não foi possível realizar testes estatísticos devido ao número amostral insuficiente, sendo os resultados apresentados em gráficos representativos para cada paciente, com os valores absolutos obtidos em cada tempo de avaliação.

## 4 RESULTADOS

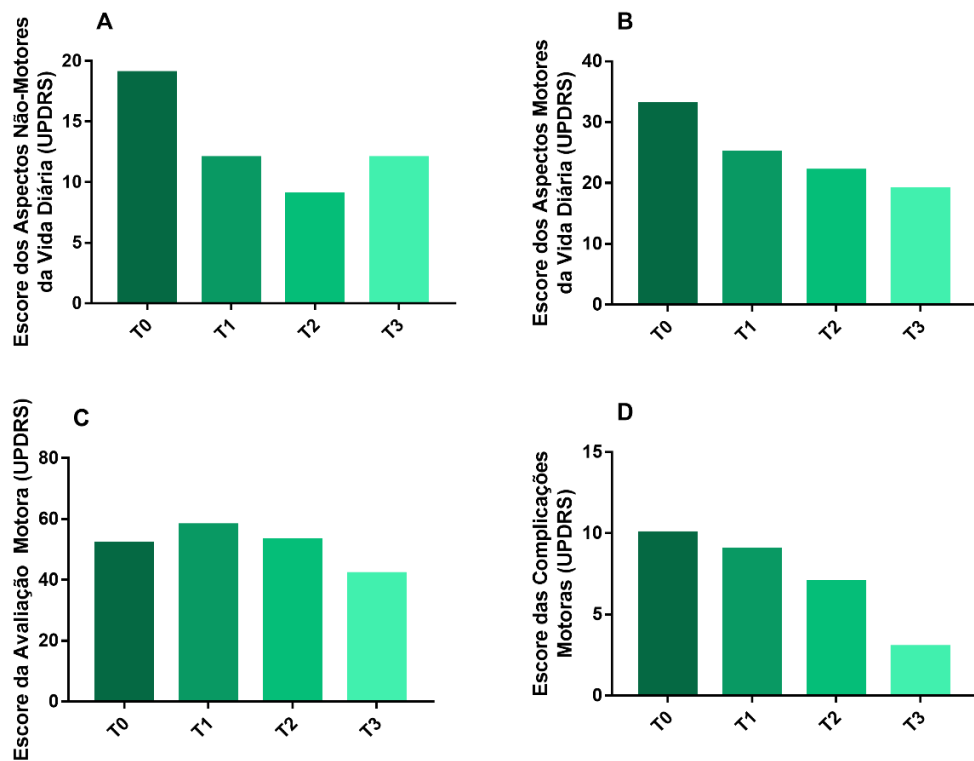
Caso 1: A dose de extrato utilizado por esta paciente foi 250µg de THC e 28µg de CBD. A avaliação motora pela ferramenta BioFeed® demonstrou que a amplitude média dos movimentos teve aumento significativo em comparação com a amplitude média basal para flexão de cotovelo direito e redução significativa para abdução de ombro direito e esquerdo e flexão de ombro esquerdo (Figura 5A e 5B). A análise dos tempos médios necessários para cada repetição dos movimentos demonstrou diminuição significativa ao longo do tempo para todos os movimentos de membros superiores (Figura 5C e 5D). O tempo médio do intervalo de tempo entre as repetições dos movimentos teve redução significativa para o movimento de flexão de cotovelo direito e esquerdo (Figura 5E e 5F).

A avaliação pela ferramenta UPDRS demonstrou que, de modo geral, houve redução nos escores para os quatro domínios comparados com a avaliação basal (Figura 6). A avaliação da dor pelo questionário McGill demonstrou que houve redução dos escores após 15 dias de tratamento (T1), porém essa redução não se manteve ao longo de toda intervenção (Figura 7).

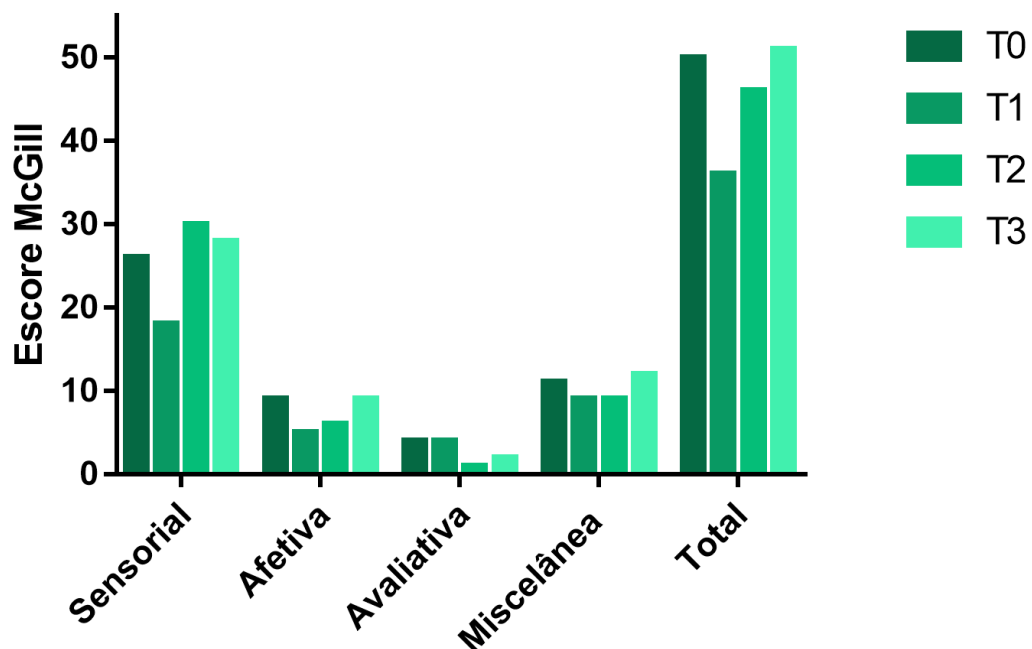
Atrelados aos resultados das avaliações estão os principais relatos da paciente. *“Eu estou melhor, ajudou no meu sono, estou ficando menos tempo travada e estou dormindo melhor”*; *“Eu não tive nenhum efeito ruim, só melhorei”*; *“Eu quero continuar o tratamento porque foi bom e me ajudou”*.



**Figura 5. Evolução da Capacidade Motora no Período Off do Paciente do Caso 1 em Tratamento com 250µg de THC e 28µg de CBD.** Dados obtidos pela evolução ao longo do tempo da amplitude do movimento (A e B), tempo de realização de cada repetição do movimento (C e D) e intervalo de tempo entre as repetições do movimento (E e F), através do registro pelo sistema de sensores e *software* BioFeed®. Os dados são expressos como mediana e intervalo interquartil (25-75%). ANOVA de Friedman para medidas repetidas com pós-teste de Dunn. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  e \*\*\* $p < 0,001$  quando houve efeito positivo comparado com T0. # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$  e ### $p < 0,001$  quando houve efeito negativo comparado com T0.



**Figura 6. Evolução do Escore da UPDRS do Paciente do Caso 1 em Tratamento com 250 $\mu$ g de THC e 28 $\mu$ g de CBD.** O gráfico (A) representa a evolução do escore dos aspectos não-motores da vida diária (Parte 1 da UPDRS), (B) representa o escore dos aspectos motores da vida diária (Parte 2 da UPDRS), (C) representa o escore da avaliação motora no período off (Parte 3 da UPDRS) e (D) representa o escore das complicações motoras (Parte 4 da UPDRS).

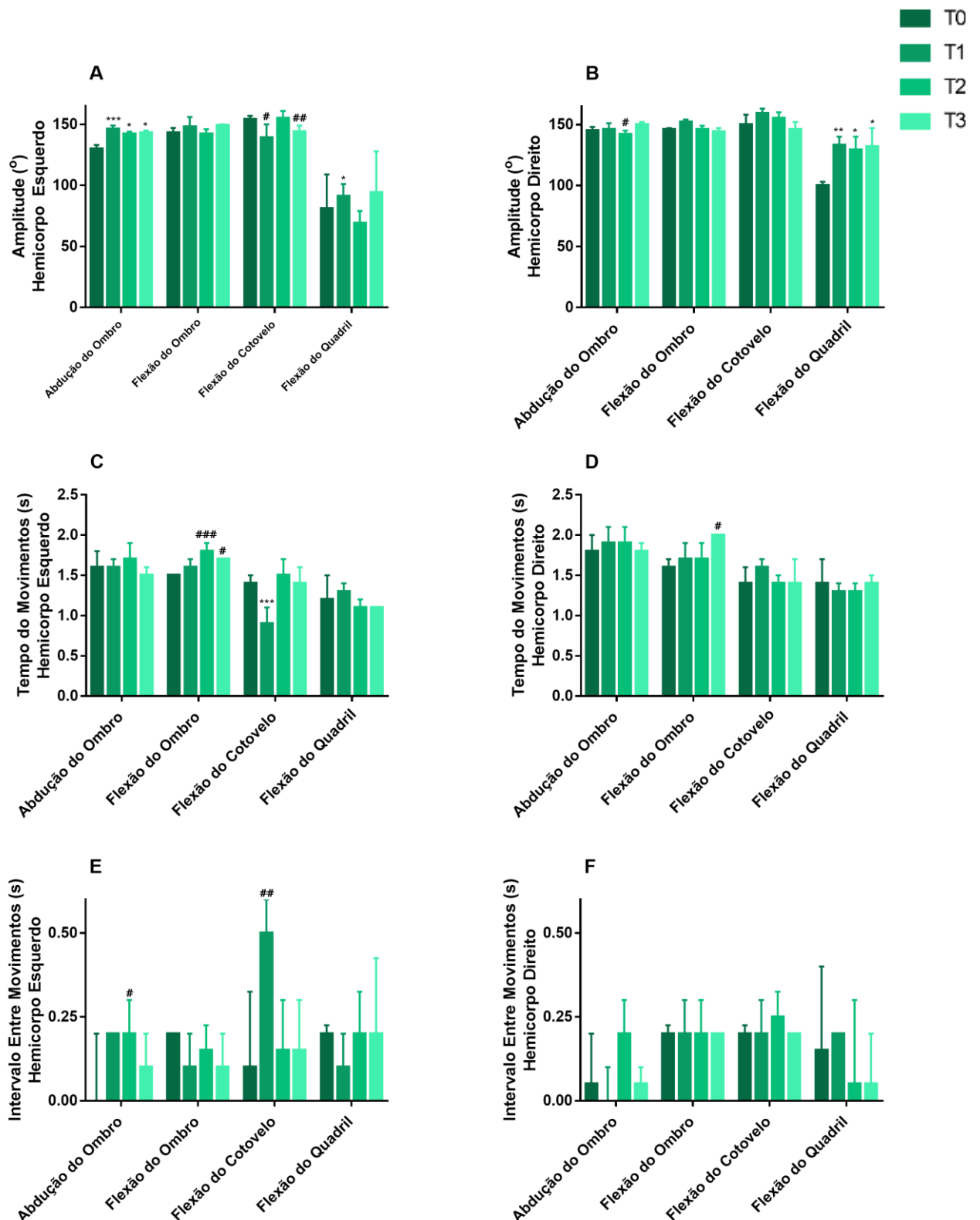


**Figura 7. Evolução do Escore do Questionário McGill do Paciente do Caso 1 em Tratamento com 250 $\mu$ g de THC e 28 $\mu$ g de CBD.** O gráfico representa a evolução dos escores de dor para cada domínio do questionário.

