

Uso medicinal da *Cannabis sativa* no tratamento da Doença de Parkinson

The medicinal use of *Cannabis sativa* in the treatment of Parkinson's Disease

DOI:10.34119/bjhrv6n4-179

Recebimento dos originais: 03/07/2023

Aceitação para publicação: 03/08/2023

Julia Stanziola Ferreira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Cesumar (UNICESUMAR)

Endereço: Av. Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá – PR

E-mail: juliastanziola@hotmail.com

Sara Eckert

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Cesumar (UNICESUMAR)

Endereço: Av. Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá – PR

E-mail: saraeckert00@gmail.com

Romulo Lourenço Séleri

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Cesumar (UNICESUMAR)

Endereço: Av. Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá – PR

E-mail: romlousel@hotmail.com

Marina Stanziola Ferreira

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Ingá (UNINGÁ)

Endereço: Rod. PR 317, 6114, Parque Industrial, 200, Maringá – PR

E-mail: marinastanziolamd@gmail.com

RESUMO

O objetivo dessa revisão é acerca da influência do sistema canabinoide e endocanabinoide na doença de Parkinson (DP), uma doença considerada incapacitante em idosos, principalmente por não ter cura. A farmacoterapia do paciente portador de DP é limitada. O fármaco de escolha atualmente é a levodopa (agonista dopaminérgico), entretanto, seu uso a longo prazo desenvolve efeitos colaterais graves tais como, discinesia tardia, oscilações motoras e ansiedade. Verificou-se que os canabinoides, especialmente o CBD, podem exercer efeitos benéficos de neuroproteção (anti-inflamatório, modulador das células da glia e outros) e diminuição dos sintomas motores e não motores da DP. Sendo assim, os derivados da *Cannabis sativa* podem ser uma nova opção terapêutica para o tratamento da DP. Para isso, realizou-se uma pesquisa bibliográfica da literatura de artigos científicos datados de 2002 a 2021, disponibilizados nas plataformas *PubMed*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os artigos selecionados para essa revisão demonstram a ação dos canabinoides a nível de sistema nervoso central e seu potencial terapêutico na DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, canabinoides, endocanabinoides, canabidiol.

ABSTRACT

The review's objective is about the influence of the cannabinoid and endocannabinoid system in Parkinson's disease (PD), which is a disease considered disabling in the elderly people, mainly because it has no cure. Pharmacotherapy for patients with PD is limited. The currently drug of choice is levodopa (dopamine agonist), however, the long-term use develops serious side effects, such as late dyskinesia, motor oscillations and anxiety. It has been found that cannabinoids, especially CBD, can exert beneficial neuroprotective effects (anti-inflammatory, glial cell modulator, and others) and decrease the motor and non-motor symptoms of DP. Therefore, the Cannabis sativa derivatives may be a new therapeutic option for the treatment of DP. For this, a literature search of scientific articles dated from 2002 to 2021 available on *PubMed*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* and *Virtual Health Library (BVS)* platforms was carried out. The articles selected for this review demonstrate the action of cannabinoids at central nervous system level and their therapeutic potential in PD.

Keywords: Parkinson's disease, cannabinoid, endocannabinoid, cannabidiol.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP), uma doença neurodegenerativa e progressiva, é caracterizada por disfunção dos gânglios da base (GB), gerando um comprometimento do sistema nervoso central em função da morte neuronal dopaminérgica. Os gânglios da base são relacionados com a motricidade, dessa forma, a função motora é acometida, visto que a deficiência de neurônios afeta os circuitos internos desse local e de todo o cérebro (POEWE *et al.*, 2017).

Sabe-se que a DP não tem cura, os medicamentos utilizados em sua terapêutica estão relacionados ao controle dos sintomas motores e não motores. A Levodopa, um agonista dopaminérgico, é o principal fármaco de escolha, porém seu uso a longo prazo (4-6 anos) diminui seu potencial terapêutico e gera efeitos colaterais graves como a discinesia tardia (FERREIRA JUNIOR *et al.*, 2019). Com isso, se mostra necessário a procura por novas formas de tratamento.

A *Cannabis* possui, através do sistema endocanabinoide, receptores distribuídos pelos locais que acometem a DP, principalmente os gânglios da base, demonstrando seu possível potencial terapêutico. O sistema endocanabinoide é formado por receptores e neurotransmissores que modulam as vias sinápticas no sistema nervoso. Essa modulação ocorre nos gânglios da base, possibilitando o acesso a tratamento de doenças relacionadas com disfunção motora, inflamatória e neurodegenerativa, assim como a DP (POEWE *et al.*, 2017).

A incidência de doenças crônicas, como a DP, aumenta a cada década. Isso explica-se pois temos o aumento da expectativa de vida e o envelhecimento populacional. Segundo o IBGE, no Brasil em 2010 tínhamos cerca de 10.000.000 de idosos (mais de 60 anos), em 2020

dobramos esse valor, e hoje temos uma expectativa de 60.000.000 idosos até 2060 (IBGE, 2018). A DP afeta principalmente pessoas com mais de 60 anos, sendo uma doença progressiva e sem cura, impondo sérias restrições físicas e psicológicas principalmente nos seus estágios mais avançados. Uma vez que o tratamento atual para a DP perde sua eficácia a longo prazo e acumula graves efeitos colaterais, o tratamento com canabinoides pode ser uma alternativa segura e viável, visto que seu uso em altas doses ou por longo período não acarreta efeitos colaterais.

2 METODOLOGIA

A metodologia adotada nesse estudo foi caracterizada por uma pesquisa bibliográfica através de uma abordagem descritiva, qualitativa e analítica, por meio de leitura exploratória de resumos e títulos, com o objetivo de verificar estudos que tivessem relação sobre o tema Doença de Parkinson e sistema canabinoide, a fim de discutir a relação do poder terapêutico da cannabis sobre a DP.

Dessa forma, os dados foram coletados através de pesquisa bibliográfica em artigos científicos em periódicos e bancos de teses e dissertações, onde por meio da leitura exploratória de resumos e títulos, foi verificada a relevância das obras em relação a temática abordada neste estudo.

Foram selecionados estudos publicados nas bases de banco de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVC), *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e *PubMed*, com período de publicação entre os anos de 2002 a 2021. As palavras-chave foram pesquisadas nos idiomas português e inglês, sendo elas: Doença de Parkinson, sistema canabinoide, sistema endocanabinoide e cannabis

Como critérios de inclusão, utilizou-se artigos científicos que atenderam ao limite de data de publicação previamente estabelecido, que versavam os objetivos traçados e possuíam relevância entre o meio científico. Os critérios de exclusão seguiram de artigos científicos que foram publicados antes do período de publicação estabelecido, materiais não correspondentes à temática desta revisão e publicação por meio de periódicos de baixa relevância.

Dos 47 artigos revisados, 13 foram excluídos por não estarem de acordo com a questão norteadora e com o objetivo de estudo, desse modo, não atendiam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Dessa forma, 34 artigos atendiam a todos os critérios de inclusão, sendo relevantes na revisão referente ao tratamento alternativo da DP com a Cannabis.

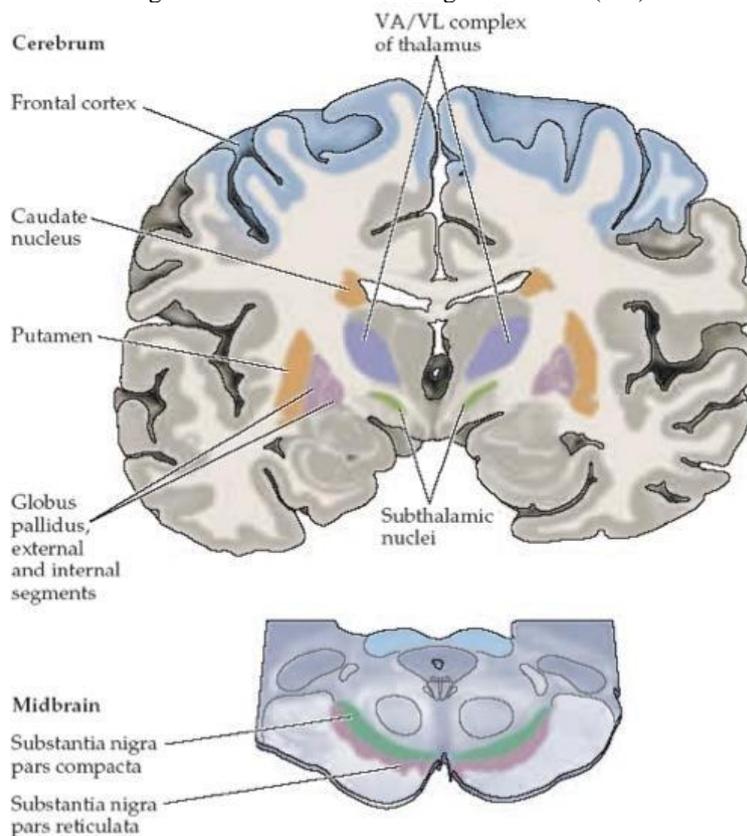
3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DOENÇA DE PARKINSON

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda mais comum doença neurodegenerativa, depois da Doença de Alzheimer. Afeta cerca de 3% da população com mais de 65 anos (POEWE *et al.*, 2017). Foi descrita pela primeira vez em 1817 por James Parkinson em ensaio intitulado “*An Essay on the Shaking Palsy*”, onde definiu essa paralisia como um movimento involuntário tremulo, tendo força muscular diminuída, com uma propensão de curvatura do tronco para frente e aceleração do ritmo de caminhada, mantendo os sentidos e intelecto ílesos.

