



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**POTENCIAL FARMACOLÓGICO DOS CANABINÓIDES
SINTÉTICOS NAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS**

Trabalho submetido por
Joana Raquel Samora Rosado
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2015



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**POTENCIAL FARMACOLÓGICO DOS CANABINÓIDES
SINTÉTICOS NAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS**

Trabalho submetido por
Joana Raquel Samora Rosado
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Alexandre Quintas

novembro de 2015

Agradecimentos

Nesta reta final, não posso deixar de agradecer ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, por me ter acolhido ao longo destes 5 anos, e a todos os Professores que, ao longo do curso, me ajudaram a crescer, tanto a nível profissional como pessoal. Agradeço especialmente ao Prof. Doutor Alexandre Quintas por todo o apoio que me deu. Obrigada pelos ensinamentos, conselhos e dedicação que sempre demonstrou para comigo.

Obrigada a todos os meus amigos! Se há algo que levo desta querida faculdade é a amizade de pessoas que me foram muito importantes ao longo destes 5 anos. Agradeço, especialmente, à Vitória Baleia, Joana Campos, Henrique Agostinho e Bernardo Felício. Obrigada pelos momentos que passámos juntos, pelo companheirismo, amizade e sinceridade. Sem vocês não tinha certamente sido o mesmo.

Obrigada aos amigos de longa data. Vocês foram sem dúvida das pessoas que mais apoio me deram. Obrigada por todas as horas que perderam a ouvir-me falar de medicamentos, interações medicamentosas e afins. Obrigada por me tirarem de casa, quando ficava agarrada aos livros, por me fazerem rir até não poder mais e por me acalmarem nos momentos em que mais precisei. Obrigada por me terem ouvido reclamar e me terem dito que tudo ia correr bem.

E, por último, um agradecimento especial! Agradeço do fundo do coração à minha família, pais, tios, primos, avós e mana. Obrigada por estarem sempre presentes e por acreditarem em mim.

Agradeço aos meus pais pela educação, carinho e confiança que depositaram em mim. Obrigada por comemorarem comigo as minhas vitórias e por me apoiarem incondicionalmente nas derrotas. Obrigada por me amarem da maneira que amam e por me ensinarem a viver a vida da melhor forma que sabem, sem vocês era impossível ser quem sou hoje.

Obrigada mana! Não tenho palavras para dizer a importância que tiveste, não só ao longo destes 5 anos, mas ao longo dos 23 anos que já passámos juntas. Foi contigo que cresci e é contigo que continuo a crescer. Obrigada por me aturares, por chorares comigo mas, principalmente, por me fazeres rir todos os dias. Obrigada por acreditares em mim e me aconselhares da melhor forma. Ser irmã, é saber que para o bem ou para o mal aquela pessoa estará sempre lá para nos apoiar, ser irmã é amar sem reservas, ser irmã é aquilo que somos e que iremos sempre ser!

Resumo

A *Cannabis sativa* caracteriza-se pela presença de canabinóides naturais como produtos do seu metabolismo secundário, os quais têm um elevado potencial psicoativo. Devido a esta característica é a planta mais consumida para fins recreativos apesar de a sua plantação ser ilegal na maior parte dos países. A sua ilegalização originou diferentes epifenómenos entre os quais a sua substituição por canabinóides sintéticos com efeitos psicoativos mais pronunciados e na sua maioria legais. Os canabinóides podem ser classificados como endocanabinóides, canabinóides sintéticos ou fitocanabinóides, podendo levar a efeitos positivos ou negativos no organismo humano.

Os canabinóides sintéticos existem desde o ano 2004, no entanto, o seu consumo só ganhou relevância a partir de 2008. Estes surgiram como miméticos sintéticos do Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), conhecido como princípio ativo da Cannabis, podendo levar a efeitos adversos mais graves que esta. No entanto, têm sido utilizados devido ao seu potencial farmacológico.

Os canabinóides possuem propriedades terapêuticas importantes que podem contribuir para o tratamento de sintomas associados a doenças prolongadas, incuráveis e progressivas, isto porque têm demonstrado atuar segundo vários mecanismos, exercendo ações neuroprotectoras, antioxidantes e anti-inflamatórias. Estas características suscitaram interesse no uso destes compostos como potenciais agentes terapêuticos nas Doenças Neurodegenerativas.