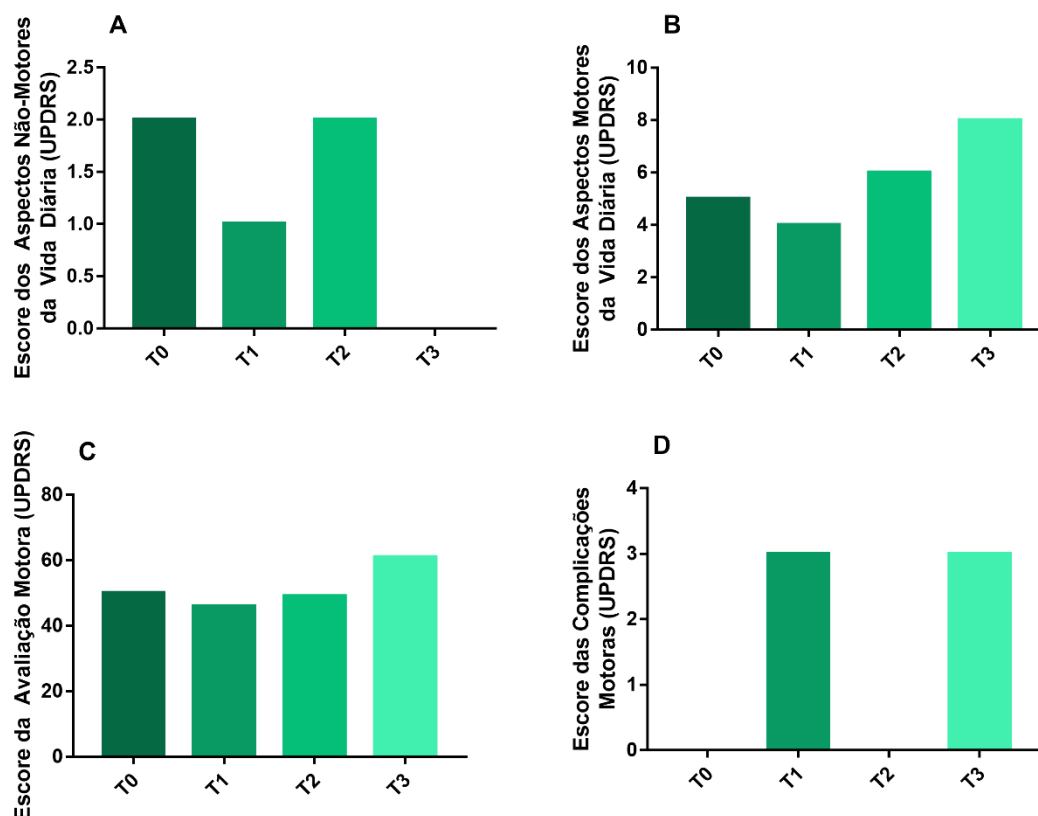
Caso 2: A dose de extrato utilizado por este paciente foi 250µg de THC e 28µg de CBD. A avaliação motora pela ferramenta BioFeed® demonstrou que a amplitude média teve aumento significativo após 60 dias de tratamento para abdução de ombro esquerdo e flexão de quadril direito. Em contrapartida a amplitude média teve redução significativa para flexão de cotovelo esquerdo (Figura 8A e 8B). A análise dos tempos médios necessários para cada repetição dos movimentos demonstrou aumento significativo para o movimento de flexão de cotovelo direito e esquerdo (Figura 8C e 8D). O tempo médio do intervalo de tempo entre as repetições dos movimentos não teve variação significativa e mantida para nenhum movimento testado (Figura 8E e 8F).

A avaliação pela ferramenta UPDRS demonstrou que, de modo geral, houve aumento nos escores para os domínios 2, 3 e 4 comparados com a avaliação basal, e redução no escore do domínio 1 após 60 dias de tratamento comparado à avaliação basal (Figura 9).

O paciente relatou não sentir dor em nenhum ponto de seu corpo e manteve-se sem relatos de dor até o final do estudo. Junto aos resultados obtidos pelas ferramentas de avaliação estão os principais relatos do paciente. *“Eu achei boa a minha experiência de usar o extrato”*; *“Diminuiu bastante o tremor do lado direito do meu corpo e um pouco do lado esquerdo”*; *“Não tive nenhum efeito ruim”*; *“Melhorou os horários que eu ficava tremendo mais”*; *“Meu sono e humor estão 100%”*; *“Quero continuar o tratamento depois que terminar o estudo”*.



**Figura 8. Evolução da Capacidade Motora no Período Off do Paciente do Caso 2 em Tratamento com 250µg de THC e 28µg de CBD.** Dados obtidos pela evolução ao longo do tempo da amplitude do movimento (A e B), tempo de realização de cada repetição do movimento (C e D) e intervalo de tempo entre as repetições do movimento (E e F), através do registro pelo sistema de sensores e *software* BioFeed®. Os dados são expressos como mediana e intervalo interquartil (25-75%). ANOVA de Friedman para medidas repetidas com pós-teste de Dunn. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  e \*\*\* $p < 0,001$  quando houve efeito positivo comparado com T0. # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$  e ### $p < 0,001$  quando houve efeito negativo comparado com T0.



**Figura 9. Evolução do Escore da UPDRS do Paciente do Caso 2 em Tratamento com 250 $\mu$ g de THC e 28 $\mu$ g de CBD.** O gráfico (A) representa a evolução do escore dos aspectos não-motores da vida diária (Parte 1 da UPDRS), (B) representa o escore dos aspectos motores da vida diária (Parte 2 da UPDRS), (C) representa o escore da avaliação motora no período *off* (Parte 3 da UPDRS) e (D) representa o escore das complicações motoras (Parte 4 da UPDRS).

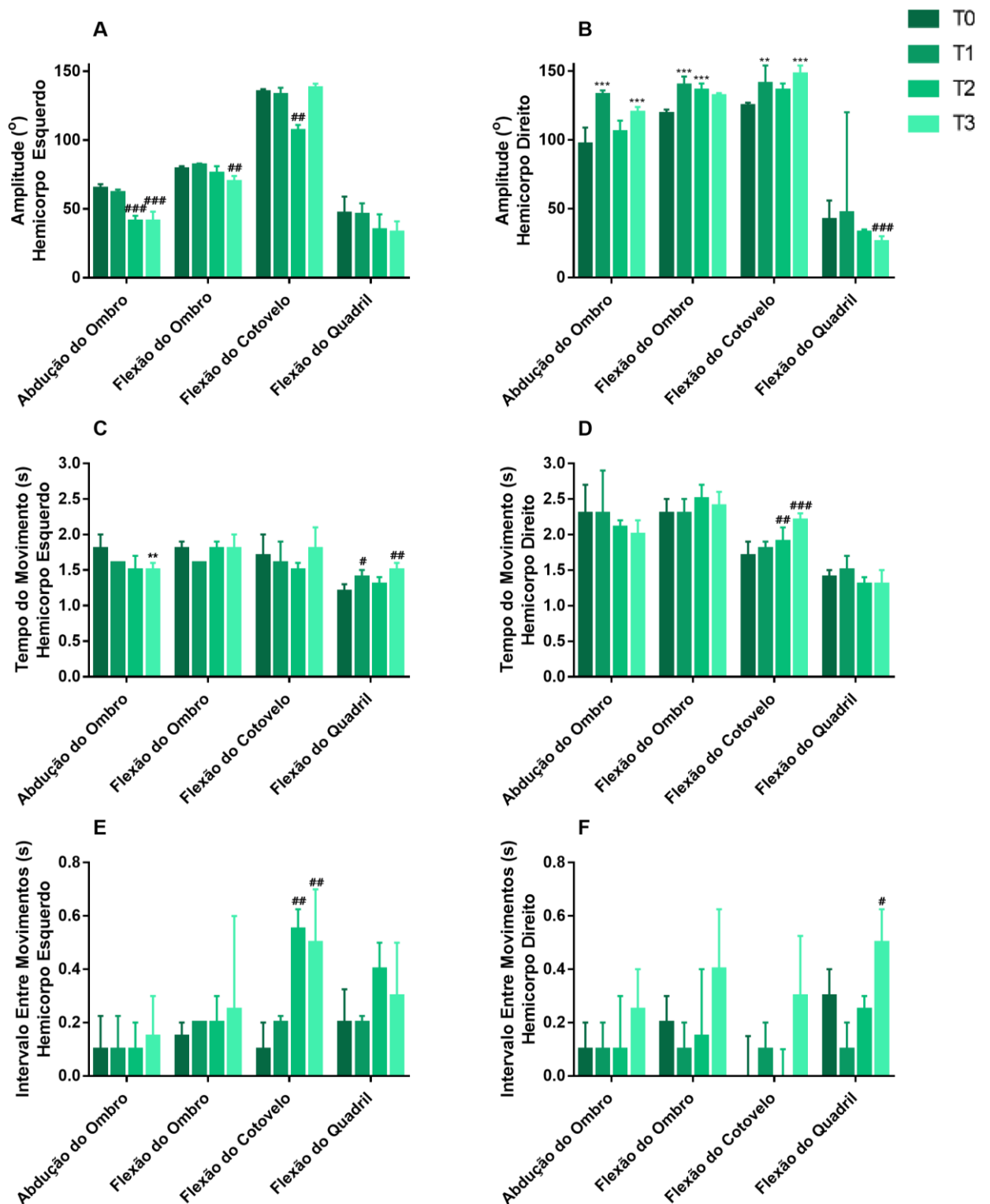
Caso 3: A dose de extrato utilizado por esta paciente foi 1000 $\mu$ g de THC e 112 $\mu$ g de CBD. A avaliação motora pela ferramenta BioFeed<sup>®</sup> demonstrou aumento significativo da amplitude média dos movimentos de abdução e flexão de ombro direito e flexão de cotovelo direito. Houve redução significativa da amplitude média para os movimentos de abdução e flexão de ombro esquerdo e flexão de quadril direito (Figura 10A e 10B). A análise dos tempos médios necessários para cada repetição dos movimentos demonstrou diminuição significativa para o movimento de abdução de ombro esquerdo e aumento significativo para flexão de quadril esquerdo e flexão de cotovelo direito (Figura 10C e 10D). O tempo médio do intervalo de tempo entre as repetições dos movimentos teve aumento significativo para o movimento de flexão de cotovelo esquerdo e flexão de quadril direito (Figura 10E e 10F).