Hoje sabe-se que a DP é uma doença neurodegenerativa, progressiva e crônica. Com sintomas clínicos característicos, sendo divididos em sintomas motores: bradicinesia, tremor em repouso e instabilidade postural, e sintomas não-motores: disosmia, ansiedade, depressão e insônia. Nessa doença teremos o acometimento de regiões do cérebro relacionadas a motricidade, como os gânglios da base (GB) (POEWE *et al.*, 2017). Os GB, representados na figura 1, são estruturas subcorticais responsáveis pela modulação da iniciação, orientação e execução dos movimentos. São formados pelo corpo estriado dorsal, composto pelo caudado-putâmen (CPu); globo pálido interno (GPi); globo pálido externo (GPe); substância nigra pars reticulada (SNpr); substância nigra pars compacta (SNpc) e núcleo subtalâmico (NST). Os GB recebem aferências do córtex sensório-motor, repassando-as para o tálamo, retornando ao córtex sensorial para efetividade do movimento. Essas informações chegam inicialmente no CPu, a porta de entrada do GB, que recebe projeções corticais de neurônios glutamatérgicos, e saem pelo GPi juntamente com o SNpr, principais núcleos de saída (PATRICIO *et al.*, 2020; FERREIRA-JUNIOR *et al.*, 2020). O circuito dos GB é composto por duas vias sinápticas. A via direta, que é formada por receptores D1 na região do corpo estriado que realiza projeções para a região do GPe, e posteriormente para o NST, terminando suas projeções nas regiões do GPi e SNpr. A via indireta passa pelos mesmos locais da via direta, com a diferença da ação do corpo estriado sobre o globo pálido externo, que nessa via é inibitória. Os distúrbios do movimento terão origem a partir da deficiência na secreção de dopamina na região do CPu, gerando uma instabilidade sináptica com posterior morte neuronal, desencadeando os sintomas da DP. Essa redução funcional dos neurônios dopaminérgicos gera uma alteração morfológica na estrutura das células, observando uma redução dos espinhos dendríticos em neurônios espinhosos na região do estriado e alterações sinápticas na via direta e indireta (ALVES, 2012).

Figura 1 – Anatomia dos Gânglios da Base (GB)



Fonte: ALVES, 2012

Na DP tem-se o acúmulo intracelular dos chamados corpos de Lewy, inserções intracelulares com aglomerados de α -sinucleína mal dobrada. Essas inserções levam progressivamente a perda neuronal na substância negra do mesencéfalo, induzindo a diminuição da liberação de dopamina na região do estriado, levando aos sintomas motores típicos da DP (BRIDI, 2018). Além da depleção de dopamina, outras alterações neuroquímicas como o excesso de estresse oxidativo contribuem para a sintomatologia da DP, assim como outras regiões estão envolvidas além dos gânglios da base. O desenvolvimento da DP também depende das lesões nas células da glia (micróglia e astrócitos) (PATRICIO *et al.*, 2020). As células gliais são específicas do sistema nervoso, atuando como células do sistema imune. As micróglias são células providas da capacidade de secreção de citocinas, fagocitose e quimiotaxias. Por terem propriedades fagocíticas, são divididas fenotipicamente em M1, com características pró-inflamatórias, ou M2, com características anti-inflamatórias. O processo de neurodegeneração da via nigroestriatal ocorrida na DP é feita principalmente pelas micróglias M1, onde sintetizam IL-1 β , TNF- α , IL-6, O₂ e aumentam as espécies reativas de oxigênio (ROS) em ambiente pró-inflamatório, favorecendo a neurodegeneração. As citocinas pró-inflamatórias secretadas ativam vias de sinalização com o objetivo de recrutar mais

micróglias, promovendo a apoptose dos neurônios dopaminérgicos. Já as micróglias M2 com seu papel anti-inflamatório, contribuem para a sobrevivência neuronal através da liberação do fator neurotrófico derivado da linhagem de células gliais (GDNF), que promove a sobrevivência de neurônios dopaminérgicos (PATRICIO *et al.*, 2020; FERREIRA-JUNIOR *et al.*, 2020).

O suporte nutricional e estrutural dos neurônios é feito pelos astrócitos. Essas células liberam fatores neurotróficos, protegem a barreira hematoencefálica e modulam as respostas imunes neuronais. Essa modulação se dá quando um neurônio é lesado, ocorrendo liberação de citocinas e quimiocinas pelos astrócitos para as células do sistema imune. A agressão a neurônios dopaminérgicos promove através de astrócitos maduros a liberação de fatores neurotróficos a fim de promover a regeneração desses neurônios. O fator neurotrófico de dopamina central (CDNF) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) atuam diminuindo a neurotoxicidade local com intuito de promover a sobrevivência dos neurônios dopaminérgicos (PATRICIO *et al.*, 2020). Acredita-se que um desequilíbrio nesses fatores relacionados a pró-inflamação e anti-inflamação levaria a uma neuroinflamação crônica, desencadeando um processo neurodegenerativo típico da DP. Estudos sugerem que a micróglio e os astrócitos atuem nos estágios iniciais da DP contendo a progressão do acúmulo de α -sinucleína, e com a evolução da doença a micróglio comece a atuar como fagocítica, gerando as lesões nos neurônios (PATRICIO *et al.*, 2020)

3.2 ETIOLOGIA DA DP

A causa da DP ainda é desconhecida. Acredita-se que se desenvolve a partir da interação de fatores genéticos e ambientais. Hoje sabe-se que a parte genética possui menor influência sobre o curso da doença, sendo na maioria das vezes diagnosticado como DP esporádico, onde os fatores não-genéticos provavelmente interagem com os genes suscetíveis (POEWE *et al.*, 2017).

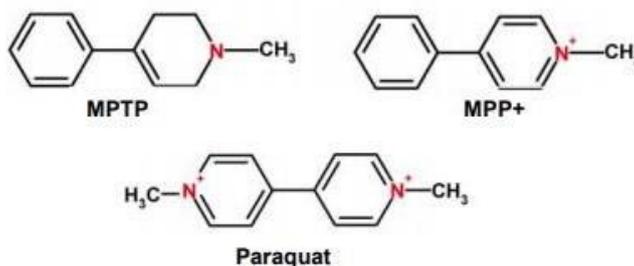
A primeira forma genética da doença foi descoberta em 1997, onde identificou-se uma mutação em SNCA, um gene localizado no cromossomo 4q22.1 que dá origem a α -sinucleína, uma proteína presente principalmente nas fendas pré-sinápticas, com função de auxiliar no acoplamento da vesícula pré-sináptica de dopamina na membrana, para sua posterior exocitose (BRIDI, 2018). Também possui papel de regular o sistema de degradação de proteínas (sistema ubiquitina-proteossoma), onde permite que a ubiquitina-ligase marque as proteínas que devem ser degradadas posteriormente pelo proteossoma, estando intimamente ligada a patogenia da DP. Acredita-se que a hiperprodução dessa proteína faria o desligamento do sistema ubiquitina-

proteassoma, prejudicando o descarte de proteínas mutantes, com seu posterior acúmulo na célula gerando uma morte celular (BRIDI, 2018).

Hoje em dia tem-se uma maior variedade de genes relacionados a DP, descritos como PARK, são genes envolvidos no desenvolvimento dessa doença. Temos o gene PARK 4, que faria uma produção de α -sinucleína mutante, que não foi dobrada corretamente. Com isso tem-se uma explicação sobre o motivo do acúmulo dessa proteína nas células (TEIVE, 2005).

Outro fator que atua no desenvolvimento da doença são os fatores ambientais e ocupacionais. Estudos mostram uma relação entre o composto químico 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) e o herbicida Paraquat no desenvolvimento da doença de Parkinson. O MPTP foi descoberto em 1983 quando pessoas desenvolveram sintomas da DP após se injetarem via endovenosa com drogas que estavam contaminadas com a molécula. O MPTP é lipossolúvel, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, causando efeitos neurotóxicos a nível de núcleos da base, através da criação de radicais livres e subsequente lesão por estresse oxidativo e morte seletiva dos neurônios dopaminérgicos (DINIS- OLIVEIRA *et al.*, 2006). O pesticida possui estrutura molecular parecida com a forma ativa e tóxica do MPTP, a MPP⁺, o que demonstraria ser um fator de risco significativo para a DP, principalmente naqueles que moraram por mais de 10 anos em áreas rurais onde o pesticida era utilizado mais frequentemente (DINIS-OLIVEIRA *et al.*, 2006). As fórmulas da MPTP, MPP⁺ e Paraquat estão representadas na figura 2.

Figura 2 – Fórmulas estruturais da MPTP, MPP⁺ e Paraquat.



Fonte: DINIS-OLIVEIRA *et al.*, 2006

Petrovich em estudo³⁰ observou por 27 anos 7986 homens asiáticos com atual idade média de 45-68 que trabalhavam em campos de plantação de cana-de-açúcar e abacaxi, obtendo uma maior exposição a pesticidas a longo prazo. Demonstrou que 116 homens desenvolveram DP, com média de diagnóstico aos 73.7 anos. Analisou-se que a incidência da doença aumentou de 6.6 por 10000 pessoas por ano de um homem que nunca trabalhou em plantação de cana-de-açúcar, para 14.3 por 10000 pessoas por ano em homens que trabalharam com essa planta por

mais de 10 anos. Já na plantação de abacaxi, notou-se o aumento de 7.5 por 10000 pessoas por ano em homens que nunca trabalharam com plantação de abacaxi, para 11 por 10000 pessoas por ano em homens que trabalharam por mais de 10 anos com plantação de abacaxi. Porém, o estudo não diferenciou as outras exposições que poderiam ter, como metais e patógenos do solo (PETROVICH *et al.*, 2002).

Estudos epidemiológicos mostraram um menor risco de desenvolver a Doença de Parkinson em pessoas que fumam cigarro. Isso seria explicado pois o cigarro estimula uma liberação de dopamina, e produz uma estimulação dos receptores nicotínicos, inibindo a lesão por radicais livres na região da substância negra (HERNÁN *et al.*, 2002). Possui também um fator protetor das lesões neuronais por inibir a monoamina oxidase b, uma isoenzima presente na membrana das mitocôndrias de células neuronais e não neuronais, com pretensão de diminuir os subprodutos de suas reações que possuem poder neurotóxico, como o peróxido de hidrogênio, amônia e aldeídos. Hernán¹⁹ após avaliar estudos controle do período de 1966 até 2002, concluiu que o risco de desenvolver DP em pessoas fumantes de longa data é 60% menor. Porém são dados preocupantes pois os fumantes diminuem a probabilidade de desenvolverem DP, mas possuem maior risco de apresentarem câncer, problemas respiratórios e cardíacos.