Após inúmeros ensaios clínicos, foi possível verificar que vários canabinóides sintéticos têm a capacidade de providenciar neuroprotecção nestas doenças, nomeadamente na doença de Alzheimer, doença de Parkinson, Esclerose Múltipla e doença de Huntington.

Contudo, visto que, a grande maioria dos estudos efetuados, foram realizados em animais, nomeadamente em ratinhos, são ainda, necessários mais estudos, principalmente em humanos, que confirmem que estes compostos são seguros, eficazes e bem tolerados pelo Homem.

Palavras-chave: cannabis; canabinóides sintéticos; doenças neurodegenerativas; neuroprotecção.

Abstract

The *Cannabis sativa* is characterized by the presence of natural cannabinoids as products from their secondary metabolism, which has a high psychoactive potential. Because of this feature, it's the most consumed plant for recreational purposes, although its plantation are illegal in most countries. It's criminalization originated different epiphenomena, including their replacement by synthetic cannabinoids with psychoactive effects that are more pronounced and in their majority legal. Cannabinoids can be classified as endocannabinoids, synthetic cannabinoids or phytocannabinoids and may lead to positive or negative effects on the human body.

Synthetic cannabinoids exist since the year 2004, however, their consumption only became relevant since 2008. These have emerged as synthetic mimetics of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), known to be components of cannabis and also for being responsible for most of the serious adverse effects of cannabis use. However, they have been used due to its pharmacological potential.

Cannabinoids possess important therapeutic properties that can contribute to the treatment of symptoms associated with chronic, incurable and progressive illness. They have demonstrated to be associated with several mechanisms, which allows them to execute neuroprotective, antioxidant and anti-inflammatory actions. These features have raised interest in the use of these compounds as potential therapeutic agents in Neurodegenerative Diseases.

After numerous trials, it was possible to observe that several synthetic cannabinoids have the ability to provide neuroprotection in these diseases, in particular Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Multiple sclerosis and Huntington's disease. However, since the majority of the studies conducted, were performed in animals, particularly in mice, it's still required further studies, particularly in humans, that confirm that these compounds are safe, effective and well tolerated by humans.

Keywords: cannabis; synthetic cannabinoids; neurodegenerative diseases; neuroprotection.

Índice Geral	
Lista de Abreviaturas	15
Introdução	17
Metodologia	19
1. Cannabis	21
1.1. Breve Introdução Histórica	21
1.2. Definição, Uso e Prevalência.....	21
1.3. Principais Produtos da Cannabis.....	23
1.4. Modo de Administração.....	23
1.5. Efeitos Adversos	24
1.6. Espécies existentes e seus Constituintes	24
2. Canabinóides	27
2.1. Tipo de Canabinóides existente	27
2.2. Recetores Canabinóides	28
2.3. Sistema Endocanabinóide	30
3. Canabinóides Sintéticos	33
3.1. Breve Introdução Histórica	33
3.2. Definição e Classificação Estrutural dos Canabinóides Sintéticos.....	34
3.3. Principais canabinoides sintéticos encontrados na Spice.....	37
3.4. Evolução, Uso e Prevalência	38
3.5. Utilização Medicinal de Canabinóides	40
3.6. Modo de Administração.....	42
3.7. Efeitos Adversos	43
3.8. Monitorização e Controle	44
4. Doenças Neurodegenerativas	47
4.1. Caracterização das Doenças Neurodegenerativas.....	47
4.2. Mecanismos envolvidos no aparecimento das Doenças Neurodegenerativas .	47
4.3. Classificação das Doenças Neurodegenerativas de acordo com a região afetada.....	48
4.4. Importância de um Diagnóstico Precoce e Tratamento	49
4.5. Epidemiologia e Impacto na Sociedade.....	49
4.6. Importância da Investigação Científica para estas Doenças	50
5. Canabinóides e Doenças Neurodegenerativas	51