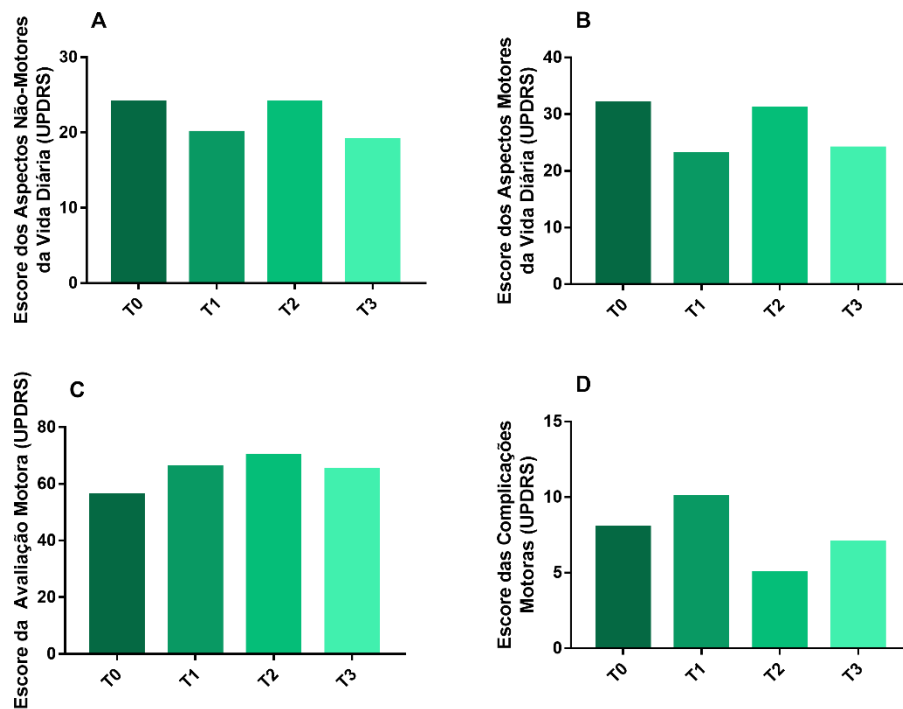
A avaliação pela ferramenta UPDRS demonstrou de modo geral redução nos escores para os domínios 1, 2 e 4 comparados com a avaliação basal e aumento no escore do domínio 3 comparado ao basal (Figura 11).

A avaliação da dor pelo questionário McGill demonstrou que houve redução dos escores nos domínios sensorial, avaliativa e escore de dor total. Demonstrou-se aumento no escore do domínio miscelânea até 30 dias de tratamento com posterior redução ao completar 60 dias de tratamento ao se comparar com o nível basal. Além disso, verificou-se aumento no escore do domínio afetivo da dor após 60 dias de tratamento (Figura 12).

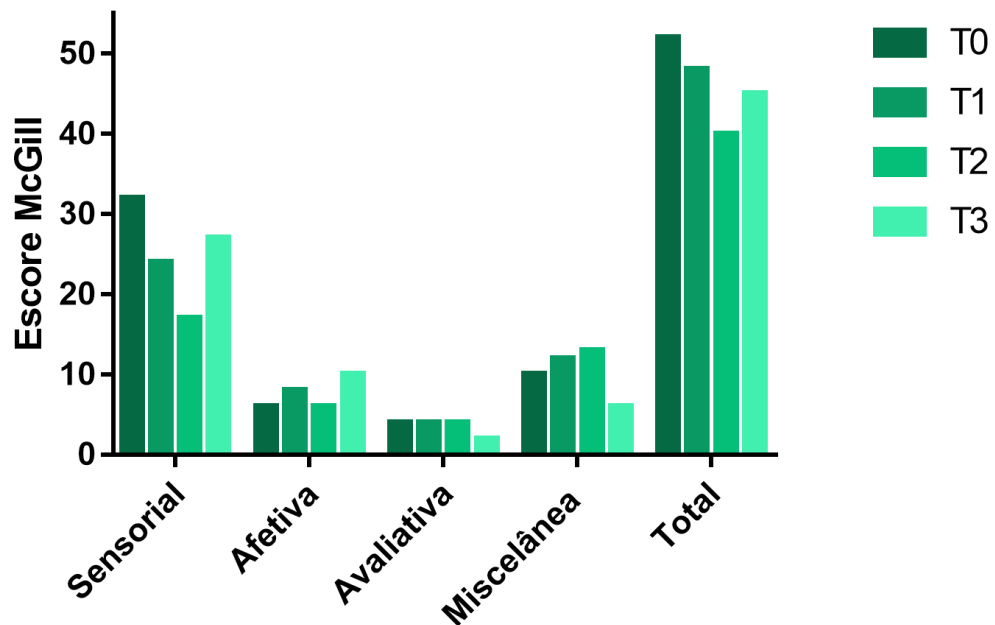
Atrelados aos resultados das avaliações estão os principais relatos da paciente. *“Eu estou gostando do tratamento com extrato e estou me sentindo um pouco melhor”*; *“O tratamento está me ajudando no dia-a-dia e eu gostei do tratamento”*; *“Só teve coisa boa com o tratamento, melhorou os off. Agora tenho pouco off”*; *“Meu sono e meu humor melhoraram um pouco”*; *“Eu quero continuar com o tratamento porque está me fazendo bem”*.



**Figura 10. Evolução da Capacidade Motora no Período Off do Paciente do Caso 3 em Tratamento com 1000µg de THC e 112µg de CBD.** Dados obtidos pela evolução ao longo do tempo da amplitude do movimento (A e B), tempo de realização de cada repetição do movimento (C e D) e intervalo de tempo entre as repetições do movimento (E e F), através do registro pelo sistema de sensores e *software* BioFeed®. Os dados são expressos como mediana e intervalo interquartil (25-75%). ANOVA de Friedman para medidas repetidas com pós-teste de Dunn. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  e \*\*\* $p < 0,001$  quando houve efeito positivo comparado com T0. # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$  e ### $p < 0,001$  quando houve efeito negativo comparado com T0.



**Figura 11. Evolução do Escore da UPDRS do Paciente do Caso 3 em Tratamento com 1000µg de THC e 112µg de CBD.** O gráfico (A) representa a evolução do escore dos aspectos não-motores da vida diária (Parte 1 da UPDRS), (B) representa o escore dos aspectos motores da vida diária (Parte 2 da UPDRS), (C) representa o escore da avaliação motora no período *off* (Parte 3 da UPDRS) e (D) representa o escore das complicações motoras (Parte 4 da UPDRS).

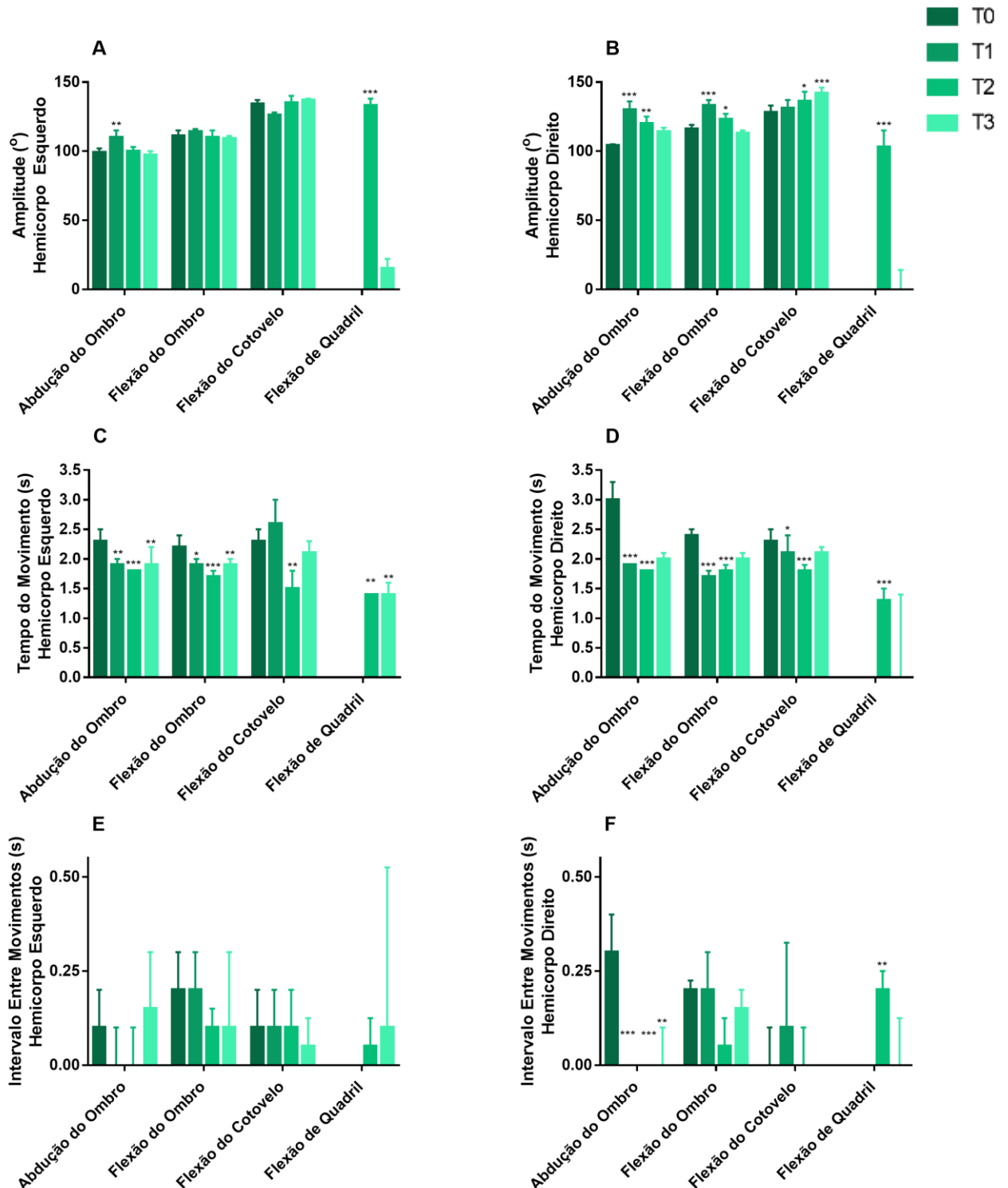


**Figura 12. Evolução do Escore do Questionário McGill do Paciente do Caso 3 em Tratamento com 1000µg de THC e 112µg de CBD.** O gráfico representa a evolução dos escores de dor para cada domínio do questionário.