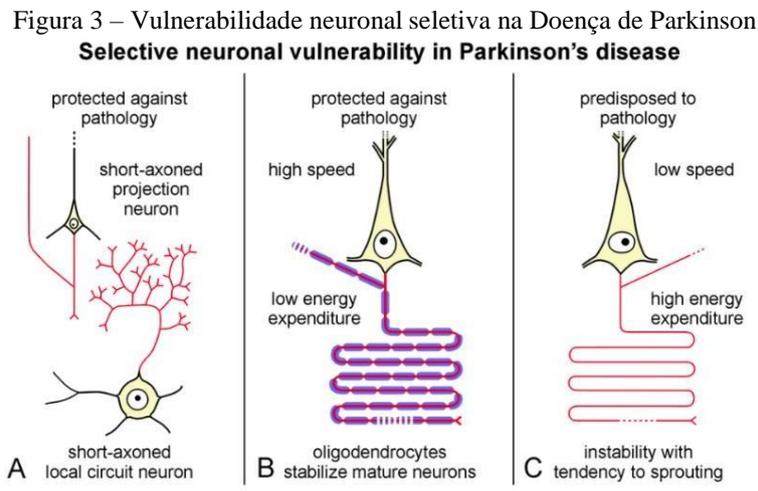
Sabe-se que a DP se dá por uma doença neurodegenerativa, progressiva, com degeneração do sistema dopaminérgico nigroestriatal, ocorrendo principalmente na população acima de 65 anos e com prevalência de 200 a 300 casos por 100 000 pessoas (ALVES, 2012). Porém sua etiologia permanece inconclusiva, sendo na maioria das vezes classificada como idiopática.

3.3 ACOMETIMENTO NEURONAL SELETIVO DA DP

A patologia da DP já é elucidada, sabe-se quais locais do cérebro onde ocorre a doença, e onde ela é afetada inicialmente. Em nível celular, apenas algumas células do sistema nervoso possuem a capacidade de desenvolver agregação de proteínas anormais. Outros tipos de células neuronais podem estar localizadas próximas as células afetadas, mas não terão perda da integridade morfológica e funcional. A DP possui afinidade para células da massa cinzenta e áreas corticais, não afetando áreas somatossensoriais ou viscerossensoriais, com exceção da área olfatória. Braak⁶ traz que algumas células neuronais, devido a sua morfologia, possuem maior suscetibilidade a transmitirem a doença (BRAAK *et al.*, 2004).

Essas células suscetíveis, ilustradas na figura 3, possuem propriedades em comum, onde apresentam seus axônios desmielinizados ou poucos mielinizados, muito longos e finos em relação a sua soma, demonstrado em C. Em contrapartida os neurônios que possuem essa

proteção têm os axônios mais curtos, demonstrado em A, ou axônios longos com muita mielina, demonstrado em B. Os neurônios de axônio longo e muito mielinizados possuem fator protetor por possuírem maior velocidade e terem maior interação com células oligodendríticas que sustentam a camada de mielina (BRAAK et al., 2004).



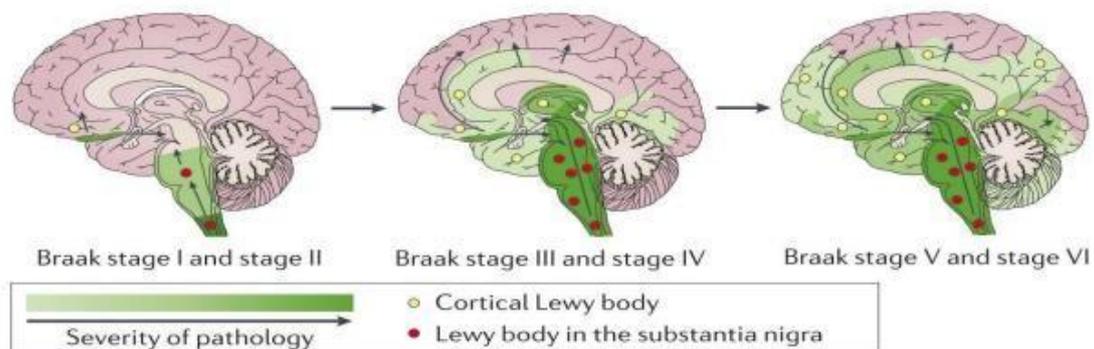
Fonte: BRAAK et al., 2004

3.4 ESTADIAMENTO DA DP SEGUNDO BRAAK

Braak⁶ criou um estadiamento para classificar o desenvolvimento da doença a partir de quais locais são afetados progressivamente (Figura 4). DP teria 6 estágios de progressão, que seriam marcados pela presença de corpos de Lewy, que são inclusões citoplasmáticas de aglomerados da proteína mal dobrada α -sinucleína, localizados no axônio enos terminais pré-sinápticos. As lesões intraneuronais na DP possuem evolução sequencial, começando em locais predispostos e avançando para regiões vulneráveis da substância cinzenta (BRAAK *et al.*, 2004). No estágio 1 o acometimento inicial começa no núcleo motor dorsal do vago, justamente por ser ligado por axônios longos desmielinizados que conectam esse núcleo as células neuronais do sistema nervoso entérico. Temos pequena quantidade de corpos de Lewy no núcleo motor dorsal do vago e na porção pré-ganglionar do nervo vago. Esses corpos de inclusão também podem ser vistos em neurônios do sistema nervoso entérico do plexo de Auerbach. No estágio 2, assim como nos seguintes, há piora do grau de acometimento dos locais afetados no estágio anterior. Tem-se agora um maior acometimento de porções do tronco cerebral, como os núcleos inferiores da rafe. Acomete-se também o bulbo olfatório. Nos estágios 1 e 2 teremos a manifestação de sintomas pré-motores, marcadores do início da doença, sendo eles constipação, disosmia, disfunção sexual, depressão. O acometimento adicional dos núcleos da base, substância negra e córtex entorrinal ocorrem nos estágios 3 e 4.

Macroscopicamente há a substância negra intacta, apenas sendo visível os corpos de Lewy microscopicamente, sem sinais visíveis de lesão neuronal. A partir daqui os núcleos da base afetados, gerando os sintomas motores como rigidez, tremor, bradicinesia, acinesia, distúrbios do sono, dor, instabilidade postural, adicionados aos sintomas pré-motores. O córtex entorrinal possui função de consolidação da memória de longo prazo, quando temos sua degeneração, perdemos sua conexão constante com o hipocampo que faz a integração dos eventos vividos, com isso o paciente com DP começa a ter perda de memória. Nos estágios 4 e 5 o processo neurodegenerativo alcança seu ápice de extensão. Ocorre um maior acometimento da substância negra, onde a perda neuronal começa a ser visível macroscopicamente. Há o acometimento do córtex pré-frontal, córtices motores e córtices de associação, com a maior parte do neocórtex acometido. O paciente nesse estágio atinge o espectro total dos sintomas da doença, onde todos estão agravados, principalmente os motores e cognitivos como a demência (BRAAK *et al.*, 2004)

Figura 4 – Estágios de acometimento da DP por Braak.



Fonte: POEWE, 2017

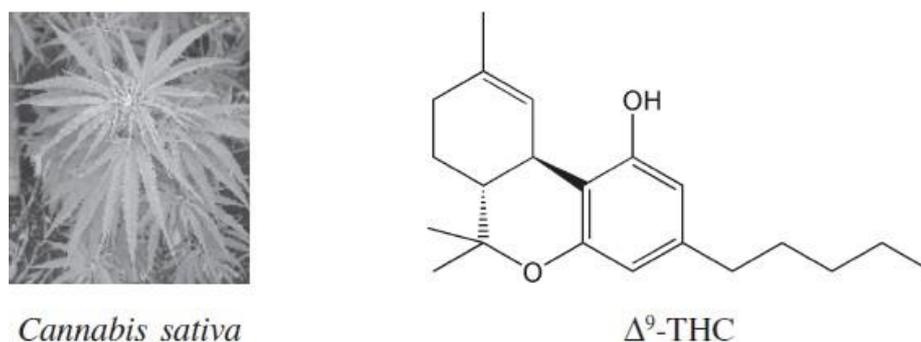
3.5 CANNABIS SATIVA

A *Cannabis sp* é um grupo de plantas que apresenta grande potencial terapêutico. Vem sendo utilizada há séculos em rituais religiosos e práticas medicinais. Os Assírios, povo mesopotâmico que surgiu aproximadamente em 1300 a.C., consideravam a cannabis o principal medicamento da sua farmacopéia devido seu efeito psicoativo e terapêutico, nomeando a planta ‘ganzi-gun-nu’ que significa droga que extrai a mente, ou ‘azzalu’ um termo medicinal (MECHOULAM, 2013)

A *Cannabis sativa* (figura 5) é um arbusto da família Moraceae, que cresce principalmente nas regiões tropicais e temperadas. Possui espécimes masculinas e femininas, sendo uma planta dióica. A planta masculina não possui grande utilidade, devido sua menor concentração dos componentes canabinoides como THC e CBD (HONÓRIO *et al.*, 2006).

Podemos encontrar a nomenclatura dessa planta de formas diferentes, como marijuana, haxixe, charas, ganja, diamba e maconha. Haxixe e charas são termos dados a resina extraída das plantas fêmeas, apresentando uma maior porcentagem de concentração de compostos psicoativos (10 a 20%). Os termos marijuana, ganja e diamba são utilizados para as flores de plantas fêmeas. O nome *maconha* é utilizado no Brasil para se referir a preparados da *Cannabis sativa*.