5.1. Canabinóides e a Doença de Alzheimer	53
5.1.1. Caracterização da Doença de Alzheimer	53
5.1.2. Mecanismo envolvido na Doença de Alzheimer.....	55
5.1.3. Canabinóides na Doença de Alzheimer e exemplo de alguns Ensaios Clínicos	55
5.2. Canabinóides e a Doença de Parkinson	59
5.2.1. Caracterização da Doença de Parkinson	59
5.2.2. Mecanismo envolvido na Doença de Parkinson	60
5.2.3. Canabinóides na Doença de Parkinson e exemplo de alguns Ensaios Clínicos.....	62
5.3. Canabinóides e a Esclerose Múltipla	66
5.3.1. Caracterização da Esclerose Múltipla	66
5.3.2. Mecanismo envolvido na Esclerose Múltipla	68
5.3.3. Canabinóides na Esclerose Múltipla e exemplo de alguns Ensaios Clínicos.....	69
5.4. Canabinóides e a Doença de Huntington	73
5.4.1. Caracterização da Doença de Huntington	73
5.4.2. Mecanismo envolvido na Doença de Huntington	75
5.4.3. Canabinóides na Doença de Huntington e exemplo de alguns Ensaios Clínicos	76
Conclusão	81
Bibliografia	83

Índice de Figuras

Figura 1- Estimativas de consumo de droga na União Europeia.....	22
Figura 2- Prevalência do consumo de Cannabis no último ano entre jovens adultos (15-34 anos)	23
Figura 3- Estrutura química dos três principais cannabinóides.....	25
Figura 4- Classificação dos canabinóides.....	27
Figura 5- Representação química do 2-araquidonilglicerol	28
Figura 6- Representação química da Anandamida.....	28
Figura 7- Representação química da Oleamida.....	28
Figura 8- Representação esquemática da ação endocanabinóid.....	31
Figura 9- Representação química do HU-210	35
Figura 10- Representação química do CP-55,940.....	35
Figura 11- Representação química do CP-47,497	35
Figura 12- Representação química do WIN-55,212-2	36
Figura 13- Representação química do JWH-015.....	36
Figura 14- Representação química do JWH-073.....	36
Figura 15- Representação química do JWH-018.....	36
Figura 16- Exemplo de alguns canabinóides sintéticos que funcionam como antagonistas dos recetores canabinóides.....	37
Figura 17- Principais grupos de novas substâncias psicoativas identificadas por meio do mecanismo de alerta rápido desde 2005 até 2011	39
Figura 18- Análogos ao Δ^9 -THC	41
Figura 19- Medicamentos de ação canabinóide disponíveis para uso terapêutico.....	42
Figura 20- Representação gráfica da epidemiologia da doença de Parkinson, por idade e sexo, respetivamente.....	60
Figura 21- Resumo do mecanismo que envolve a EM (Andrade, 2015).	68
Figura 22- Processo de apoptose em um neurónio com Huntington.....	76

Índice de Tabelas

Tabela 1- Visão geral sobre o estatuto jurídico dos canabinóides sintéticos em vários países.	44
Tabela 2- Doenças Neurodegenerativas consoante a região do cérebro que se encontra afetada.	49
Tabela 3- Ação de alguns canabinóide nas Doenças Neurodegenerativas	52
Tabela 4- Efeitos de alguns canabinóides estudados na doença de Alzheimer	56
Tabela 5- Alguns estudos pré-clínicos de canabinóides neuroprotectores na doença de Parkinson	63
Tabela 6- Caracterização de alguns sintomas associados à EM	67
Tabela 7- Resumo dos estudos abordados no artigo mencionado	70
Tabela 8- Classificação do risco de transmissão da doença de Huntington com base no número de repetições CAG	74
Tabela 9- Prevalência de sintomas neuropsiquiátricos na doença de Huntington	75
Tabela 10- Alguns estudos pré-clínicos de canabinóides neuroprotectores na doença de Huntington	77

Lista de Abreviaturas

A

ACEA	Araquidonil-2-cloroetilamida
AChE	Acetilcolinesterase
ACPA	Araquidonil ciclopropilamida
AEA	Anandamida ou araquidoniletanolamida
AM356	Metanandamida
APP	Proteína precursora β -amilóide
A β	β -amilóide

C

CB1	Recetor canabinóide 1
CB2	Recetor canabinóide 2
CBD	Canabidiol
CBN	Cannabinol

D

DA	Doença de Alzheimer
DH	Doença de Huntington
DP	Doença de Parkinson

E

ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EM	Esclerose Múltipla
EMPP	Esclerose Múltipla Primária Progressiva
EMPR	Esclerose Múltipla Primária Recidivante
EMRR	Esclerose Múltipla Recidivante Remitente
EMSP	Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

F

FAAH	Amida hidrolase de ácidos gordos
FDA	“Food and Drug Administration”

