**O USO DE CANABINOIDES NO TRATAMENTO DE DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**Vitoria Diana M. de Almeida Gonçalves1** – vitoriadmag@gmail.com

**Aline Puzzi Romanini1**

**Beatriz Pyrich Cavalheiro1**

**Erica Pedri1**

**Giovanna Correa Fontoura1**

**Luís Augusto B. Zörrer1**

**Marcelo Ferrari de A. Camargo Filho1**

**Viktor Cleto Morais Gianini1**

**Juliane Mueller2**

1Faculdades Pequeno Príncipe, estudantes do quarto período do Curso de Medicina, Curitiba-PR, Brasil.

2Faculdades Pequeno Príncipe, Professora e farmacêutica**,** Curitiba-PR, Brasil.

**Palavras chave:** therapeutics; tetrahydrocannabinol; cannabinol; effects; parkinson.

**Introdução**

A doença de Parkinson (DP) inclui sintomas como: tremor de repouso, a rigidez muscular, bradicinesia e acinesia, marcha parkinsoniana e redução na expressão facial, além de sintomas não motores observados são caracterizados pela depressão e alterações cognitivas. Grande parte desses sintomas ocorre devido a perda gradual dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo. Atrelado a isso, existe um processo de perda neuronal decorrente de estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, ainda não totalmente esclarecido, que contribui na patogenia da doença.

Acredita-se que a bradicinesia seja resultado da ausência de dopamina no corpo estriado, que acaba gerando um desequilíbrio entre os sistemas inibitórios e excitatórios. Desse modo ocorre maior lentidão na progressão dos movimentos, especialmente nos automáticos.

O tratamento de primeira linha, atualmente, é a levodopa. Embora a droga alivie os sintomas, seu uso a longo prazo está associado a muitos efeitos adversos e perda da eficácia.

Os canabinoides naturais são derivados da planta *Cannabis sativa*, que possui como principais compostos ativos o 9-tetrahidrocanabinol, o canabidiol, o canabinol e o tetrahidrocanabivarin. O mecanismo de ação dos canabinoides baseia-se na ativação do sistema endocanabinoide, através de receptores canabinoides, que resulta na liberação de neurotransmissores, com destaque ao glutamato. Estudos evidenciam os efeitos neuroprotetor,  antiinflamatório e antioxidante, além de prevenção da neurotoxicidade e promoção da neurogênese. Esses efeitos demonstram que os canabinoides têm potencial para serem utilizados na terapia da doença de Parkinson.

**Percurso Teórico**

Foi realizada uma revisão de literatura integrativa, analisando o que foi produzido sobre o uso de derivados canabinoides para o tratamento ou alívio de sintomas em pacientes ou modelos animais com Doença de Parkinson.

Para a elaboração da revisão integrativa, foram seguidas as etapas: definição da questão norteadora, objetivo da pesquisa, amostragem da literatura, coleta de dados com estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, análise crítica dos estudos incluídos, apresentação e discussão dos resultados. Após pesquisa em base de dados e exclusão de artigos não correspondentes, foram selecionados, ao final, 9 artigos.

**Conclusão**

Os derivados canabinoides estão em discussão para serem liberados no Brasil para uso em pesquisas científicas. Diversos estudos verificaram seus resultados benéficos na terapêutica de diversas doenças, tais como glaucoma, manejo de efeitos adversos de quimioterapia, entre outras. Quando se trata de efeitos a nível molecular observa-se mais esclarecido os benefícios de tais compostos contra a neurodegeneração, observando vantagens genéricas como diminuição de mediadores pró-inflamatórios e antioxidantes, efeitos anti-apoptóticos e aumento de viabilidade e diferenciação celular. Diante tais análises, é considerável fazer uso de derivados da *Cannabis sativa* para terapia precoce e contínua de doenças neurodegenerativas, como o Parkinson, e para pesquisas futuras, principalmente quando se trata de associação dos compostos, posologia e efeitos terapêuticos sobre alterações comportamentais.

**Referências**

BAKER, D. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. **The FASEB Journal**, 2000.

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.

CHAGAS, M. H. N. et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson’s disease patients: A case series. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 39,
n. 5, p. 564–566, 2014.

CHAGAS, M. H. N. et al. Effects of 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.