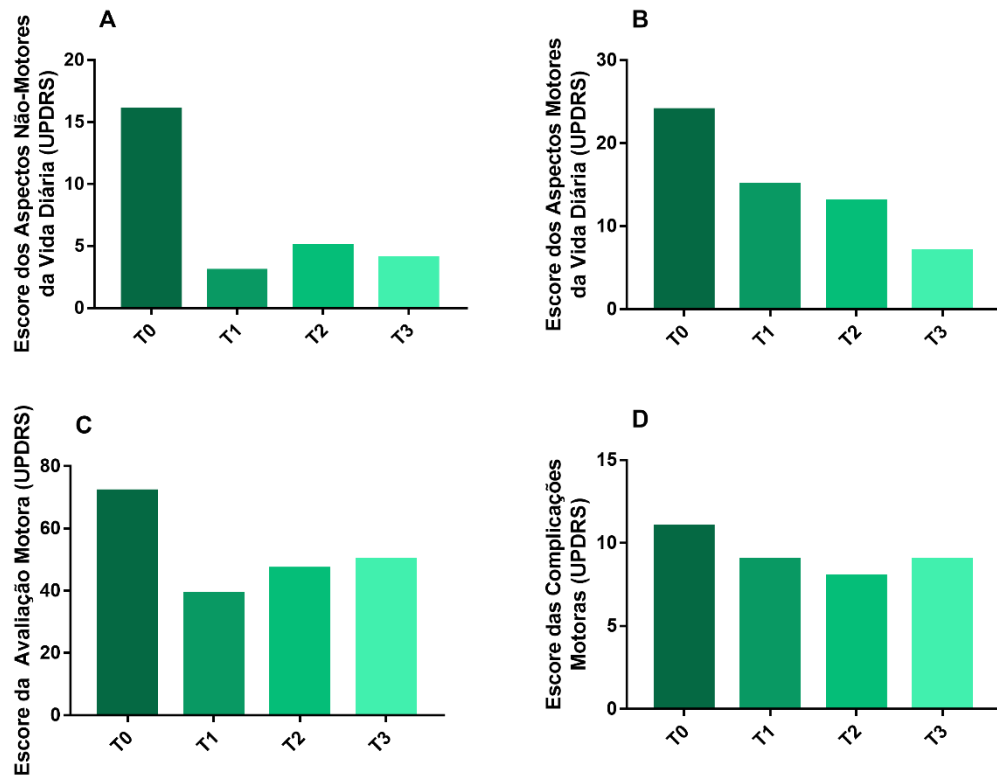
Caso 4: A dose de extrato utilizado por esta paciente foi 1000µg de THC e 112µg de CBD. A avaliação motora pela ferramenta BioFeed® demonstrou que a amplitude média teve aumento significativo para os movimentos de abdução e flexão de ombro direito que se manteve até 30 dias após início da intervenção, flexão de cotovelo direito que se manteve até 60 dias de intervenção, flexão de quadril direito e esquerdo e abdução de ombro esquerdo nos primeiros 15 dias de tratamento (Figura 13A e 13B). A análise dos tempos médios necessários para cada repetição dos movimentos demonstrou redução significativa para todos os movimentos de membros superiores ao longo do tempo comparados a média de tempo basal (Figura 13C e 13D). Quando os membros inferiores foram avaliados, houve aumento do tempo comparado à avaliação basal, pois nesta avaliação o paciente não era capaz de realizar o movimento solicitado. O intervalo médio entre as repetições foi significativamente menor para o movimento de abdução de ombro direito e significativamente maior para flexão de quadril direito (Figura 13E e 13F).

A avaliação pela ferramenta UPDRS demonstrou de modo geral redução nos escores para todos os domínios comparados com a avaliação basal (Figura 14).

O paciente relatou não sentir dor em nenhum ponto de seu corpo e manteve-se sem relatos de dor até o final do estudo. Junto aos resultados obtidos pelas ferramentas de avaliação estão os principais relatos do paciente. *“Eu tenho a declarar que o tratamento que estou fazendo com extrato me fez muito bem, melhorou meu sono, minha hora de off, estou conseguindo dormir e vivendo bem melhor”;* *Espero que eu possa continuar fazendo esse tratamento, que não pare, pois pra mim está sendo muito bom”;* *“Eu estou conseguindo dormir melhor, demoro mais para entrar em off depois que comecei o tratamento e só tenho a agradecer”.*



**Figura 13. Evolução da Capacidade Motora no Período Off do Paciente do Caso 4 em Tratamento com 1000µg THC e 112µg de CBD.** Dados obtidos pela evolução ao longo do tempo da amplitude do movimento (A e B), tempo de realização de cada repetição do movimento (C e D) e intervalo de tempo entre as repetições do movimento (E e F), através do registro pelo sistema de sensores e *software* BioFeed®. Os dados são expressos como mediana e intervalo interquartil (25-75%). ANOVA de Friedman para medidas repetidas com pós-teste de Dunn. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  e \*\*\* $p < 0,001$  quando houve efeito positivo comparado com T0. # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$  e ### $p < 0,001$  quando houve efeito negativo comparado com T0.



**Figura 14. Evolução do Escore da UPDRS do Paciente do Caso 4 em Tratamento com 1000 $\mu$ g de THC e 112 $\mu$ g de CBD.** O gráfico (A) representa a evolução do escore dos aspectos não-motores da vida diária (Parte 1 da UPDRS), (B) representa o escore dos aspectos motores da vida diária (Parte 2 da UPDRS), (C) representa o escore da avaliação motora no período *off* (Parte 3 da UPDRS) e (D) representa o escore das complicações motoras (Parte 4 da UPDRS).

## 5 DISCUSSÃO

As duas doses de EPCS neste estudo demonstraram que, de modo geral, há potencial terapêutico dos canabinoides na sintomatologia da DP. Tais efeitos se demonstraram de maneiras diferentes entre os quatro casos avaliados, podendo ter efeito benéfico sobre sintomas não-motores, motores ou ambos.

De modo geral, os efeitos dos canabinoides na sintomatologia motora e não-motora, demonstrados neste estudo podem ser explicados farmacologicamente. Os receptores canabinoides encontrados nas pré-sinapses em neurônios centrais e periféricos facilitam a inibição da liberação de neurotransmissores (HOWLETT et al., 2002). A ativação dos receptores CB<sub>1</sub> na membrana leva à diminuição do acúmulo de adenosina monofosfato cíclico (AMP<sub>c</sub>) que promove fechamento dos canais de cálcio, abertura dos canais de potássio e estimulação de proteínas quinases levando à redução na liberação de neurotransmissores (BONFA, VINAGRE, FIGUEIREDO, 2008; BRUCKI et al., 2015). Mecanicamente, o efeito de agonistas canabinoides na atividade motora e discinesia da DP pode ser atribuído à sua atuação na via indireta de transmissão dos núcleos da base, na qual aumenta a transmissão gabaérgica pela interação com receptores CB<sub>1</sub> localizados no globo pálido externo (SIERADZAN et al., 2001; FOX et al., 2002; GONZALEZ et al., 2009; MANEUF, CROSSMAN, BROTCHE, 1996). Ainda, aponta-se a vantagem em se administrar o CBD juntamente ao THC objetivando melhora sintomática na DP (FERNANDEZ-RUIZ et al., 2013). Essa vantagem explica-se pelo fato de que o THC tem-se demonstrado capaz de atuar diretamente como neuroprotetor em modelos de cultura de células humanas da DP por meio de modulação positiva de receptores canabinoides em resposta a neurotoxinas, com uma ação protetora independente de receptores (CARROLL et al., 2012). Por outro lado, o CBD também corrobora com o efeito neuroprotetor do THC por seus mecanismos antioxidantes e sua capacidade de reduzir a excitotoxicidade e influxo excessivo de cálcio, reduzir processos inflamatórios através da modulação de processos gliais relacionados à sobrevivência neuronal, e aumentar a densidade de receptores CB<sub>2</sub> diminuídas na DP (CHAGAS et al., 2014; SAGREDO et al., 2007; PRICE et al., 2009).

### **Efeito do Extrato Sobre a Rigidez**

A rigidez é um dos sintomas cardinais da DP e deriva-se da degeneração de axônios que partem da substância negra, no mesencéfalo, para o estriado, culminando no deficit dopaminérgico e conseqüente degeneração dos núcleos da base (JANKOVIC, 2008; DUNNETT & BJÖRKLUND, 1999). A deficiência de dopamina resulta em efeitos extrapiramidais, que se refletem em sintomas periféricos, em especial a rigidez muscular e seus deficit nas atividades musculares e coordenação do movimento (JANKOVIC, 2008; JANKOVIC, 2007; DUNNETT & BJÖRKLUND, 1999). Associado a isso, ocorre atrofia de fibras musculares brancas e hipertrofia de fibras musculares vermelhas, o que relaciona-se a redução de força muscular e aumento do tônus, sendo conseqüência do desuso de unidades motoras fásicas de alto limiar e aumento do uso de unidades tônicas de baixo limiar devido a rigidez (EDSTRÖM, 1970; ROSSI et al., 1996).

No caso dos pacientes dos casos 1, 3 e 4, que tinham maior predominância do sintoma de rigidez, o tratamento com as duas doses de THC (250µg e 1000 µg) demonstrou potencial terapêutico na redução dos sintomas motores e/ou sintomas não-motores, já que de modo geral tiveram ganhos nas ferramentas de avaliação aplicadas. Apesar de escassos, estudos clínicos também demonstram a eficácia de canabinoides em melhorar os sintomas da DP. Entretanto, tais estudos limitam-se à utilização de canabinoides sintéticos ou isolados (CHAGAS et al., 2014; ZUARDI et al., 2009; DOS SANTOS, HALLAK & CRIPPA, 2019). Em um estudo clínico envolvendo 21 voluntários, demonstrou-se que a administração de CBD em cápsulas com 99,9% de pureza melhoraram significativamente os sintomas não-motores, porém não promoveram incremento motor significativo com uma dose de 300mg, de acordo com o relatório do paciente e avaliação médica por meio da Escala da Doença de Parkinson-39 (PDQ-39) e a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS) (CHAGAS et al., 2014). Ainda, um estudo duplo-cego randomizado, controlado por placebo e cruzado, para determinar a eficácia do CBD sintético na discinesia revelou que o canabinoide reduziu de forma significativa a discinesia quando comparado ao grupo placebo (SIERADZAN et al., 2001). Além disso, um estudo demonstra que a estimulação de receptores canabinoides diminui a discinesia induzida pela levodopa, sendo o mecanismo principal de tal evento a capacidade dos



canabinoides em reduzir a liberação de GABA nas regiões de produção dos núcleos basais (FOX et al., 2002).