H

Htt Proteína Huntingtina

HTT Gene da Huntingtina

J

JPND “EU Joint Programme- Neurodegenerative Disease”

M

MAGL Monoacilglicerol Lipase

MPTP 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

O

OEDT Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência

R

RMN Ressonância Magnética Nuclear

S

SNc Substância nigra pars compacta

SNr Substância nigra pars reticulada

SPEM Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla

Δ^9 -THC Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

Δ^9 -THCV Δ^9 -Tetrahydrocannabinavarina

2-AG 2-araquidonilglicerol

3NP Ácido-3-nitropropiónico

6-OHDA 6-hidroxipamina

6SK-3 β Glicogénio sintase quinase 3 β

Introdução

No âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, foi-me solicitada a realização de uma Monografia final, cujo tema abordado será o “Potencial Farmacológico dos Canabinóides Sintéticos nas Doenças Neurodegenerativas”. Desta forma, irei começar por fazer uma pequena abordagem sobre a Cannabis e os seus constituintes, seguindo para uma explicação mais detalhada dos canabinóides sintéticos e das Doenças Neurodegenerativas e, em conclusão, irei evidenciar alguns estudos que mencionam a utilização de canabinóides em algumas dessas doenças, nomeadamente, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, Esclerose Múltipla e doença de Huntington.

A utilização terapêutica da Cannabis implica um estudo científico mais abrangente para que seja possível encontrar um equilíbrio entre os efeitos adversos e as suas propriedades terapêuticas (Pamplona, 2014). Esta é constituída por inúmeros canabinóides, os quais, no decorrer de vários estudos realizados ao longo dos anos, têm demonstrado possuir propriedades terapêuticas importantes para tratamento de sintomatologia associada a doenças prolongadas, incuráveis e progressivas. No entanto, devido aos efeitos adversos que lhes são inerentes e aos preconceitos sociais existentes, a utilização da Cannabis para fins terapêuticos é, ainda, controversa. Existindo uma necessidade imperiosa de reflexão sobre o uso desta, sendo fundamental reavaliar, numa perspetiva ética e clínica, o seu uso medicinal (Mourinho, 2013).

Dos tipos de canabinóides existentes, aqueles que terão um papel de destaque ao longo desta Monografia, serão os canabinóides sintéticos. Os primeiros canabinóides sintéticos a serem descobertos na comercialização de produtos “Spice” foram o JWH-018 e o CP-47,497. O JWH-018 foi sintetizado pela primeira vez em 1990, tratando-se do primeiro canabinóide a ser relatado, a 18 de dezembro de 2008, como um dos componentes ativos nas misturas “Spice” (APDES, 2012; Atwood, Huffman, Straiker, & MacKie, 2010; Frankfurter Rundschau, 2008). Posteriormente, foi descoberto o canabinóide CP-47,497, a 20 de janeiro de 2009, tendo sido sintetizado em 1980 (APDES, 2012; Weissman, Milne, & Melvin, 1982).

Ao longo dos anos, têm surgido cada vez mais canabinóides sintéticos, sendo que, em 2008 o Sistema de Alerta Rápido da União Europeia identificou unicamente um canabinóide sintético na lista de novas substâncias psicoativas. No entanto, desde 2009 até 2014 detetaram-se, respetivamente, 9, 11, 23, 30, 29 e 30 novos canabinóides

sintéticos (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2015a; Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, 2009; Torres, 2015).

Relativamente às Doenças Neurodegenerativas, estas constituem um importante problema médico e socioeconómico da atualidade. Estas patologias são definidas como condições debilitantes e incuráveis, sendo mais comuns em idosos, conduzindo a uma diminuição da sua qualidade de vida (JPND, 2014).

Os ensaios clínicos realizados até à data, têm demonstrado que os canabinóides podem exercer um conjunto de ações benéficas para o organismo humano, nomeadamente efeitos neuroprotectores, anti-inflamatórios e, ainda, ação antioxidante. Estas observações têm suscitado interesse na comunidade médica no sentido de utilizarem os canabinóides como possíveis agentes terapêuticos nas doenças neurodegenerativas (Giacoppo, Mandolino, Galuppo, Bramanti, & Mazzon, 2014; Kluger, Triolo, Jones, & Jankovic, 2015).