DIAS, Alice Estevo and LIMONGI, João Carlos Papaterra. Tratamento dos distúrbios da

voz na doença de Parkinson: o método Lee Silverman. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol. 61, no. 1, p. 61–66, 2003

GALVAN, Adriana and WICHMANN, Thomas. Pathophysiology of Parkinsonism. **Clinical Neurophysiology**, vol. 119, no. 7, p. 1459–1474, 2008.

GAONI, Y. and MECHOULAM, R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. **Journal of the American Chemical Society**, vol. 86, no. 8, p. 1646–1647, 1964.

GARCÍA, C. et al. Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Δ 9-THCV in animal models of Parkinson’s disease. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1495–1506, 2011.

GRÖGER, Adriane; KOLB, Rupert; SCHÄFER, Rita; *et al.* Dopamine Reduction in the Substantia Nigra of Parkinson's Disease Patients Confirmed by In Vivo Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. **PLoS ONE**, vol. 9, no. 1, 2014

HOEHN, M. and YAHR, M. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. **Neurology**, vol. 77, no. 9, p. 874–874, 1967

JÄRVINEN, Tomi; PATE, David W and LAINE, Krista. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. **Pharmacology & Therapeutics**, vol. 95, no. 2, p. 203–220, 2002.

JAVED, H. et al. Cannabinoid type 2 (CB2) receptors activation protects against oxidative stress and neuroinflammation associated dopaminergic neurodegeneration in rotenone model of parkinson’s disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 10, n. AUG, p. 1–14, 2016.

LUVONE T, Esposito G, De Filippis D, et al. (2009) Cannabidiol: A promising drug for neurodegenerative disorders? CNS Neurosci Ther 15: 65–75.

MENESES, Murilo S. and TEIVE Hélio A. Ghizoni. **Doença de parkinson**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003

NGUYEN, C. H. et al. THC (delta-9-Tetrahydrocannabinol) Exerts Neuroprotective
Effect in Glutamate-affected Murine Primary Mesencephalic Cultures Through Restoring Mitochondrial Membrane Potential and Anti-apoptosis Involving CB1 Receptor-dependent Mechanism. **Phytotherapy Research**, v. 30, n. 12, p. 2044–2052, 2016.

NITRINI, Ricardo and BACHESCHI, Luiz Alberto. **A neurologia que todo médico deve saber**.São Paulo: Editora Atheneu, 2008

OBESO, J. A.; RODRIGUEZ-OROZ, M.; MARIN, C.; *et al.* The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: Importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. **Neurology**, vol. 62, no. Issue 1, Supplement 1, 2004.

OMRAM, A. R., 1971. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. Milbank Memorial Fund Quarterly, 49 (Part 1): 509-538.

PARKINSON, James. **An essay on the shaking palsy**. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010

PERTWEE, Roger G. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. **Addiction Biology**, vol. 13, no. 2, p. 147–159, 2008.

PERTWEE, Roger G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. **Pharmacology &amp; Therapeutics**, vol. 74, no. 2, p. 129–180, 1997.

PRATA, Pedro Reginaldo. A transição epidemiológica no Brasil. **Cad. Saúde Pública**,  Rio de Janeiro ,  v. 8, n. 2, p. 168-175,  June  1992 .

REIS, Telmo. **Doença de Parkinson: pacientes, familiares e cuidadores**. Porto Alegre (RS): Ed. do Autor, 2004

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.

SWINBURN, Kate and MORLEY, Ruth. **Parkinson's disease management pack**. London: Whurr, 1997

TAKAHASHI, A. Autonomic nervous system disorders in Parkinson disease. European Neurology, n. 31, p. 41-47, 1991.

VAN VLIET, S. A. M. et al. Therapeutic effects of Δ9-THC and modafinil in a marmoset Parkinson model. **European Neuropsychopharmacology,** v. 18, n. 5, p. 383–389, 2008.

WALKER, J.michael and HUANG, Susan M. Cannabinoid analgesia. **Pharmacology &amp; Therapeutics**, vol. 95, no. 2, p. 127–135, 2002.

WANG, T.; COLLET, J.-P.; SHAPIRO, S.; et al. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. **Canadian Medical Association Journal**, vol. 178, no. 13, p. 1669–1678, 2008.

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