Figura 5 – A planta *Cannabis sativa* e sua principal substância bioativa Δ^9 -THC



Fonte: HONÓRIO *et al.*, 2006

Devido ao seu potencial terapêutico, o livre uso medicinal da *Cannabis* hoje é permitido na Holanda, Bélgica e alguns estados americanos, utilizado para aliviar sintomas relacionados a quimioterapia e radioterapia, AIDS, esclerose múltipla e síndrome de Tourette. O uso do Δ^9 -THC, principal componente psicoativo da *Cannabis*, é defendido por oncologistas como agente antiemético no tratamento da quimioterapia, porém, sendo usado como terapia adjuvante aos antieméticos tradicionais (HONÓRIO *et al.*, 2006). Por ter um componente psicoativo, o seu uso indiscriminado possui efeitos adversos. O uso crônico da maconha fumada provoca alterações epiteliais das células do trato respiratório devido a temperatura da fumaça, aumentando a incidência de câncer de pulmão entre os usuários. A *cannabis* não causa dependência química (como a cocaína, heroína, cafeína e nicotina), a suspensão do seu uso não causa síndrome de abstinência (BEZERRA *et al.*, 2020). Os sintomas relacionados a interrupção do uso prolongado da planta são relacionados a dependência psicológica dos efeitos psicotrópicos, como agitação, insônia, irritabilidade e náuseas (MECHOULAM, 2013).

A *Cannabis sativa* possui um grupo de compostos chamados canabinoides, como seu composto mais famoso, a delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Por quase um século, diversas tentativas de isolar a forma pura dos constituintes ativos da *cannabis* para maior elucidação de suas moléculas não tiveram sucesso (MECHOULAM, 2013). Hoje se sabe que isso é devido a existência de mais de 60 canabinoides, com estruturas moleculares parecidas, tornando seu

isolamento difícil (SILVA; FREITAS, 2021). Com o avanço das técnicas de separação e isolamento de estruturas, em 1970, Raphael Mechoulam et al.²⁷, identificaram a molécula de THC como sendo o principal ingrediente psicoativo da planta. Com o progresso das pesquisas, tornou-se possível a descoberta de outro cannabinoide de grande importância, o cannabidiol (CBD), que teve sua estrutura elucidada em 1963 por Mechoulam et al.²⁷. Diferente do THC que possui propriedades de modulação de humor, o CBD demonstrou ter potencial anti-inflamatório (MECHOULAM, 2013).

3.6 CANABIDIOL (CBD)

O canabidiol (CBD), junto com os endocannabinoides anandamida e 2-AG atuam no sistema endocanabinoide, composto pelos receptores CB1 e CB2. O canabidiol é metabolizado por hidroxilação e oxidação, gerando diversos tipos de metabólitos. Entre eles, foram descritos os metabólitos 7-OH-CBD e 7-COOH-CBD, moléculas que possuem ações que geram efeitos anti-inflamatórios e são capazes de inibir a síntese de espécies reativas de oxigênio (ROS), óxido nítrico (NO), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) e o fator nuclear kappa (NF- $\kappa\beta$). CBD possui poder anti-inflamatório, onde reduz a síntese de prostaglandinas e do óxido nítrico sintase (NOS) (CASSANO *et al.*, 2020)

A finalidade de atuação dos receptores vai depender da quantidade de CBD concentrada. Em baixas concentrações, esse canabinoide irá atuar de forma alostérica nos receptores CB1. Ao passo, com o aumento das concentrações de CBD existe uma redução das ligações em sítios ortostéricos (CASSANO *et al.*, 2020; FERREIRA-JUNIOR *et al.*, 2020). O CBD possui ação de agonista inverso nos receptores CB1 e CB2. Porém, também possui alta capacidade de assumir a forma antagonista frente aos agonistas dos receptores canabinoides localizados na região cerebral, exercendo uma ação moduladora alostérica negativa. O CBD pode se portar como agonista tendencioso, ou seja, ao se ligar ao receptor CB1, irá selecionar qual via de sinalização será ativada. Na concentração de 100nM, possui capacidade de inibir os efeitos do THC através da ativação dos níveis de AMPc e redução da atividade de ERK (proteína sinalizadora nuclear). O THC tendo como um de seus efeitos a modulação na migração e morfologia da micróglia, terá o CBD exercendo a ação de antagonista nessa via, então reduzindo ou inibindo esses efeitos (CASSANO *et al.*, 2020; PATRICIO *et al.*, 2020).

O CBD possui baixa eficácia no processo de recaptção de serotonina, por isso pode não apresentar uma boa estratégia de tratamento para pacientes com Doença de Parkinson em estágio avançado, com morte de mais de 90% dos neurônios dopaminérgicos na região da

substância negra (CRIPPA *et al.*, 2018). Porém é importante ressaltar os mecanismos antioxidantes que o CBD possui como propriedade, aumentando a proteção celular ao reduzir a síntese de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio, reduzindo a nitração e carbonilação de proteínas e diminuindo a peroxidação de ácidos graxos poliinsaturados (CASSANO *et al.*, 2020).

3.7 SISTEMA ENDOCANABINOIDE

Acreditava-se que o THC e o CBD exercessem seus efeitos por meio de alterações físico-químicas das membranas celulares. Porém, em 1988 em um estudo com ratos, Devane *et al.*, identificou receptores específicos de acoplamento dessas moléculas no cérebro. Os primeiros receptores canabinoides (CBRs) a serem identificados foram o CB1 e CB2, receptores acoplados a proteína G (GPRs) (MECHOULAM, 2013). Estudos recentes envolvendo roedores e culturas *in vitro* de células humanas mostraram que os efeitos dos fitocannabinoides não são apenas mediados pelos GPRs, mas também por outro receptor canabinoide, o receptor TRPV1 ou receptor vaniloide, um receptor catiônico da subfamília V do membro 1 (GALIAZZO *et al.*, 2021).

A localização desses receptores (tabela 1) é de grande importância para o estudo de alternativas farmacológicas para o tratamento de doenças motoras do sistema nervoso central. Visto que, os receptores canabinoides são expressos em grande quantidade nos gânglios da base, estrutura subcortical que regula a iniciação, regulação e orientação do movimento. Os CBRs regulam a transmissão dopaminérgica na via nigrostriatal, e concomitantemente as vias dos gânglios da base (PATRICIO *et al.*, 2020)

Tabela 1 – Regiões do cérebro onde os receptores canabinoide estão localizados e as funções associadas a estas áreas.

<i>Região do cérebro</i>	<i>Funções associadas à região</i>
Gânglios basais	Controle de movimentos
Cerebelo	Coordenação dos movimentos do corpo
Hipocampo	Aprendizagem, memória, stress
Córtex cerebral	Funções cognitivas
Hipotálamo	Funções de manutenção do corpo (regulação da temperatura, balanço de sal e água, função reprodutiva)
Amígdala	Resposta emocional, medo
Espinha dorsal	Sensação periférica, incluindo dor
Tronco cerebral	Sono, regulação da temperatura, controle motor

Fonte: HONÓRIO *et al.*, 2006

3.8 RECEPTORES CB1

O receptor CB1, componente do sistema endocanabinoide, é uma proteína constituída por sete domínios transmembrana acopladas a proteína G de função inibitória. Através da atuação de mensageiros retrógrados, os endocanabinoides que são produzidos na porção pós-sináptica irão atuar no terminal pré-sináptico (comunicação retrógrada), inibindo a enzima adenilato monofosfato, adenilil ciclase e proteína quinase A (AMPc/PKA). Essas supressões acabarão por inibir os canais de cálcio voltagem dependentes, exercendo um efeito neuronal inibitório ao bloquear ou restringir a saída de neurotransmissores (COORAY, 2020).

Supunham que CB1 era expresso unicamente no SNC, atualmente sabe-se que também está presente em menor quantidade em órgãos periféricos como o coração (JOSHI, 2019). CB1R são os mais abundantes receptores acoplados de proteína G no cérebro. Localizados em maior quantidade na substância negra, globo pálido, gânglios da base, cerebelo e hipocampo, possuem grande papel na modulação de humor e cognição. Esses receptores endocanabinoides regulam a ação dopaminérgica da via nigroestriatal e conseqüentemente modula os gânglios da base (COORAY, 2020).

Do ponto de vista intracelular, são encontrados principalmente na porção pré-sináptica de neurônios gabaérgicos e glutamatérgicos. Essa localização é devido a sua função de inibição da liberação dos neurotransmissores, sendo eles o ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato. Os neurônios glutamatérgicos trazem as aferências do córtex para a região do corpo estriado. Já as eferências sinápticas do corpo estriado para os núcleos de saída são feitos pelos neurônios inibitórios gabaérgicos (MECHOULAM, 2013; COORAY, 2020)

A região dos gânglios da base (GB) é composta por neurônios dopaminérgicos interconectados com outras classes de neurônios com os neurônios gabaérgicos, opiodérgicos e glutamatérgicos. O CB1 por ser expresso nesse local, pode ser ativado ou inibido por meio desses tipos de células neuronais. Nos GB temos a presença de receptores D2 de dopamina, um receptor acoplado a proteína G, que possui propriedades de formar uma conformação molecular de heterodímeros com receptores CB1 na região de projeção dos neurônios do estriado, criando uma interação desses sistemas na região pós-sináptica e viabilizando uma nova via para estudo de possíveis formas terapêuticas (FERREIRA-JUNIOR *et al.*, 2020).