A grande maioria dos ensaios clínicos evidenciados nesta Monografia, demonstram que os canabinóides sintéticos podem realmente ser uma mais-valia a nível terapêutico na doença de Alzheimer, doença de Parkinson, Esclerose Múltipla e doença de Huntington. No entanto, os estudos existentes são maioritariamente realizados em animais, existindo poucos ensaios efetuados em humanos. Desta forma, são necessários mais estudos que comprovem a eficácia e segurança destes compostos nos humanos.

Metodologia

A realização desta Monografia teve como base uma revisão bibliográfica, tendo sido efetuada segundo carácter interpretativo da mesma. O método aplicado foi meramente descritivo e exploratório.

Tendo em conta a grande abundância de informação disponível, optei por recorrer a fontes cientificamente validadas, nomeadamente artigos contidos no PubMed, UNODC ou B-On, motores de busca com informação fidedigna e atualizada, entre outros. Sempre que possível, recorri a fontes que possuíssem informação recente, em particular de 2015.

Para apresentar as referências bibliográficas, utilizei o programa Mendeley® versão 1.15.

1. Cannabis

1.1. Breve Introdução Histórica

A Cannabis é uma planta conhecida há milhares de anos, sendo desde então utilizada para fins medicinais e recreativos (Ribeiro, 2010). Segundo um estudo arqueológico, há evidências de que a Cannabis é originária da Ásia Central (Giacoppo *et al.*, 2014). No entanto, os primeiros registos escritos, acerca da utilização desta planta, são provenientes da China, onde são mencionados os seus efeitos analgésicos e psicoativos. (Bonfá, Vinagre, & Figueiredo, 2008; Oliveira, 2009).

Na Europa, só na primeira metade do século XIX é que a Cannabis passou a ser utilizada na medicina tradicional, tendo sido usada como sedativo e também no tratamento da dor, asma, náuseas e convulsões. Contudo, por volta da metade do século XX, devido aos seus efeitos adversos, o seu uso terapêutico diminuiu drasticamente (Giacoppo *et al.*, 2014; Zuardi, Crippa, Hallak, Moreira, & Guimarães, 2006). Ainda assim, vários países, como a Suíça, o Canadá e os Estados Unidos, têm revisto as leis que regem o uso da Cannabis. De facto nos Estados Unidos mais de 20 estados já descriminalizaram o uso da Cannabis medicinal. Entre estes, o Colorado e Washington, foram os primeiros a legalizar o uso recreativo da Cannabis, querendo isto dizer, que a comercialização de pequenas quantidades desta planta e o seu consumo, nestes estados, são legais (G1, 2012; Wang, 2015a).

1.2. Definição, Uso e Prevalência

A Cannabis é uma substância natural, estando classificada como a substância ilícita mais consumida e traficada em todo o Mundo, sendo o seu consumo cinco vezes superior, quando comparado com o consumo de outras substâncias (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2015b; Leggett, 2006; Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, 2015).

Segundo o Dr. João Goulão, responsável do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT), nos últimos três anos, os relatos acerca do consumo desta droga têm vindo a aumentar cada vez mais, sendo que a quantidade de princípio ativo que constitui esta planta tem vindo a crescer também, tornado a Cannabis numa droga cada vez mais potente. Se há alguns anos atrás a sua potência era considerada relativa,

possuindo cerca de 3% de princípio ativo, hoje em dia, existem plantas que possuem cerca de 20% de substância ativa (Jornal I, 2015).

Cerca de 147 milhões de pessoas, ou seja, cerca de 2,5% da população mundial consome esta droga (World Health Organization, 2015).

Segundo o Relatório Europeu sobre Drogas, a Cannabis é a droga mais apreendida na Europa, sendo que 8 em cada 10 apreensões são de Cannabis.