Os resultados das ferramentas aplicadas neste estudo demonstraram que o uso de extratos à base da planta em doses menores do que as descritas em estudos com substâncias isoladas, podem ter resultados mais concretos sobre sintomas motores e não-motores da DP. Estes resultados são corroborados por evidências de que pacientes que tomam extratos à base de *Cannabis* em doses significativamente mais baixas, neste caso para tratamento de epilepsias, podem ter resultados evidentes no alívio dos sintomas (PAMPLONA, DASILVA & COAN, 2018). Além disso, um estudo de metanálise demonstrou que quando é utilizado extratos à base de *Cannabis* é necessário menos de um terço (1/3) da dose para se obter o mesmo resultado de quando é feita a utilização de extratos ricos em CBD ou CBD purificado, e isso é devido ao sinergismo de todos os componentes da planta (PAMPLONA, DASILVA & COAN, 2018). Favorecendo estes estudos, quando avaliado a percepção de pacientes portadores de DP sobre a eficácia da *Cannabis* nos sintomas da doença, um estudo expôs que após o uso da *Cannabis* os sintomas melhoraram significativamente os motores, como o tremor de repouso, bradicinesia, rigidez muscular, discinesia induzida por levopoda (VENDEROVA et al., 2004). Outrossim, um estudo realizado com pacientes que receberam autorização do Ministério da Saúde de Israel para fumar *Cannabis* como terapia complementar da DP, evidenciou que a *Cannabis* fumada possui efeito significativo em sintomas motores, nível de dor, melhoras na qualidade do sono, sem efeitos adversos importantes (LOTAN et al., 2014).

O incremento motor observado pode estar relacionado com o efeito dos fitocannabinoides nos mecanismos sinápticos das vias dos núcleos da base (HERKENHAM et al., 1991; FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2011). Os fitocannabinoides podem estar promovendo redução da rigidez muscular e/ou na melhora do recrutamento de unidades motoras (KEATING, 2017; FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2011). Assim, a redução da rigidez muscular explicaria o fato da melhora nos escores da parte 2 da UPDRS que refletem os aspectos motores da vida diária do paciente, como atividades de higiene, vestir-se, caminhar, falar; e da parte 3 da UPDRS que é o exame motor para atestar a severidade dos sintomas motores (RASCOL et al., 2011). Além disso, estes resultados obtidos pela UPDRS, que consiste na principal

ferramenta de avaliação clínica, são corroborados pela melhora na coordenação do movimento vista pelo BioFeed<sup>®</sup>, evidenciado principalmente pela maior agilidade em realizar os movimentos. Entretanto, para testar esse incremento do recrutamento neuromuscular é necessário incluir ferramentas neurofisiológicas, como a eletroneuromiografia (EMG). Os efeitos de diminuição da rigidez já foram evidenciados com o uso do SATIVEX<sup>™</sup> em pacientes com esclerose múltipla, além de ter se demonstrado eficaz em reduzir a espasticidade, hipertonia e dor nesta patologia em doses mais de 30 vezes maiores do que as utilizadas nesse estudo (KEATING, 2017; GUY & STOTT, 2005; ZAJICEK et al., 2012; GW PHARMA LTD, 2015). Isso demonstra que além de potencial para redução dos sintomas motores, a utilização de canabinoides associados ao tratamento da DP é bastante seguro nas doses testadas.

### **Efeito do Extrato Sobre o Tremor Parkinsoniano**

O tremor parkinsoniano tem sido descrito como resultado da ação combinada de dois circuitos neuronais. Primeiramente o circuito cerebelo-tálamo-cortical que promove a hiperpolarização do núcleo ventro-lateral posterior do tálamo pela via cerebelar gerando o tremor (HELMICH et al., 2012). Posteriormente o circuito estriado-tálamo-cortical que sofre perda gradual de neurônios dopaminérgicos da substância negra que ocasiona aumento da excitação de neurônios do núcleo subtalâmico, o que leva a ativação dos episódios de tremor (BLANDINI et al., 2000).

Neste estudo, o tremor era sintoma predominante apenas para o paciente do caso 2, que fez tratamento com a dose de 250µg de THC. As ferramentas de avaliação utilizadas não evidenciaram efeitos motores benéficos para este paciente após início da intervenção. Na verdade, foi demonstrado aumento nos escores dos domínios 2 e 3 da UPDRS que avaliam aspectos motores, dentre eles o tremor. Corroborando com os resultados da UPDRS, também não se obteve melhora na performance de execução dos movimentos testados pela ferramenta BioFeed<sup>®</sup>. Entretanto, segundo relato do paciente, ocorreu redução do tremor, sendo mais perceptível para o hemisfério direito que possui menor comprometimento. Assim, é necessário ferramentas mais robustas para avaliação específica do tremor.

Tem sido proposto que os agonistas canabinoides, como THC, podem reduzir a hiperexcitação da via subtálamo-nigral o que poderia ser a via de promoção

de redução do tremor parkinsoniano (STAMPANONI BASSI et al., 2017; SAÑUDO-PEÑA, TSOU & WALKER, 1999). Entretanto, estudos que avaliam o potencial terapêutico da *Cannabis* sobre o tremor parkinsoniano são escassos e em sua maioria não são estudos controlados, ou duplo-cegos, utilizam a via de administração fumada, ou ainda utilizam canabinoides sintéticos, além de frequentemente revelarem resultados paradoxais e inconclusivos (ARJMAND et al., 2015; STAMPANONI BASSI et al., 2017; VENDEROVÁ et al., 2004; FRANKEL et al., 1990; LOTAN et al., 2014). Além disso, fatores emocionais, como a ansiedade, têm sido descritos como interferentes no tremor parkinsoniano (FRANKEL et al., 1990; LOTAN et al., 2014). Apesar de que o paciente do caso 2 não ter apresentado resultados benéficos significativos, ou até mesmo demonstrado piora dos escores das ferramentas, observou-se incrementos dos aspectos não-motores da vida diária, avaliados pela parte 1 da UPDRS, junto à relatos positivos do paciente sobre o tratamento, em especial ao que se refere ao tremor que é o sintoma predominante neste indivíduo.

### **Efeito do Extrato Sobre a Dor**

A dor é um dos sintomas não-motores mais presentes nos pacientes portadores de DP (SILVA, VIANA & QUAGLIATO, 2008; FABBRINI et al., 2013; SMELTERE, KUZNECOVS, ERTS, 2017; GHORBANI SAEEDIAN et al., 2014; BARONE, 2011; RANA et al., 2015), e os efeitos dos canabinoides sobre esse sintoma já estão bem estabelecidos, já sendo inclusive comercializado para esta finalidade (BONFA, VINAGRE, FIGUEIREDO, 2008; BRUCKI et al., 2015; RUSSO, GUY & ROBSON, 2007; ROG et al., 2005; MCCARBERG, 2007; STOCKINGS et al., 2018; MADDEN et al., 2018; ALLAN et al., 2018). O Sativex™ é um spray usualmente utilizado para o tratamento da dor relacionado a esclerose múltipla, e possui proporção de 1:1 entre os principais canabinoides (THC e CBD) (ROG et al., 2005). Cada spray desse medicamento contém 2,7mg de THC, que é uma concentração quase três vezes maior do que a maior dose utilizada neste estudo. Ainda, no tratamento da dor na esclerose múltipla o paciente titula sua dose de acordo com a intensidade da dor, podendo chegar até cerca de 30mg (GW PHARMA LTD, 2015). Estudos que avaliam a eficácia da *Cannabis* na DP demonstram que em doses equiparadas às do Sativex™ promovem diminuição dos níveis de dor utilizando como instrumento de avaliação o questionário McGill (LOTAN et al., 2014; SHOHET et al., 2017; BALASH et al., 2017).

Apesar de que o uso de *Cannabis* está associado a redução algica, as doses utilizadas neste estudo não foram capazes de sustentar esse efeito ao longo da intervenção nos dois casos avaliados. Corroborando com os resultados obtidos sobre a dor, um estudo indica que doses maiores de THC (25mg até três vezes ao dia) são potentes analgésicos para dores crônicas, enquanto doses menores não promovem redução algica significativa (WARE et al., 2010). Outro estudo indica que doses de até 25mg diárias de THC administrado sob forma de extrato oral é capaz de promover melhora significativa dos níveis de dor (SERPELL et al., 2014). Ainda, um estudo demonstrou que o efeito antinociceptivo da *Cannabis* é dependente da dose, sendo necessárias doses mais altas de THC para promover esse efeito (GREENWALD & STITZER, 2000). Com isso, pode-se dizer que a dose utilizada neste estudo foi abaixo da dose analgésica dos canabinoides, e portanto não foi capaz de promover efeitos analgésicos. Além disso, a queixa algica não era um dos sintomas de maior impacto na qualidade de vida dos pacientes avaliados, e portanto não foram percebidos efeitos consideráveis sobre ela.

### **O BioFeed® Como Ferramenta de Avaliação da DP**

O BioFeed® demonstrou-se uma potencial ferramenta para avaliação da capacidade motora dos pacientes com DP. Isso porque através dele é possível medir a inclinação de um membro em relação ao solo e o grau de abertura da articulação (CORTÉS et al., 2010). Com isso, é possível analisar os sintomas motores da DP. Neste estudo foi possível adaptar a ferramenta para análise de sintomas como a rigidez dos membros que refletem na capacidade do paciente realizar o movimento, traduzida na amplitude média do movimento. Também foi possível analisar a bradicinesia e capacidade de manter o movimento durante uma sessão de 15 repetições. Tais resultados foram condizentes com a evolução dos escores da UPDRS para os 4 pacientes avaliados neste estudo. Considerando que a UPDRS é a ferramenta mais utilizada em estudos clínicos da DP (GOULART & PEREIRA, 2004) e que os resultados obtidos pelo BioFeed® acompanhou seus escores, esta ferramenta se mostra promissora para avaliar de forma mais específica a evolução motora dos pacientes portadores de DP ao longo de seus tratamentos.