3.9 RECEPTORES CB2

O CB2 é presente majoritariamente nas células do sistema imune periférico como baço, amígdalas e timo. Principalmente em monócitos, células natural killer, mastócitos, macrófagos e linfócitos T e B (MAROON, 2018). Atualmente sabe-se que também em menor quantidade

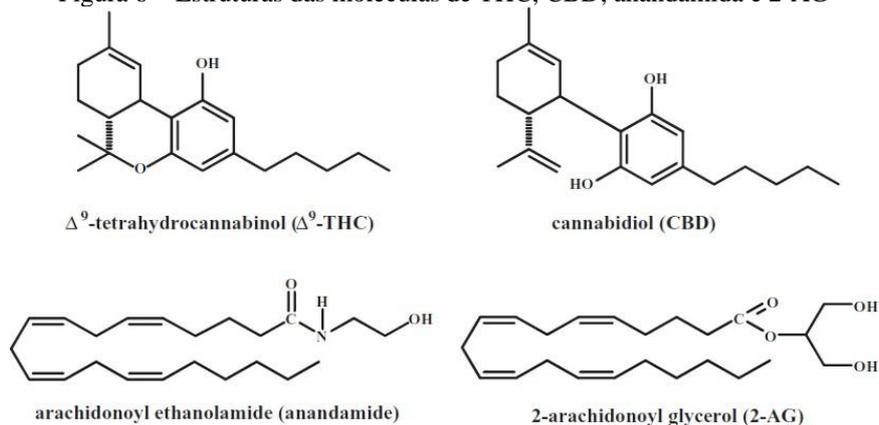
no SNC, particularmente nas células microgliais. Acredita-se que esse receptor desempenhe um papel neuroprotetor, pois em condições patológicas sua expressão é aumentada no SNC (MECHOULAM, 2013). Em estados de neuroinflamação ocorre uma superexpressão de CB2R em células da micróglia e em astrócitos. A micróglia sofre influência no seu processo de proliferação e migração em direção ao local da lesão pelos receptores CB2 ativados. No local da lesão, terá diminuição de fatores neurotóxicos como TNF- α e NF- κ B devido a presença de receptores CB2 em células da micróglia (PATRICIO *et al.*, 2020).

O receptor CB2 exerce papel modulador na glia reativa. O CB2 isoladamente ou em combinação com CB1 exercem influência nas ações dos astrócitos frente a lesões neuronais, gerando maiores secreções de citocinas anti-inflamatórias como IL10, TGF- β e reduzindo o número de quimiocinas secretadas pelos astrócitos com função de lesão celular (PATRICIO *et al.*, 2020)

3.10 ENDOCANABINOIDES

A descoberta de receptores cannabinoídes sugeriram a existência de moléculas endógenas, que estimulam ou inibem esses receptores. Pelo fato de o THC ter sua composição lipídica, assumiu-se que os endocannabinoídes também teriam essa propriedade. Em 1992, Devane demonstrou o isolamento e identificação dos dois principais endocannabinoídes, um produzido no cérebro chamado araquidoniletanolamina (anandamida), e outro produzido nos tecidos periféricos com o nome de 2-araquidonilglicerol (2-AG) (MECHOULAM, 2013). A origem dessas moléculas é derivada do ácido araquidônico, assim, são formados por vias dependentes de fosfolipídios cujas enzimas de síntese são a N-acilfosfatidiletanolamida-fosfolipase D seletiva (NAPE-PLD) e a sn-1-diacilglicerol lipase seletiva (DAG lipase) respectivamente (JOSHI, 2019). A estrutura molecular dos fitocannabinoídes THC e CBD, e dos endocannabinoídes anandamida e 2-AG estão ilustrados na figura 6.

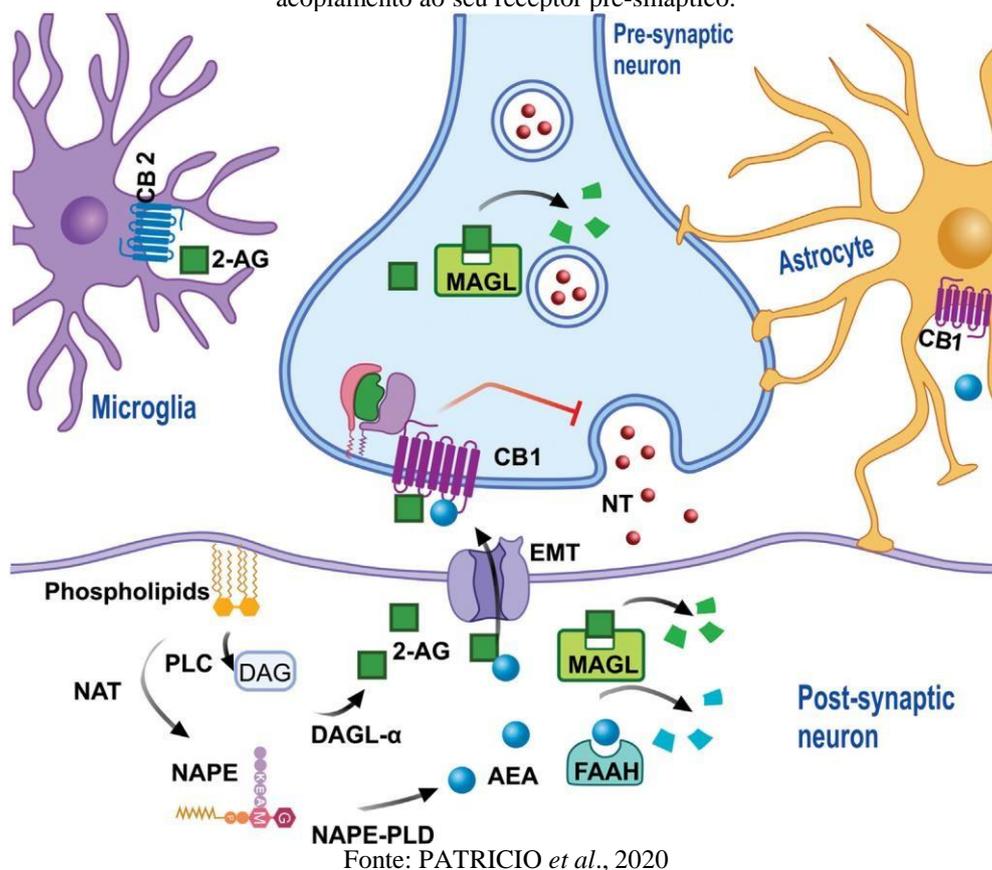
Figura 6 – Estruturas das moléculas de THC, CBD, anandamida e 2-AG



Fonte: MECHOULAM, 2013

A síntese da anandamida (AEA) é derivada da hidrólise de um precursor fosfolípide de membrana, o N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE), que é carregada pela enzima a N-acilfosfatidiletanolamida-fosfolipase D (NAPE-PLD). O outro endocanabinoide, o 2-AG, é sintetizado via ativação da fosfolipase C (PLC), produzindo 1,2-diacilglicerol (DAG), que será convertido em 2-AG pela enzima diacilglicerol lipase (DAGL). A principal via de degradação dos endocanabinoides são as enzimas localizadas na soma e nas porções pós-sinápticas dos neurônios. Sendo elas a amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) para a anandamida, e a monoacilglicerol lipase (MAGL) para o 2-AG. Diferente dos principais neurotransmissores como dopamina, serotonina e acetilcolina, a anandamida e 2-AG não são estocadas em vesículas, mas sim são sintetizadas quando são necessitadas. Seu local de ação também é diferente, pois é produzido no terminal pós-sináptico para atuar no pré-sináptico, servindo como mensageiros retrógrados. A anandamida atua como agonista parcial dos CBRs e agonista total dos receptores vaniloides 1 (TRPV1), já a 2-AG atua como agonista total dos receptores CB1 e CB2 (PATRICIO *et al.*, 2020). Esses componentes canabinoides após sua síntese pós-sináptica, irão cruzar a fenda sináptica através do transportador de membrana endocanabinoide (EMT) e ligar-se ao receptor cannabinoide localizado no axônio pré-sináptico, causando a inibição da transmissão dos neurotransmissores presentes. Essa inibição se dá através da ativação do CB1R pré-sináptico, que gera uma supressão no influxo de Ca^{2+} através da inibição dos canais de cálcio voltagem dependente e AMPc, com consequente inibição da adenilato ciclase e diminuição da liberação de neurotransmissores ali presentes (COORAY, 2020; PATRICIO *et al.*, 2020). Este mecanismo de síntese e liberação dos endocanabinoides estão ilustrados na figura 7.

Figura 7 – Síntese dos endocanabinoides na região pós-sináptica, liberação por transportador de membrana, e acoplamento ao seu receptor pré-sináptico.



Apesar das evidências de que a atuação pré-sináptica em receptores CB1 levam a uma inibição da liberação de neurotransmissores excitatórios ou inibitórios no sistema nervoso central e periférico, estudos *in vivo* demonstraram que agonistas de CB1 podem estimular a liberação de dopamina no núcleo accumbens, estrutura principal do corpo estriado ventral. Entretanto, as ações dos receptores cannabinoídes dependem da dosagem administrada, tanto de fitocanabinoides como na quantidade de endocanabinoides liberada (BUHMANN *et al.*, 2019).

Diferente dos fitocanabinoides como o THC e CBD, que são metabolizados horas depois da administração, os endocanabinoides possuem curta meia vida, onde após sua atuação serão internalizados pela célula por transportadores de membrana. Dentro da célula, a anandamida será hidrolisada em ácido araquidônico e etanolamina, e o 2-araquidonilglicerol também será hidrolisado, ambos pela enzima hidrolase amida de ácido graxo (FAAH) (JOSHI, 2019; BUHMANN *et al.*, 2019)

3.11 ATUAÇÃO DA CANNABIS NA DP

O sistema endocanabinoide demonstrou ter uma atuação importante a nível de neuroproteção. Com o conhecimento de que fitocanábicos atuam a nível de receptores endocanabinoides, estudos foram feitos para elucidar melhor o papel desses componentes a nível terapêutico.

Um dos pontos terapêuticos a serem discutidos é a ação da inflamação na progressão da DP. O principal modulador inflamatório do cérebro, a micróglia, é conhecida por ter um papel importante na neurodegeneração mediada pela neuroinflamação. O acúmulo de certos metabólitos no cérebro ativa a micróglia. Acredita-se que essas células microgliais atuem de maneira similar no cérebro de pacientes com PD. Onde, a agregação de proteínas α -sinucleína patológicas com formação de corpos de Lewy ativariam essa via de neuroproteção microglial, com proposito de remover progressivamente esse acúmulo de proteínas mal dobradas, um mecanismo que não foi completamente elucidado. Entretanto, com o avanço da DP a micróglia passaria a assumir o papel de fagócitos, lesando os neurônios (HALLIDAY *et al.*, 2011).