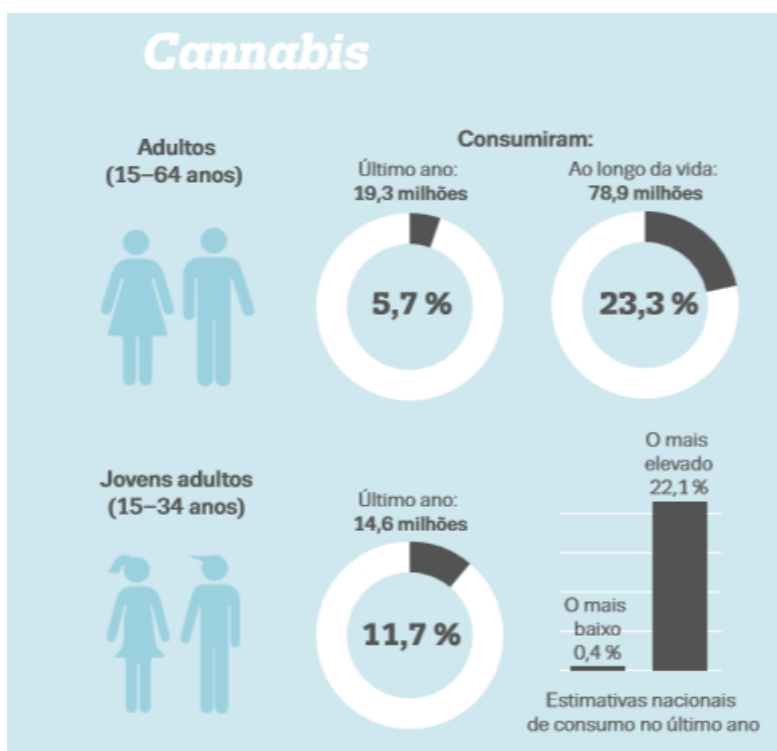


Figura 1- Estimativas de consumo de droga na União Europeia. Adaptado de (Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, 2015).

O perfil de consumo da Cannabis é bastante diversificado, podendo variar do ocasional, ao regular e, em casos mais extremos pode ocorrer dependência. No que diz respeito à idade de consumo, há que mencionar que não existe uma idade específica para o consumo desta substância. No entanto, verifica-se que a faixa etária mais problemática é na adolescência e na fase jovem-adulto (National Institute on Drug Abuse, 2015; Teitelbaum, DuPont, & Bailey, 2015; Von Sydow *et al.*, 2001).

De acordo com o Relatório Europeu sobre Drogas, constatou-se que, no último ano, 14,6 milhões de jovens europeus, com as idades compreendidas entre 15 e 34 anos, ou seja 11,7% desta faixa etária consumiram Cannabis (Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, 2015).

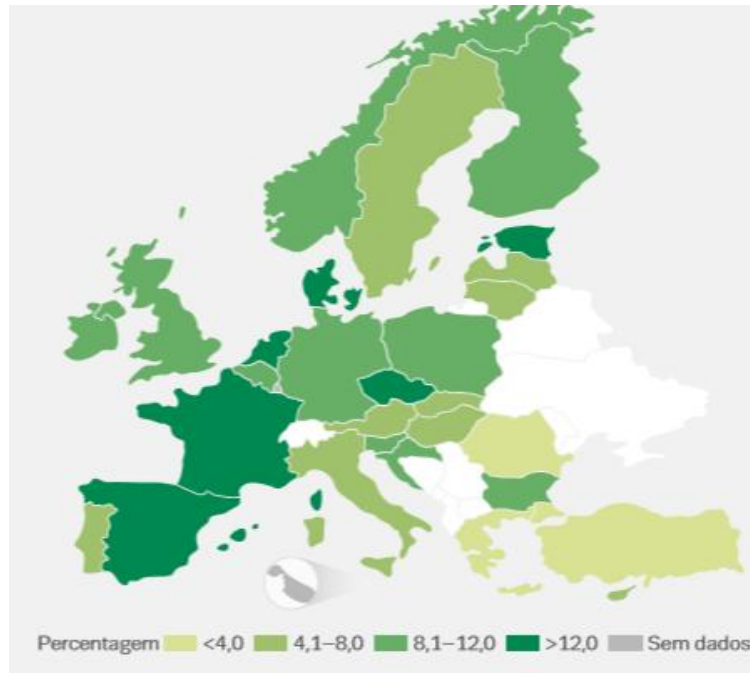


Figura 2 – Prevalência do consumo de Cannabis no último ano entre jovens adultos (15-34 anos) (Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, 2015).

1.3. Principais Produtos da Cannabis

No Mercado de Droga Europeu, podemos encontrar frequentemente dois produtos de Cannabis, nomeadamente a forma herbácea ou cannabis herbácea, conhecida também como Marijuana, e a forma resinosa ou resina da Cannabis, conhecida como haxixe. No entanto, a Marijuana é aquela que é mais frequentemente apreendida, muito provavelmente pelo facto de ser produzida internamente por muitos países europeus, sendo de fácil acesso (Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, 2015).