A UPDRS é a ferramenta mais aceita e utilizada para análise funcional de paciente com DP (GOULART & PEREIRA, 2004; GOETZ et al., 2008; LOTAN et

al., 2014). Entretanto, ela é limitada no que se refere a avaliação de sintomas específicos, relacionados a qualidade do movimento e o quanto esta interfere nas atividades do dia-a-dia do paciente (GOULART & PEREIRA, 2004; GOETZ et al., 2008; LOTAN et al., 2014). Assim, o BioFeed® tem potencial para qualificar e quantificar muitos desses aspectos, embora seu uso ainda necessite ser mais bem explorado e padronizado. Portanto, é necessário explorar mais essa ferramenta para avaliar aspectos que simulem atividades da vida diária dos pacientes, como por exemplo, utilizá-lo para simular caminhadas, ou atividades do dia-a-dia como pentear cabelos, vestir-se, escrever, dentre outros.

### **Aspectos Gerais**

Em um panorama geral, o uso do EPCS nas duas doses testadas demonstraram efeitos motores benéficos de maior proporção nos pacientes dos casos 1 e 4 e de menor proporção para o caso 3, através da análise das partes motoras da UPDRS e do BioFeed®, sendo que nos casos 1, 3 e 4 a rigidez era o sintoma predominante. Ainda, o uso do extrato demonstrou potencial terapêutico nos aspectos não-motores da vida diária e redução das complicações motoras, com maior consistência para os pacientes 1 e 4. De forma menos robusta, estes aspectos foram melhorados no paciente do caso 3, visto que foi evidenciado resultados benéficos nas ferramentas de avaliação que demonstraram melhor performance após início da intervenção. Pode-se dizer que as melhoras motoras são refletidas em incremento positivo dos aspectos não-motores da vida diária do paciente, demonstrados por meio da evolução da pontuação do domínio 1 da UPDRS que investiga a presença de sintomas depressivos, ansiosos, problemas de sono, dificuldades cognitivas (RASCOL et al., 2011).

Também observou-se redução das complicações motoras, como períodos *off* e discinesias para os pacientes dos casos 1, 3 e 4 por meio dos escores da parte 4 da UPDRS. Este efeito de redução da superativação das áreas motoras corticais, que caracterizam as discinesias (CAPARROS-LEFEBVRE et al., 1993; PICCONI et al., 2003) pode ser devido também ao efeito dos fitocanabinoides nos mecanismos sinápticos das vias dos núcleos da base, evitando o excesso de ativação dopaminérgica oriunda da farmacoterapia com levodopa (HERKENHAM et al., 1991; FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2011). Os resultados das ferramentas atrelados com os

principais relatos dos pacientes demonstram que o tratamento pode ter potencial em reduzir a sintomatologia da doença.

Apesar da ausência de estudos clínicos que demonstrem efeitos terapêuticos em uma faixa de concentração tão baixa quanto a utilizada neste estudo, estudos em modelos murinos *in vitro* e *in vivo* revelam que doses nanomolares de THC podem ativar receptores canabinoides (PERTWEE, 2008). Ainda, pesquisas em modelos animais de DP demonstraram que a administração de canabinoides reduz significativamente o comprometimento neuronal com participação importante de mecanismos independentes do receptor CB<sub>1</sub> (LASTRES-BECKER et al., 2005). Em modelos de lesão nigral com a neurotoxina 6-hidroxi-dopamina demonstrou-se que a administração de canabinoides apresenta ação neuroprotetora quando administrado logo após a lesão e um efeito antioxidante (GARCIA-ARENCIBIA et al., 2007). Já com um modelo de lesão com a neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP) foi verificado que a administração de canabinoides protege contra morte celular e reduz a neurite induzida pela neurotoxina com efeitos semelhantes ao Fator de Crescimento Neuronal (NGF) (SANTOS et al., 2015).

O controle dos processos gliais promovidos pela injúria neuronal e as alterações do sistema endocanabinoide, com especial envolvimento dos receptores CB<sub>2</sub> nesse processo são de grande importância na DP (LULL & BLOCK, 2010; FERNANDEZ-RUIZ et al., 2011). Tem-se observado em modelos animais que a administração de agonistas CB<sub>2</sub> reduzem a liberação de agentes citotóxicos microgliais e incrementa a liberação de agentes tróficos, liberação de citocinas anti-inflamatórias e suporte trófico dos astrócitos (FERNANDEZ-RUIZ et al., 2011). Com isso, o tratamento a longo prazo poderia contribuir com a redução dos processos neuroinflamatórios e de estresse oxidativo, o que propiciaria resultados mais concretos a longo prazo, tanto nos aspectos motores quanto não-motores da DP.

## 6 CONCLUSÃO

A administração de extrato de *Cannabis* nas duas doses testadas mostrou potencial terapêutico para o tratamento dos sintomas motores da DP em pacientes em que o sintoma predominante era rigidez muscular. Nestes sujeitos, a menor dose foi capaz de promover incremento motor atestado pela ferramenta clínica UPDRS em seus quatro domínios e melhora na execução dos movimentos analisados com o BioFeed<sup>®</sup>. Já a maior dose teve resultados paradoxais. Enquanto um paciente teve melhora em todos os aspectos das duas ferramentas utilizadas, outro paciente teve incremento nas atividades motoras e não-motoras da vida diária e redução das complicações motoras, porém não houve incrementos positivos nas avaliações relacionadas ao período *off*. Destaca-se que a ferramenta BioFeed<sup>®</sup> corroborou com os resultados da ferramenta clínica UPDRS em todos os casos analisados. Isso indica que a partir de adaptações na utilização desse instrumento para simular atividades da vida diária, é uma potencial ferramenta de avaliação e acompanhamento de pacientes com DP em seus tratamentos. Com isso, além de demonstrar potencial dos canabinoides, este estudo também trouxe aporte técnico para a avaliação motora da DP.

Foi demonstrado que as doses testadas neste estudo não foram capazes de promover analgesia para estes pacientes. Para tal efeito, como descrito em literatura, provavelmente seja necessário a utilização de doses maiores do extrato.

Os resultados obtidos neste estudo, de modo geral, foram promissores ao demonstrar que os canabinoides são potenciais recursos terapêuticos na DP e foram capazes de promover incrementos positivos à própria percepção dos pacientes. Considerando ainda que os tratamentos atuais não possuem eficácia a longo prazo e que é extremamente necessário inovações farmacológicas para a DP, é de suma importância que o potencial dos canabinoides e seus derivados sejam mais explorados sobre sua eficácia e qual faixa de dose possui maior capacidade em promover incrementos positivos. Portanto, é necessário a reprodução deste estudo em um maior número de indivíduos, faixa de doses e formas de terapia com canabinoides e seus derivados.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMOVICI, H. Information for health care professionals: cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. **Health Canada**, 2013.

ABUHASIRA, R. et al. Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. **European journal of internal medicine**, v. 49, p. 44-50, 2018.

AIRES, M. M. **Fisiologia**. 4ed, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2012.

ALLAN, G. M. et al. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. **Canadian Family Physician**, v. 64, n. 2, p. e78-e94, 2018.

ANDRADE, L. A. F. et al. Doença de Parkinson: Estratégias atuais de tratamento. In: **Doença de Parkinson: estratégias atuais de tratamento**. 2006.

ARJMAND, S. et al. Cannabinoids and tremor induced by motor-related disorders: friend or foe?. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 778-787, 2015.

BABAYEVA, M. et al. Marijuana compounds: a nonconventional approach to Parkinson's disease therapy. **Parkinson's Disease**, v. 2016, 2016.

BALASH, Y. et al. Medical cannabis in Parkinson disease: Real-life patients' experience. **Clinical neuropharmacology**, v. 40, n. 6, p. 268-272, 2017.

BARONE, P. Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**, v. 18, p. 11-15, 2011.

BEISKE, A. G. et al. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. **PAIN**, v. 141, n. 1-2, p. 173-177, 2009.

BENITO, C. et al. Cannabinoid CB2 receptors in human brain inflammation. **British journal of pharmacology**, v. 153, n. 2, p. 277-285, 2008.

BERTOLDI, F. C.; SILVA, J. A. M. G.; FAGANELLO-NAVEGA, F. R. Influência do fortalecimento muscular no equilíbrio e qualidade de vida em indivíduos com doença de Parkinson. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 20, n. 2, p. 117-122, 2013

BEZARD, E.; BROTCHE, J. M.; GROSS, C. E. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 2, n. 8, p. 577, 2001.

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



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

BLANDINI, F. et al. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. **Progress in neurobiology**, v. 62, n. 1, p. 63-88, 2000.

BONFÁ, L.; VINAGRE, R. C.O.; FIGUEIREDO, N. V. Cannabinoids in chronic pain and palliative care. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 58, n. 3, p. 267-279, 2008.

BONICA, J. J. The need of a taxonomy. **Pain**, v. 6, p. 247-248, 1979.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Parkinson. Portaria n228 de 10 de maio de 2010.

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

CAMARGOS, A. C. et al. O impacto da doença de Parkinson na qualidade de vida: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 8, n. 3, p. 267-272, 2004.

CANDELA GARCÍA, E.; ESPADA SÁNCHEZ, J. P. Una revisión histórica sobre los usos del cannabis y su regulación. **Salud y drogas**, v. 6, n. 1, 2006.

CAPARROS-LEFEBVRE, D. et al. Chronic thalamic stimulation improves tremor and levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 56, n. 3, p. 268-273, 1993.

CARROLL, C. B. et al.  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) exerts a direct neuroprotective effect in a human cell culture model of Parkinson's disease. **Neuropathology and applied neurobiology**, v. 38, n. 6, p. 535-547, 2012.

CASTEELS, C. et al. In vivo type 1 cannabinoid receptor mapping in the 6-hydroxydopamine lesion rat model of Parkinson's disease. **Brain research**, v. 1316, p. 153-162, 2010.

CERRI, S.; SIANI, F.; BLANDINI, F.. Investigational drugs in Phase I and Phase II for Levodopa-induced dyskinesias. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 26, n. 7, p. 777-791, 2017.

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

CHUDLER, E. H.; DONG, W. K. The role of the basal ganglia in nociception and pain. **Pain**, v. 60, n. 1, p. 3-38, 1995.

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

CORIOLOANO, M. das G. W. et al. Pain characterization in patients with Parkinson's disease. **Revista Dor**, v. 15, n. 2, p. 78-82, 2014.

CORTÉS, A. A. et al. Effects of biofeedback shoulder abduction in elderly with parkinsonism: a case study. **Revista Neurociências**, v. 18, n. 2, p. 189-193, 2010.