Assim como os neurônios dopaminérgicos, a micróglia possui receptores CB1 e CB2 expressos em sua membrana. Sabe-se que CB2R é encontrado em maior abundância do que os CB1R, podendo sofrer modulações que aumentam ou diminuem sua quantidade durante eventos patológicos (MARESZ *et al.*, 2005). A administração de fitocanabinoides ou endocanabinoides induzem uma expressão genica que modificam a micróglia a ter um fenótipo M2 menos lesivo, diminuindo sua capacidade fagocítica em estágios avançados da DP, com finalidade de proteção neuronal. A sinalização agonista iniciada pelos canabinoides leva a micróglia a um estado balanceado entre M1 e M2, diminuindo a produção de citocina pro-inflamatórias e produção de espécies reativas de oxigênio. Outro mecanismo de neuroproteção foi descrito por Halliday *et al.*^{17.}, em 2011, onde através da inibição da FAAH, uma enzima de degradação molecular, tivemos diminuição da reação imune mediada por células microgliais com redução da morte de neurônios dopaminérgicos, melhorando os sintomas motores provenientes da DP (HALLIDAY *et al.*, 2011).

O sistema canabinoide possui grande papel de modulação sobre a micróglia. Em 2008, Núñez *et al.*,²⁸ demonstrou que durante uma situação de neuroinflamação teríamos expressão elevada de receptores CB2 das células microgliais ativas, o que não foi observado em micróglia inativas (NUÑEZ *et al.*, 2008).

Sabe-se que os componentes fitocanabinoides e endocanabinoides possuem ação sobre os receptores canabinoides expressos nas membranas dos neurônios presentes nos gânglios da base (GB). Os GB são núcleos composto por vias neuronais essenciais na promoção da

iniciação e execução de movimentos voluntários. O circuito motor dos GB inicia-se no corpo estriado (CPu), seguindo pelo globo pálido interno e externo (GPi e GPe respectivamente) e pela substância negra. As informações neurais chegam do córtex sensomotor e circulam pelos gânglios da base, tálamo e retornam para o córtex cerebral para terem o movimento efetivado corretamente (LANCIEGO, 2012). Em 1962, Hornykiewicz descobriu um declínio de dopamina no corpo estriado de pacientes com doença de Parkinson. Sabe-se que a dopamina é um importante neurotransmissor regulador do circuito motor dos GB, onde a ativação do sistema dopaminérgico é associada com a maior efetividade dos movimentos, enquanto a inibição é associada com a hipocinesia (FERNANDEZ-RUIZ, 2010).

O CB1R é considerado o principal receptor envolvido no controle da atividade sináptica dos neurônios dopaminérgicos da via nigroestriatal, mesmo que esses neurônios sejam expressos em menor quantidade dos que os neurônios presentes no sistema límbico (MARESZ *et al.*, 2005). A localização e atuação desses receptores demonstram uma oportunidade terapêutica da DP para os sintomas motores (bradicinesia, tremor, rigidez) e sintomas não-motores (ansiedade, depressão, insônia).

3.12 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CANNABISNA DP

Os primeiros estudos a serem conduzidos relacionados a eficácia terapêutica da *Cannabis sativa* em pacientes portadores de PD em sua maioria não obtiveram bons resultados. Isso se explicaria devido a atuação a nível de receptor canabinoide depender da dose e a forma administrada. Em estudo desenvolvido em 1990 por Frankel *et al.*, cinco pacientes portadores de DP idiopática fumaram cannabis (1g = 29mg de THC) e foram administradas concomitantemente doses de levodopa, entretanto não foram encontradas evidências de que a fumaça da cannabis reduziria tremor ou outros sintomas da doença de Parkinson. Outra avaliação da cannabis fumada foi evidenciada em estudo com 22 pacientes que já haviam recebido tratamentos inefetivos por 9 meses para alívio da dor e tremor. 7 dos pacientes experienciaram flutuações motoras. Porém melhoras nos sintomas motores foram notados, com maior benefício no tremor e na bradicinesia, assim como nos sintomas não-motores como depressão e ansiedade (LOTAN *et al.*, 2014). Em 2007, Hermann *et al.*,¹⁸ conduziu um estudo de pessoas usuárias de longa data de cannabis recreacional na sua forma de planta ou resina (haxixe). Esse estudo analisou amostras de cabelo através da cromatografia para identificação dos níveis de THC e CBD, sendo encontrado um aumento no nível dos marcadores de metabolismo cerebral da N-acetilaspártato (NAA)/Creatinina total (tCR) no putâmen e globo

pálido determinado por ressonância magnética de imagem espectroscópica (MRSI). Uma correlação positiva entre NAA/tCr e o CBD também foi encontrada na via estriatopalidal, o que reflete uma possível melhora na integridade neuronal e axonal da via indireta dos gânglios da base devido aos efeitos do CBD (HERMAN et al., 2007).

Os fatores neuroprotetivos da cannabis foram reportados pela primeira vez por Hampson et al. O estudo utilizou células primárias de neurônios da região do córtex que foram expostas a concentrações tóxicas do neurotransmissor glutamato (250nM). O CBD conseguiu inibir a neurotoxicidade induzida pelo glutamato e evitou a morte celular relacionada ao estresse oxidativo. A neuroproteção proporcionada pelo CBD foi maior em comparação a proporcionada pelo a-tocoferol e pelo ascorbato, em concentrações equimolares. O efeito neuroprotetor do CBD permaneceu após serem inseridos antagonistas dos receptores endocanabinoides, demonstrando que as suas propriedades neuroprotetoras independem da sua ação especificamente sobre os receptores CB1 e CB2. O efeito antioxidante do CBD também foi demonstrado em células B-linfoblastoides e fibroblastos (PATRICIO et al., 2020).

Em estudo, analisaram sob diferentes concentrações de CBD seus efeitos protetores sobre a cultura de células SH-SY5Y. Foi administrado metaloproteinase de matriz (MMP) tóxica, gerando redução da viabilidade celular. O CBD é administrado posteriormente em maiores concentrações (10nM), mostrando um resultando benéfico de aumento da viabilidade celular. Em relação a quantidade dosada, nenhum efeito positivo foi encontrado com o CBD em concentrações menores (1 e 2,5 nM). Outro estudo utilizou células de feocromocitoma (PC12) juntamente com a MMP neurotóxica. O CBD foi então administrado, exercendo seus efeitos protetores como aumento da diferenciação celular, aumento dos marcadores de NGF, produção de sinapsina-1, e outras proteínas relacionadas á proliferação neural (PATRICIO et al., 2020).

Em 2014, um estudo brasileiro realizado na Universidade de São Paulo por Marcos Chagas et al.,⁹ demonstrou o potencial terapêutico do canabidiol (CBD) no controle da sintomatologia da DP. O estudo foi duplo-cego, ou seja, nem os pacientes e nem os profissionais que os acompanharam sabiam a qual grupo ou qual medicamento o paciente receberia. Durante seis semanas, vinte e um pacientes com diagnóstico de Doença de Parkinson, sem problemas psiquiátricos, participaram do estudo. Os pacientes foram divididos em três grupos, onde um recebeu placebo (óleo de milho), outro recebeu 75mg/dia de CBD, e o terceiro 300mg/dia de CBD. O canabidiol fornecido em forma de pó tinha 99,9% de pureza, sem qualquer traço do componente psicoativo THC. Os pacientes foram avaliados desde o início quanto aos sintomas motores e não motores da doença através do Parkinson Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) e

escala de Hoehn e Yahr, a maioria deles iniciando o estudo com sintomas como tremores, bradicinesia, apatia e depressão. Após seis semanas de administração diária de CBD e avaliação pelo PDQ-39, foi relatada uma melhora na qualidade de vida e bem-estar dos pacientes. Aos que foram administrados 300mg/dia de CBD, em comparação com o grupo placebo, tiveram uma redução no score PDQ-39, indicando uma melhora dos sintomas motores e não motores (CHAGAS et al., 2014).

Os estudos clínicos nos dão evidências de que o sistema endocanabinoide possui fatores que influenciam na sintomatologia da DP através da sua capacidade neuroprotetora, porém, necessitamos de maiores pesquisas que elucidem o mecanismo de como esses efeitos ocorrem. A neurodegeneração promovida pela DP possui gatilhos pró-inflamatórios, os estudos mostram que o CBD pode contribuir de forma significativa em processos neuroinflamatórios.

3.13 CANNABIS COMO UMA ALTERNATIVA FARMACÓLOGICA PARA A DP

O tratamento tradicional da DP é o fármaco levodopa, um agonista dopaminérgico.