Além destes dois produtos, embora menos frequente, existe ainda o óleo de haxixe, também conhecido como óleo da Cannabis. Este é produzido através da resina da Cannabis, sendo classificada como a forma mais potente. O cultivo deste produto tem vindo a tornar-se mais comum na Europa (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2015b; Pinheiro, 2014).

1.4. Modo de Administração

A Cannabis é geralmente fumada, em cachimbo de água ou associada ao tabaco. No entanto, pode ser ainda consumida através de via oral (UNODC, s.d.-a). Desta forma, a farmacocinética e farmacodinâmica do Δ^9 -THC, princípio ativo da Cannabis, são variáveis consoante a via administração utilizada pelo consumidor. Caso fumada, os efeitos psicoativos da Cannabis ocorrem entre 10 a 30 minutos após seu consumo,

podendo durar até 4 horas. Sabe-se que bastam de 2 a 3 mg de Δ^9 -THC fumado, para provocar efeitos adversos no consumidor. Caso seja consumida por via oral, os efeitos psicoativos surgem mais tarde, podendo demorar entre 30 minutos a 3 horas para que sejam notados. A duração desses efeitos, em administração oral pode levar até 12 horas após o consumo da Cannabis (Bonfá *et al.*, 2008; Pinheiro, 2014; Wang, 2015a).

1.5. Efeitos Adversos

O consumo da *Cannabis sativa L.* e produtos derivados induz inúmeros efeitos adversos no nosso organismo. Estes efeitos podem variar consoante a utilização pontual ou regular desta substância. Assim, nas situações de consumo pontual, os efeitos que podem surgir são ansiedade e pânico, sintomas psicóticos, alterações no desenvolvimento cognitivo, nomeadamente, dificuldade na capacidade de aprendizagem, alterações na coordenação motora e atenção diminuída, geradores de acidentes de trânsito (Alves, Spaniol, & Linden, 2012; Wang, 2015a). No caso da utilização regular, os efeitos associados são mais graves, como por exemplo, síndrome de dependência, lesões nas vias aéreas, lesões a nível pulmonar, bronquite crónica, comprometimento da função respiratória, desenvolvimento de psicose, como esquizofrenia, comprometimento das funções escolares quando consumida por adolescentes e ainda, comprometimento das funções cognitivas (Alves *et al.*, 2012; Wang, 2015a).

Quando consumida por grávidas, a Cannabis, pode levar a desequilíbrios no desenvolvimento fetal, sendo que a criança pode vir a sofrer de falta de peso após o parto (Wang, 2015a).

1.6. Espécies existentes e seus Constituintes

Até há data, sabe-se que existem três variedades/espécies desta planta, nomeadamente a *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis* (CIM, 2015). A *Cannabis sativa*, foi das primeiras plantas a ser cultivada. Esta é usada há mais de 5000 anos. A *Cannabis indica*, surgiu mais tarde e foi utilizada em situações como meningite, congestão cerebral intensa e insanidade incipiente pós febre amarela (Oliveira, 2009).

As plantas do género Cannabis são constituídas por inúmeros compostos, os quais são denominados de canabinóides, sendo que cada espécie vai apresentar concentrações de canabinóides diferentes. Por exemplo, na *Cannabis sativa* existem mais de sessenta

tipos de canabinóides. Destes canabinóides, o principal constituinte da Cannabis é o Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), no entanto, possui ainda outros grandes componentes, como o Canabidiol (CBD) e o Cannabinol (CBN) (Wang, 2015b).

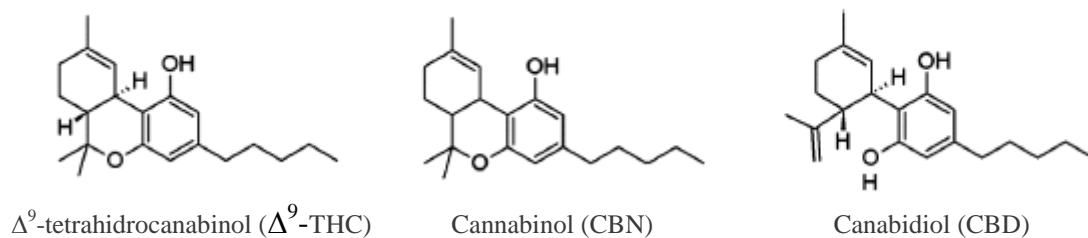


Figura 3 – Estrutura química dos três principais canabinóides (Alves *et al.*, 2012).