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

DANTAS, A. M. C.; FRANK, A. A.; SOARES, E. A. Vitaminas antioxidantes na Doença de Parkinson. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 11, n. 1, p. 105-116, 2008.

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

DEVANE, W. A. et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. **Molecular pharmacology**, v. 34, n. 5, p. 605-613, 1988.

DEVANE, W. A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**, v. 258, n. 5090, p. 1946-1949, 1992.

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

DI MARZO, V.; STELLA, N.; ZIMMER, A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 1, p. 30, 2015.

DJALDETTI, R. et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. **Neurology**, v. 62, n. 12, p. 2171-2175, 2004.

DORETTO, D. Fisioterapia clínica do sistema nervoso: fundamentos da semiologia. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 1998.

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

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

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

DUNNETT, S. B.; BJÖRKLUND, A. Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease. **Nature**, v. 399, n. 6738, p. A32, 1999.

EDSTRÖM, L. Selective changes in the sizes of red and white muscle fibres in upper motor lesions and Parkinsonism. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 11, n. 6, p. 537-550, 1970.

FABBRINI, G. et al. Levodopa-induced dyskinesias. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 22, n. 10, p. 1379-1389, 2007.

FABBRINI, G. et al. Fatigue in Parkinson's disease: motor or non-motor symptom?. **Parkinsonism & related disorders**, v. 19, n. 2, p. 148-152, 2013.

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

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

FAHN, S. R. L. E. Unified Parkinson's disease rating scale. **Recent development in Parkinson's disease**, 1987.

FEARNLEY, J. M.; LEES, A. J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. **Brain**, v. 114, n. 5, p. 2283-2301, 1991.

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

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

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

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

FORD, B. Pain in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 25, n. S1, p. S98-S103, 2010.

FOX, S. H. et al. Stimulation of cannabinoid receptors reduces levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned nonhuman primate model of Parkinson's disease. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 17, n. 6, p. 1180-1187, 2002.

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

FRANKEL, J. P. et al. Marijuana for parkinsonian tremor. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 53, n. 5, p. 436, 1990.

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

GAONI, Y.; MECOULAM, R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. **Journal of the American chemical society**, v. 86, n. 8, p. 1646-1647, 1964.

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

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

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

GARCIA, J. B. S. et al. Dores neuropáticas centrais. **Revista Dor**, 2016.

GERDELAT-MAS, A. et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 78, n. 10, p. 1140-1142, 2007.

GHORBANI SAEEDIAN, R. et al. The role of social support in anxiety and depression among Parkinson's disease patients. **Disability and rehabilitation**, v. 36, n. 24, p. 2044-2049, 2014.

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

GOETZ, C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 15, p. 2129-2170, 2008.

GOETZ, C. G. et al. Pain in Parkinson's disease. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 1, n. 1, p. 45-49, 1986.

GOETZ, C. G.; PAL, Gian. Initial management of Parkinson's disease. **Bmj**, v. 349, p. g6258, 2014.

GONTIÈS, B.; DE ARAÚJO, L. F. Maconha: uma perspectiva histórica, farmacológica e antropológica. **Mneme-Revista de Humanidades**, v. 4, n. 07, 2003.

GONZALEZ, B. et al. Cannabinoid agonists stimulate [3H] GABA release in the globus pallidus of the rat when Gi protein-receptor coupling is restricted: role of dopamine D2 receptors. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 328, n. 3, p. 822-828, 2009.

GOULART, F.; PEREIRA, L. X. Main scales for Parkinson's disease assessment: use in physical therapy. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 11, n. 1, p. 49-56, 2004.

GREENWALD, M. K.; STITZER, M. L. Antinociceptive, subjective and behavioral effects of smoked marijuana in humans. **Drug and alcohol dependence**, v. 59, n. 3, p. 261-275, 2000.

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

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

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

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

GUY, G. W.; STOTT, C. G. The development of Sativex®—a natural cannabis-based medicine. In: **Cannabinoids as therapeutics**. Birkhäuser Basel, p. 231-263, 2005.

GW Pharma Ltd. Sativex (delta-9-tetrahydrocannabinol/ cannabidiol) oromucosal spray: UK summary of product characteristics (2015) <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23262>. Accessed in 01 mai 2019.

HAAVIK, J.; TOSKA, K.. Tyrosine hydroxylase and Parkinson's disease. **Molecular neurobiology**, v. 16, n. 3, p. 285-309, 1998.

HARA, T. et al. Impaired pain processing in Parkinson's disease and its relative association with the sense of smell. **Parkinsonism & related disorders**, v. 19, n. 1, p. 43-46, 2013.

HELMICH, R. C. et al. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits?. **Brain**, v. 135, n. 11, p. 3206-3226, 2012.

HERKENHAM, M. et al. Neuronal localization of cannabinoid receptors in the basal ganglia of the rat. **Brain research**, v. 547, n. 2, p. 267-274, 1991.

HOWLETT, A. C.; QUALY, J. M.; KHACHATRIAN, L. L. Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs. **Molecular pharmacology**, v. 29, n. 3, p. 307-313, 1986.

HOWLETT, A. C. et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. **Pharmacological reviews**, v. 54, n. 2, p. 161-202, 2002.

JAKOBS, M. et al. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation-a systematic review on established indications and outlook on future developments. **EMBO molecular medicine**, v. 11, n. 4, p. e9575, 2019.

JANKOVIC, J. Pathophysiology and clinical assessment. In: **Handbook of Parkinson's Disease, Fourth Edition**. CRC Press, 2007. p. 67-85.

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

JENSEN, B. et al. Medical marijuana and chronic pain: a review of basic science and clinical evidence. **Current pain and headache reports**, v. 19, n. 10, p. 50, 2015.

KEATING, G. M. Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray (Sativex®): a review in multiple sclerosis-related spasticity. **Drugs**, v. 77, n. 5, p. 563-574, 2017.

KENDALL, D. A.; YUDOWSKI, G. A. Cannabinoid receptors in the central nervous system: their signaling and roles in disease. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 10, p. 294, 2017.

KIM, J. et al. Inhibitory basal ganglia inputs induce excitatory motor signals in the thalamus. **Neuron**, v. 95, n. 5, p. 1181-1196. e8, 2017.

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

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

KOO, H. J.; LEE, H. J; IM, H. Sequence determinants regulating fibrillation of human  $\alpha$ -synuclein. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 368, n. 3, p. 772-778, 2008.

LANG, A. E.; JOHNSON, K.. Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. **Neurology**, v. 37, n. 3, p. 477-477, 1987.

LANG, A. E. When and how should treatment be started in Parkinson disease?. **Neurology**, v. 72, n. 7 Supplement 2, p. S39-S43, 2009.

LAPRAIRIE, R. B. et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **British journal of pharmacology**, v. 172, n. 20, p. 4790-4805, 2015.

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

LEE, M. S.; RINNE, J. O.; MARSDEN, C. D. The pedunculopontine nucleus: its role in the genesis of movement disorders. **Yonsei medical journal**, v. 41, n. 2, p. 167-184, 2000.

LEISMAN, G.; MELILLO, R.. The basal ganglia: motor and cognitive relationships in a clinical neurobehavioral context. **Reviews in the Neurosciences**, v. 24, n. 1, p. 9-25, 2013.

LIMONGI, J. C. P. Distonias: conceitos, classificação e fisiopatologia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 54, n. 1, p. 136-46, 1996.

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

LUK, K. C. et al. Pathological  $\alpha$ -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. **Science**, v. 338, n. 6109, p. 949-953, 2012.

LULL, M. E.; BLOCK, M. L. Microglial activation and chronic neurodegeneration. **Neurotherapeutics**, v. 7, n. 4, p. 354-365, 2010.

MACRAE, E. Antropologia: aspectos sociais, culturais e ritualísticos. **Dependência de drogas**, p. 25-34, 2001.

MADDEN, K. et al. Cannabinoids in the Management of Musculoskeletal Pain: A Critical Review of the Evidence. **JBJS reviews**, v. 6, n. 5, p. e7, 2018.

MALAK, A. L. S. B. et al. Symptoms of depression in patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. **Dementia & neuropsychologia**, v. 11, n. 2, p. 145-153, 2017.

MANEUF, Y. P.; CROSSMAN, A. R.; BROTCHE, J. M. Modulation of GABAergic transmission in the globus pallidus by the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. **Synapse**, v. 22, n. 4, p. 382-385, 1996.

MARTÍNEZ-PINILLA, E. et al. Binding and signaling studies disclose a potential allosteric site for cannabidiol in cannabinoid CB2 receptors. **Frontiers in pharmacology**, v. 8, p. 744, 2017.

MASSANO, J. DOENÇA DE PARKINSON. **Acta médica portuguesa**, v. 24, 2011.

MATSUDA, L. A. et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature**, v. 346, n. 6284, p. 561, 1990.

MANZONI, D. The cerebellum and sensorimotor coupling: looking at the problem from the perspective of vestibular reflexes. **The Cerebellum**, v. 6, n. 1, p. 24, 2007.

MCCARBERG, B. H. Cannabinoids: their role in pain and palliation. **Journal of pain & palliative care pharmacotherapy**, v. 21, n. 3, p. 19-28, 2007.

MECHOULAM, R.; SHVO, Y. Hashish—I: the structure of cannabidiol. **Tetrahedron**, v. 19, n. 12, p. 2073-2078, 1963.

MECHOULAM, R. et al. Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. **Experientia**, v. 44, n. 9, p. 762-764, 1988.

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

MECHOULAM, R.; SPATZ, M.; SHOHAMI, E. Endocannabinoids and neuroprotection. **Science Signaling**, v. 2002, n. 129, p. re5-re5, 2002.

MECHOULAM, R. et al. Cannabidiol—recent advances. **Chemistry & biodiversity**, v. 4, n. 8, p. 1678-1692, 2007.

MELZACK, R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. **Pain**, v. 1, n. 3, p. 277-299, 1975.

MIDDLETON, F. A.; STRICK, P. L. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. **Brain research reviews**, v. 31, n. 2-3, p. 236-250, 2000.

MOGI, M. et al. Homospecific activity (activity per enzyme protein) of tyrosine hydroxylase increases in parkinsonian brain. **Journal of neural transmission**, v. 72, n. 1, p. 77-82, 1988.

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

MOREIRA, C. S. et al. Doença de Parkinson: Como diagnosticar e tratar. **Revista científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 2, n. 2, p. 19-29, 2007.

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

MÜLLER, T. Drug therapy in patients with Parkinson's disease. **Translational neurodegeneration**, v. 1, n. 1, p. 10, 2012.