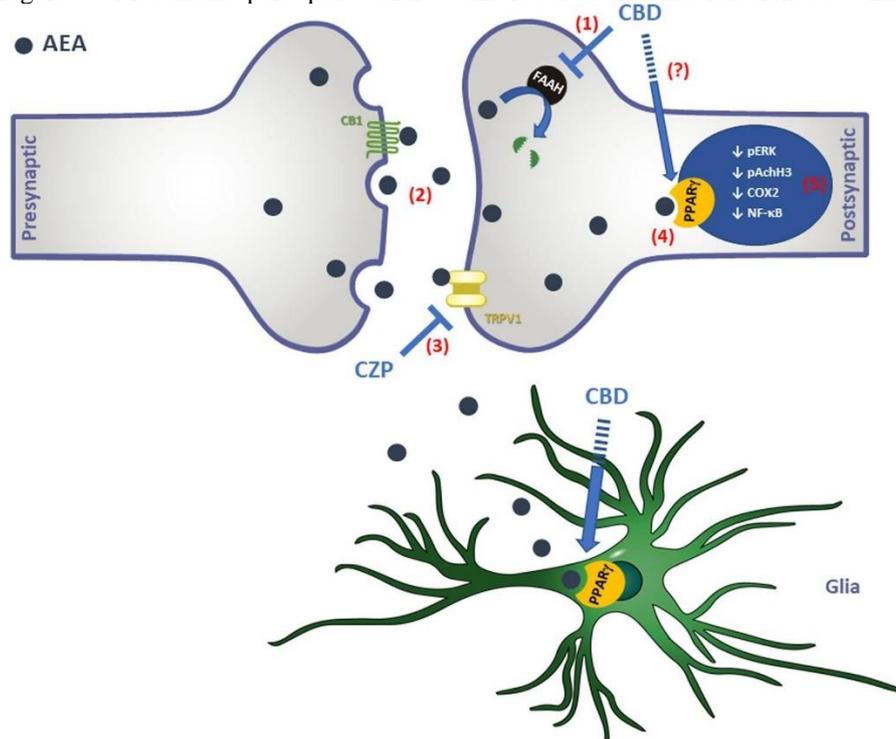
Seu uso a longo prazo é contraditório, pois com o tempo leva a discinesia induzida por levodopa (DIL), uma síndrome caracterizada por uma piora dos sintomas da DP. A DIL é expressa por movimentos rápidos e irregulares, afetando principalmente as regiões da cabeça, pescoço, tronco e extremidades (FERREIRA JUNIOR et al., 2019). Dependendo da quantidade desse agonista dopaminérgico que foi iniciada juntamente com o estágio de evolução da DP, na maioria das vezes a DIL aparece após 5 anos de tratamento com levodopa. A discinesia depende das flutuações plasmáticas do medicamento. As DILs iniciam-se no lado contralateral ao hemisférico mais acometido pela DP. Sua intensidade está relacionada a idade do paciente no início da doença, a gravidade, o gênero e a dose administrada de levodopa. A discinesia de dose de pico, quando temos níveis altos de levodopa na circulação, induz movimentos estereotipados e coreiformes, sendo os sintomas mais comuns e que mais trazem prejuízos a vida do paciente. A discinesia difásica, onde a levodopa atinge seu tempo de meia vida, desencadeia movimentos estereotipados, rápidos e alternados na região das pernas, junto com a distonia. Quando a levodopa está em níveis muito reduzidos na circulação, o paciente apresenta um padrão de comportamento conhecido como discinesia off, que são movimentos distônicos, predominando nas extremidades de membro inferiores, principalmente nos pés (FERREIRA JUNIOR et al., 2019)

A administração de levodopa aumenta a quantidade extracelular de dopamina e glutamato, criando um estado pró-inflamatório, que pode exacerbar a neuroinflamação prévia da DP. Os níveis dos marcadores pró-inflamatórios ciclooxigenase-2 (COX-2) e fator nuclear-

κ B (NF- κ B) são aumentados em pacientes que desenvolveram a discinesia induzida por levodopa (LID). Ferreira Junior et al¹⁴, traz a terapia combinada com CBD e Capsazepina (CZP), um antagonista da capsaicina, como um possível cenário terapêutico da LID. Na figura 8, pode-se visualizar o mecanismo pelo qual CBD + CZP diminuem a discinesia induzida por levodopa. Em (1) o CBD atua inibindo a enzima de degradação FAAH, aumentando os níveis do endocanabinoide anandamida disponíveis na fenda sináptica (2), para sua posterior ligação em CB1. O CZP antagoniza o receptor TRPV-1 (3), neutralizando os efeitos pró-discinéticos que o TRPV-1 gera na LID, e aumentando a endocitose de endocanabinoides. Em (4), teremos os endocanabinoides ativando diretamente o receptor relacionado a canabinoides PPAR- γ .

Sua ativação resulta na supressão dos sintomas da LID, redução dos marcadores clássicos da LID (pERK, pAChH3, COX-2 e NF- κ B) e ativação das células gliais. PPAR- γ regula negativamente a ativação das células gliais aumentando a expressão gênica relacionada a anti-inflamatórios e a regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios por meio de sua ação na micróglia e astrócitos ativados. Em condições patológicas, astrócitos e células microgлияis liberam quantidades excessivas de citocinas, e essa produção pode ser um componente da resposta neuro inflamatória que pode modular fortemente a neurotransmissão e plasticidade sináptica que influencia na fisiopatologia da LID (FERREIRA JUNIOR *et al.*, 2019)

Figura 8 – Mecanismo pelo qual o CBD + CZP reduz os sintomas relacionados a LID.



Fonte: FERREIRA JUNIOR *et al.*, 2019

Esse fato nos leva a pensar em uma nova alternativa de tratamento com o CBD, onde seu uso crônico não levaria a piora dos sintomas da DP, mas sim uma melhora dos sintomas motores, não motores, e da qualidade de vida do paciente. Explicou-se anteriormente que a Cannabis possui o mecanismo a nível de receptor que atuaria benéficamente na sintomatologia da DP, sendo uma provável nova forma terapêutica.

3.14 LEGISLAÇÃO

Nos Estados Unidos da América, Reino Unido, Espanha, Portugal, Israel, Canadá e Uruguai já foi autorizado registro e comercialização de medicamentos à base de canabidiol (CBD), podendo ser usado isolado ou em associação para diversas indicações, entre elas, tratamento de convulsões epiléticas, sintomas da esclerose múltipla, e náuseas e vômitos associados a quimioterapia. Temos disponível nesses países três medicamentos à base de canabinoides: Cesamet[®], com nabilona de princípio ativo; Marinol[®] cujo princípio ativo é uma versão sintética do tetrahydrocannabinol (THC); e o Sativex[®] que é composto por canabidiol (CBD) e Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) (WHITING et al., 2015). Em 2017 no Brasil, a Anvisa aprovou o registro do medicamento Mevatyl[®], composto de tetrahydrocannabinol 27mg/mL + canabidiol 25 mg/mL na forma de solução oral (spray). Esse medicamento tem registro em outros países sob a marca Sativex[®], como Canadá, Alemanha, Dinamarca, Suécia, Suíça e Israel. A indicação aprovada é para tratamento sintomático da espasticidade relacionada a esclerose múltipla, para pacientes adultos que não são responsivos a outros medicamentos antiespásticos, sendo usada em adição a medicação antiespástica atual do paciente. O Mevatyl[®] é comercializado em embalagens com três ampolas de 10ml, com custo médio de R\$ 2.428,28 até R\$ 3.106,65. Esse composto de THC com CBD é vendido em farmácias apenas com receita azul de controle especial tipo B, com numeração fornecida pela vigilância sanitária local. É o único medicamento no Brasil disponível para a compra em farmácias, porém seu uso relacionado a DP não foi bem documentado em estudos com metodologia de confiança.

Sabemos que o CBD foi bem documentado no tratamento sintomatológico da DP, sendo o composto mais utilizado da planta para finalidades terapêuticas, visto que não possui propriedades psicotrópicas. No Brasil, apenas a empresa Prati Donaduzzi possui autorização para a comercialização do canabidiol (CBD) em sua forma isolada, sem THC. É vendida na forma de xarope em frasco contendo 30ml da concentração do canabidiol 200mg/mL, custando em média R\$ 2.500,00. A sua compra só pode ser feita através da receita tipo azul

(B) contendo a numeração especial fornecida pela vigilância sanitária local. A burocracia para a compra desse medicamento, junto com o alto valor no qual são vendidos,

impede pacientes de baixa renda de conseguirem o acesso, precisando assim optarem por vias que dependem de decisão jurídica governamental, visto que o Sistema Único de Saúde (SUS) não possui o CBD na sua lista de fármacos disponíveis. A resolução de N° 335 de 24 de janeiro de 2020 define os critérios e procedimentos para a importação de produtos derivados de Cannabis de maneira legal. Essa resolução implica que um cadastro na Anvisa deve ser feito através do preenchimento de formulário disponibilizado no Portal de Serviços do Governo Federal. Para o cadastramento nesse portal, a Anvisa exige três documentos: relatório médico feito por profissional de saúde especializado em cannabis, a prescrição do produto contendo o nome do paciente, posologia, data, e assinatura do profissional de saúde contendo seu número de registro profissional e termo de responsabilidade assinado pelo médico e paciente. A aprovação do cadastro demora cerca de 15 dias e depende da avaliação da Anvisa, onde irá ponderar se o medicamento é realmente necessário, e se não existe outro medicamento disponível no SUS que faça a mesma função.

4 CONCLUSÃO

As evidências bibliográficas relatadas nessa revisão sugerem o uso clínico dos componentes da Cannabis sativa, principalmente o CBD, no tratamento dos sintomas motores e não motores da DP. O CBD demonstrou ter efeito neuromodulador, neuroprotetivo e antidiscinético em ensaios clínicos com humanos e ratos. Ao passo, as evidências relacionadas aos mecanismos farmacológicos e interações moleculares do CBD com seus receptores espalhados pelo sistema nervoso central explicariam seu alto espectro de utilidade terapêutica em doenças neurodegenerativas. Sabemos que para o paciente com discinesia induzida por levodopa, a cannabis poderia atuar como nova opção terapêutica, porém necessitamos de mais estudos clínicos que demonstrem na prática a eficácia desse tratamento alternativo.

Apesar dos resultados promissores da farmacologia do CBD, seu mecanismo de ação e dosagem efetiva da sua forma farmacológica para o tratamento da DP permanecem pouco esclarecidas, sendo necessário mais estudos que elucidem com maior profundidade esse assunto.