MÜLLER, T. Pharmacokinetic drug evaluation of safinamide mesylate for the treatment of mid-to-late stage Parkinson's disease. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 13, n. 6, p. 693-699, 2017.

MUNRO, S.; THOMAS, K. L.; ABU-SHAAR, M. Caracterização molecular de um receptor periférico para canabinoides. **Natureza**, v. 365, n. 6441, p. 61, 1993.



NAVARRO-PETERNELLA, F. M.; MARCON, S. S. Qualidade de vida de indivíduos com Parkinson e sua relação com tempo de evolução e gravidade da doença. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. 384-391, 2012.

NIEUWENHUYTS, R.; VOOGD, J.; VAN HUIJZEN, C. **The human central nervous system: a synopsis and atlas**. Springer Science & Business Media, 2007.

NUTT, J. G. On-off phenomenon: relation to levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Annals of neurology**, v. 22, n. 4, p. 535-540, 1987.

NUTT, J. G. et al. The on-off phenomenon in Parkinson's disease: relation to levodopa absorption and transport. **New England Journal of Medicine**, v. 310, n. 8, p. 483-488, 1984.

OBESO, J. A.; OLANOW, C. W.; NUTT, J. G. Levodopa motor complications in Parkinson's disease. 2000.

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

OLANOW, C. W.; WATTS, R. L.; KOLLER, W. C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001):: Treatment Guidelines. **Neurology**, v. 56, n. suppl 5, p. S1-S88, 2001.

PAHWA, R. et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review):[RETIRED]: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 66, n. 7, p. 983-995, 2006.

PÅLHAGEN, S. et al. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. **Neurology**, v. 66, n. 8, p. 1200-1206, 2006.

PAMPLONA, F. A.; DASILVA, L. R.; COAN, A. C. Potential clinical benefits of CBD-rich Cannabis extracts over purified cannabidiol (CBD) in treatment-resistant epilepsy: observational data meta-analysis. **Frontiers in neurology**, v. 9, p. 759, 2018.

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

PARK, D. Pramipexole-induced limb dystonia and its associated complex regional pain syndrome in idiopathic Parkinson's disease: a case report. **Medicine**, v. 96, n. 28, 2017.

PARKINSON STUDY GROUP et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. **Jama**, v. 284, n. 15, p. 1931-1938, 2000.

PARKINSON STUDY GROUP. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 24, p. 2498-2508, 2004.

PARKINSON, J. An essay on the shaking palsy: London: Whittingham and Rowland for Sherwood. **Neely and Jones**, 1817.

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

PICCONI, B. et al. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. **Nature neuroscience**, v. 6, n. 5, p. 501, 2003.

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

PIMENTA, C. A. M.; TEIXEIRA, M. J. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua portuguesa. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 47, n. 2, p. 177-186, 1997.

POEWE, W. et al. Parkinson disease. **Nature reviews Disease primers**, v. 3, p. 17013, 2017.

PRICE, D. A. et al. WIN55, 212-2, a cannabinoid receptor agonist, protects against nigrostriatal cell loss in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. **European Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 11, p. 2177-2186, 2009.

PUTZKE, J. D. et al. Pain classification following spinal cord injury: the utility of verbal descriptors. **Spinal Cord**, v. 40, n. 3, p. 118, 2002.

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

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

RASCOL, O. et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. **The Lancet Neurology**, v. 10, n. 5, p. 415-423, 2011.

RIBEIRO, M. G. Antiparkinsonianos. In: SILVA, P. Farmacologia. 8ª Edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2010

RINNE, U. K. et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. **Drugs**, v. 55, n. 1, p. 23-30, 1998.

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

ROG, D. J. et al. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 65, n. 6, p. 812-819, 2005.

ROSENTHAL, F. The herb: hashish versus medieval muslim society. In: **Man versus Society in Medieval Islam**. Brill, 2015. p. 131-334.

ROSSI, B., et al. Muscle modifications in Parkinson's disease: myoelectric manifestations. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control**, v. 101, n. 3, p. 211-218, 1996.

RUSSO, E. B. Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. **Frontiers in integrative neuroscience**, v. 12, p. 51, 2018.

RUSSO, E.; GUY, G. W. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **Medical hypotheses**, v. 66, n. 2, p. 234-246, 2006.

RUSSO, E. B.; GUY, G. W.; ROBSON, P. J. Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex®, a cannabis-based medicine. **Chemistry & biodiversity**, v. 4, n. 8, p. 1729-1743, 2007.

SAADÉ, N. E. et al. Augmentation of nociceptive reflexes and chronic deafferentation pain by chemical lesions of either dopaminergic terminals or midbrain dopaminergic neurons. **Brain research**, v. 751, n. 1, p. 1-12, 1997.

SAGREDO, O. et al. Cannabinoids and neuroprotection in basal ganglia disorders. **Molecular neurobiology**, v. 36, n. 1, p. 82-91, 2007.

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

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

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

SAÑUDO-PEÑA, M. C.; TSOU, K.; WALKER, J. M. Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. **Life sciences**, v. 65, n. 6-7, p. 703-713, 1999.

SCALZO, P. L. et al. Caracterização da dor em pacientes com doença de Parkinson. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 54, n. 4, 2018.

SCHENCK, C. H.; MAHOWALD, M. W. Parasomnias: managing bizarre sleep-related behavior disorders. **Postgraduate medicine**, v. 107, n. 3, p. 145-156, 2000.

SCHERDER, E. et al. Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 7, p. 1047-1056, 2005.

SCHESTATSKY, P. et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. **Neurology**, v. 69, n. 23, p. 2162-2169, 2007.

SERRATRICE, G.; MICHEL, B.. Pain in Parkinson's disease patients. **Revue du rhumatisme (English ed.)**, v. 66, n. 6, p. 331, 1999.

SERPELL, M. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. **European journal of pain**, v. 18, n. 7, p. 999-1012, 2014.

SHIH, M. C. et al. NEUROIMAGEM DO TRANSPORTADOR DE DOPAMINA NA DOENÇA DE PARKINSON Primeiro estudo com [99mTc]-TRODAT-1 e SPECT no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 64, n. 3-A, p. 628-634, 2006.

SHOHET, A. et al. Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease. **European Journal of Pain**, v. 21, n. 3, p. 486-493, 2017.

SILVA, E. G.; VIANA, M. A.; QUAGLIATO, E. M. A. B. Pain in Parkinson's disease: analysis of 50 cases in a clinic of movement disorders. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 66, n. 1, p. 26-29, 2008.

SIDDIQUE, Y. H. et al. Effect of bromocriptine alginate nanocomposite (BANC) on a transgenic Drosophila model of Parkinson's disease. **Disease models & mechanisms**, v. 9, n. 1, p. 63-68, 2016.

SIERADZAN, K. A. et al. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. **Neurology**, v. 57, n. 11, p. 2108-2111, 2001.

SMELTERE, L.; KUZNECOVS, V.; ERTS, R.. Depression and social phobia in essential tremor and Parkinson's disease. **Brain and behavior**, v. 7, n. 9, p. e00781, 2017.

SOUZA, C. F. M. et al. A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. **Rev Neurocienc**, v. 19, n. 4, p. 718-23, 2011.

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

STOCCHI, F. The levodopa wearing-off phenomenon in Parkinson's disease: pharmacokinetic considerations. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 7, n. 10, p. 1399-1407, 2006.

STOCKINGS, E., et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. **Pain**, v. 159, n. 10, p. 1932-1954, 2018.

TEIVE, H. A.G. Etiopatogenia da doença de Parkinson. **Revista Neurociências**, v. 13, n. 4, p. 201-214, 2005.

TETRUD, J. W.; LANGSTON, J. W. The effect of deprenyl (selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. **Science**, v. 245, n. 4917, p. 519-522, 1989.

TOMLINSON, C. L. et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. **Movement disorders**, v. 25, n. 15, p. 2649-2653, 2010.

VENDEROVÁ, K. et al. Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms. **Movement Disorders**, v. 19, n. 9, p. 1102-1106, 2004.

WARE, M. A. et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. **Cmaj**, v. 182, n. 14, p. E694-E701, 2010.

WEINTRAUB, D.; COMELLA, C. L.; HORN, S. Parkinson's disease—Part 3: Neuropsychiatric symptoms. **Am J Manag Care**, v. 14, n. 2 Suppl, p. S59-S69, 2008.

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

YUST-KATZ, S. et al. Pain in extrapyramidal neurodegenerative diseases. **The Clinical journal of pain**, v. 33, n. 7, p. 635-639, 2017.

ZAJICEK, J. P. et al. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 83, n. 11, p. 1125-1132, 2012.

ZHANG, Y. et al. Normalization of striatal tyrosine hydroxylase and reversal of motor impairment in experimental parkinsonism with intravenous nonviral gene therapy and a brain-specific promoter. **Human gene therapy**, v. 15, n. 4, p. 339-350, 2004.

ZUARDI, A. W. History of cannabis as a medicine: a review. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 28, n. 2, p. 153-157, 2006.

ZUARDI, A. W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 30, n. 3, p. 271-280, 2008.

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



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA  
INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA  
CENTRO INTERDISCIPLINAR DE CIÊNCIAS DA VIDA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIAS

ANEXO IV DO EDITAL PPG-BC Nº. 07/2019  
TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA DIVULGAÇÃO E PUBLICAÇÃO DE  
TRABALHOS ACADÊMICOS, ARTIGOS E DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Eu, Ana Carolina Martins Gomes, nacionalidade brasileira, CPF nº. 078.059.479-70, documento de identidade RG nº. 9.621.238-0 SSP/PR, aluna do Programa de Pós-Graduação em Biociências (PPG-BC), **AUTORIZO** a Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), a disponibilizar *on-line* meus trabalhos acadêmicos, artigos e dissertação de mestrado intitulada "Baixas doses de extrato de Cannabis sativa no incremento motor e na dor do paciente com Doença de Parkinson: uma série de casos", podendo também ser acessado através da página eletrônica <<https://portal.unila.edu.br/mestrado/biociencias/>>, bem como pelas demais plataformas oficiais da UNILA e da CAPES, sem qualquer ônus para a UNILA, respeitados os direitos autorais, conforme Portaria CAPES nº. 013, de 15/02/2006.

**Informação de acesso ao documento:**

Liberação para publicação a partir de 02/08/2019

**Em caso de prerrogativa de publicação, justifique:**

no se aplica.

Foz do Iguaçu, 02 de agosto de 20 19.

Ana C. M. Gomes  
Ana Carolina Martins Gomes

Mestranda do PPG-BC  
(UNILA)