No Brasil, o acesso aos medicamentos à base de canabinoides ainda é muito limitado. Isso se dá devido a termos poucas opções desses medicamentos disponíveis nas farmácias e pelo seu alto custo, se tornando inviável para os pacientes de baixa renda manterem o tratamento. Necessita-se mais ensaios clínicos que demonstrem na prática o poder terapêutico dos canabinoides na DP, com isso, poderíamos ter maior avanço a nível governamental na regulamentação e disponibilidade dos medicamentos à base de canabinoides no Brasil para que mais pessoas possam ter acesso a essa terapia alternativa.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos CMED Secretaria Executiva. Preços máximos de medicamentos por princípios ativos. Atualizada em 01/07/2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/>
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 277, de 16 de abril de 2019. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Lista de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 maio de 1998. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/>
3. ALVES, Silvia Cristina Castro. **Fisiopatologia dos Gânglios da Base na Doença de Parkinson**. 2012. 79 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Neurologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2012.
4. BEZERRA, Larissa Rezende; SILVA, Natalia Milena da; SOUZA, Pâmella Grasielle Vital Dias de. MEDICAMENTO DERIVADO DA MACONHA: canabidiol e seus efeitos no tratamento de doenças do sistema nervoso / medicinal products from marijuana. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 6, n. 12, p. 94755-94765, 2020. Brazilian Journal of Development. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv6n12-078>.
5. BRIDI, Jessika C.; HIRTH, Frank. Mechanisms of α -Synuclein Induced Synaptopathy in Parkinson's Disease. **Frontiers In Neuroscience**, [S.L.], v. 12, p. 12-80, 19 fev. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2018.00080>.
6. BRAAK, Heiko; GHEBREMEDHIN, Estifanos; RÜB, Udo; BRATZKE, Hansjürgen; TREDICI, Kelly del. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. **Cell And Tissue Research**, [S.L.], v. 318, n. 1, p. 121-134, 24 ago. 2004. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>.
7. BUHMANN, Carsten; MAINKA, Tina; EBERSBACH, Georg; GANDOR, Florin. Evidence for the use of cannabinoids in Parkinson's disease. **Journal Of Neural Transmission**, [S.L.], v. 126, n. 7, p. 913-924, 27 maio 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-019-02018-8>.
8. CASSANO, Tommaso; VILLANI, Rosanna; PACE, Lorenzo; CARBONE, Antonio; BUKKE, Vidyasagar Naik; ORKISZ, Stanislaw; AVOLIO, Carlo; SERVIDDIO, Gaetano. From Cannabis sativa to Cannabidiol: promising therapeutic candidate for the treatment of neurodegenerative diseases. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 1-22, 6 mar. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.00124>.
9. CHAGAS, Marcos Hortes N; ZUARDI, Antonio W; TUMAS, Vitor; PENA-PEREIRA, Márcio Alexandre; SOBREIRA, Emmanuelle T; BERGAMASCHI, Mateus M; SANTOS, Antonio Carlos dos; TEIXEIRA, Antonio Lucio; HALLAK, Jaime Ec; CRIPPA, José Alexandre s. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. **Journal Of Psychopharmacology**, [S.L.], v. 28, n. 11, p. 1088-

1098, 18 set. 2014. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881114550355>.

10. COORAY, R.; GUPTA, V.; SUPHIOGLU, C.. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a review. **Molecular Neurobiology**, [S.L.], v. 57, n.11, p. 4878-4890, 19 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-020-02054-6>.

11. CRIPPA, José A.; GUIMARÃES, Francisco S.; CAMPOS, Alline C.; ZUARDI, Antonio W.. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): toward a new age. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 23-56, 21 set. 2018. Frontiers MediaSA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.02009>.

12. DINIS-OLIVEIRA, R.J.; REMIÃO, F.; CARMO, H.; DUARTE, J.A.; NAVARRO, A. Sánchez; BASTOS, M.L.; CARVALHO, F.. Paraquat exposure as an etiological factor of Parkinson's disease. **Neurotoxicology**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 1110-1122, dez. 2006. ElsevierBV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2006.05.012>.

13. FERNÁNDEZ-RUIZ, Javier; HERNÁNDEZ, Mariluz; RAMOS, José A.. Cannabinoid-Dopamine Interaction in the Pathophysiology and Treatment of CNS Disorders. **Cns Neuroscience & Therapeutics**, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 123-151, 6 maio 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00144.x>.

14. FERREIRA-JUNIOR, Nilson C.; CAMPOS, Alline C.; GUIMARÃES, Francisco S.; DEL-BEL, Elaine; ZIMMERMANN, Patrícia M. da R.; BRUM JUNIOR, Liberato; HALLAK, Jaime E.; CRIPPA, José A.; ZUARDI, Antonio W.. Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. **Brazilian Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 42, n. 2, p. 218-224, abr. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0460>.

15. FERREIRA JUNIOR, Nilson Carlos; SANTOS-PEREIRA, Maurício Dos-; GUIMARÃES, Francisco Silveira; BEL, Elaine del. Cannabidiol and Cannabinoid Compounds as Potential Strategies for Treating Parkinson's Disease and l-DOPA-Induced Dyskinesia. **Neurotoxicity Research**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 12-29, 22 out. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12640-019-00109-8>.

16. GALIAZZO, Giorgia; SILVA, Margherita de; GIANCOLA, Fiorella; RINNOVATI, Riccardo; PELI, Angelo; CHIOCCETTI, Roberto. Cellular distribution of cannabinoid-related receptors TRPV1, PPAR-gamma, GPR55 and GPR3 in the equine cervical dorsal root ganglia. **Equine Veterinary Journal**, [S.L.], p. 3-34, 22 set. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/evj.13499>.

17. HALLIDAY, Glenda M.; STEVENS, Claire H.. Glia: initiators and progressors of pathology in parkinson's disease. **Movement Disorders**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 6-17, jan. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23455>.

18. HERMANN, Derik; SARTORIUS, Alexander; WELZEL, Helga; WALTER, Sigrid;

SKOPP, Gisela; ENDE, Gabriele; MANN, Karl. Dorsolateral Prefrontal Cortex N-Acetylaspartate/Total Creatine (NAA/tCr) Loss in Male Recreational Cannabis Users. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 61, n. 11, p. 1281-1289, jun. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.027>.

19. HERNÁN, Miguel A.; TAKKOUCHE, Bahi; CAAMAÑO-ISORNA, Francisco; GESTAL-OTERO, Juan J.. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and therisk of Parkinson's disease. **Annals Of Neurology**, [S.L.], v. 52, n. 3, p. 276-284, 29 maio2002. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10277>.

20. HONÓRIO, Káthia Maria; ARROIO, Agnaldo; SILVA, Albérico Borges Ferreira da. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. **Química Nova**, [S.L.], v. 29,n. 2, p. 318-325, abr. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422006000200024>.

21. IBGE, Projeções da população (revisão 2018), Rio de Janeiro, 25/07/2018

22. JOSHI, Neal; ONAIVI, Emmanuel S.. Endocannabinoid System Components: overview and tissue distribution. **Advances In Experimental Medicine And Biology**, [S.L.], p. 1-12, 2019. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_1.

23. LANCIEGO, J. L.; LUQUIN, N.; OBESO, J. A.. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [S.L.], v. 2, n. 12, p. 32-53, 15 out. 2012. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>.

24. LOTAN, Itay; TREVES, Therese A.; RODITI, Yaniv; DJALDETTI, Ruth. Cannabis (Medical Marijuana) Treatment for Motor and Non–Motor Symptoms of Parkinson Disease. **Clinical Neuropharmacology**, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 41-44, mar. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/wnf.0000000000000016>.

25. MARESZ, Katarzyna; CARRIER, Erica J.; PONOMAREV, Eugene D.; HILLARD, Cecilia J.; DITTEL, Bonnie N.. Modulation of the cannabinoid CB2 receptor in microglial cells in response to inflammatory stimuli. **Journal Of Neurochemistry**, [S.L.], v. 95, n. 2, p.437-445, out. 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03380.x>.

26. MAROON, Joseph; BOST, Jeff. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. **Surgical Neurology International**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 91, 2018.Scientific Scholar. http://dx.doi.org/10.4103/sni.sni_45_18.

27. MECHOULAM, Raphael; PARKER, Linda A.. The Endocannabinoid System and the Brain. **Annual Review Of Psychology**, [S.L.], v. 64, n. 1, p. 21-47, 3 jan. 2013. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143739>.

28. NUÑEZ, E.; BENITO, C.; TOLÓN, R.M.; HILLARD, C.J.; GRIFFIN, W.s.T.; ROMERO, J.. Glial expression of cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are beta amyloid–linked events in Down’s syndrome. **Neuroscience**, [S.L.], v. 151, n. 1, p. 104-

110, jan. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.10.029>.

29. PATRICIO, Felipe; MORALES-ANDRADE, Alan Axel; PATRICIO-MARTÍNEZ, Aleidy; LIMÓN, Ilhuicamina Daniel. Cannabidiol as a Therapeutic Target: evidence of its neuroprotective and neuromodulatory function in parkinson's disease. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 11, p. 12-43, 15 dez. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.595635>.
30. PETROVITCH, Helen *et al.* Plantation Work and Risk of Parkinson Disease in a Population-Based Longitudinal Study. **Archives Of Neurology**, [S.L.], v. 59, n. 11, p. 1787, 1 nov. 2002. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.59.11.1787>.
31. POEWE, Werner; SEPPI, Klaus; TANNER, Caroline M.; HALLIDAY, Glenda M.; BRUNDIN, Patrik; VOLKMANN, Jens; SCHRAG, Anette-Eleonore; LANG, Anthony E.. Parkinson disease. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-21, 23 mar. 2017. Springer Science and Business Media LL.
32. SILVA, Maria Luisa de Oliveira; FREITAS, Moisés Thiago de Souza. Análise toxicológica da cannabis sativa e seus benefícios terapêuticos / Toxicological analysis of cannabis sativa and its therapeutic benefits. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 63013-63023, 25 jun. 2021. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n6-602>
33. TEIVE, Hélio Ag. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. **Revista Neurociências**, [S.L.],v. 13, n. 4, p. 201-214, 23 jan. 2019. Universidade Federal de Sao Paulo. <http://dx.doi.org/10.34024/rnc.2005.v13.8794>.
34. WHITING PF, Wolf RF, DESHPANDE S, DINISIO M, DUFFY S, HERNANDEZ AV et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and Meta-analysis. **JAMA**. 2015;313(24):2456-73.