2. Canabinóides

2.1. Tipo de Canabinóides existente

Existem dois tipos de canabinóides, os canabinóides endógenos e os canabinóides exógenos. Os endógenos são denominados por endocanabinóides, sendo produzidos mediante estimulação fisiológica. Os exógenos podem ser denominados de fitocanabinóides ou canabinóides sintéticos (Pamplona, 2014).

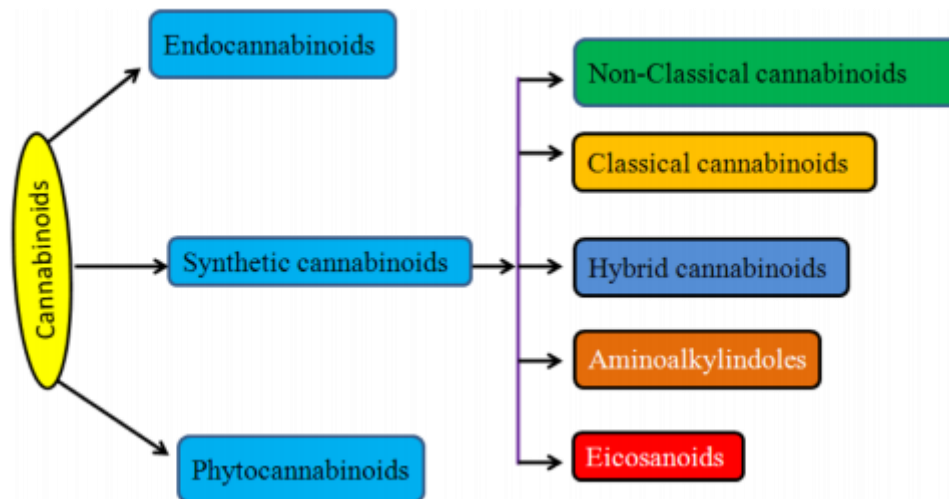


Figura 4- Classificação dos canabinóides (Chakravarti *et al.*, 2014).

Os canabinóides presentes na planta da Cannabis, nomeadamente o Δ^9 -THC, o Canabinol e o Canabidiol, portanto de ocorrência natural e origem vegetal, são denominados de fitocanabinóides (Chakravarti, Ravi, & Ganju, 2014; Pamplona, 2014). O Δ^9 -THC é o principal responsável pelos efeitos da Cannabis (Zuardi *et al.*, 2006). Embora seja eficiente no controlo psicomotor e atue como analgésico fraco, este é conhecido pelas suas propriedades psicoativas, podendo não só prejudicar a memória, como também levar a crises psicóticas e ansiedade (Vries & Green, 2012; Zuardi *et al.*, 2006). O CBD trata-se de um importante composto não psicotomimético da planta de *Cannabis sativa*. Este tem demonstrado possuir propriedades ansiolíticas e anti-psíquicas (Bergamaschi *et al.*, 2011). Sendo conhecido por aliviar náuseas e dor e aumentar o apetite (Vries & Green, 2012).

Até 2013, estes dois compostos, eram os únicos canabinóides dos quais se possuíam estudos da sua atividade em humanos para a esclerose múltipla, dor neuropática, esquizofrenia, mania bipolar, distúrbio de ansiedade social, insónias, doença de Huntington e epilepsia (Mourinho, 2013).

Os canabinóides sintéticos tratam-se de canabinóides relativamente recentes. São produtos sintetizados de forma a mimetizar o Δ^9 -THC presente na Cannabis. Estes têm sido utilizados devido ao seu potencial farmacológico, e consoante a sua estrutura química e a sua afinidade aos recetores podem ser classificados, como canabinóides clássicos, canabinóides não clássicos, aminialquilindóis, eicosanóides, entre outros (Chakravarti *et al.*, 2014).

Os Endocanabinóides, são compostos endógenos caracterizados pela sua origem lipídica e elevada lipofilicidade. Dois dos seus grandes representantes são a anandamida ou araquidoniletanolamida (AEA), que se trata do primeiro endocanabinóide a ser descoberto, logo seguido do 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Alves *et al.*, 2012; Ribeiro, 2010). No entanto, existem outros compostos classificados como endocanabinóides, nomeadamente, a oleamida e o 2-araquidonilgliceril (Alves *et al.*, 2012).

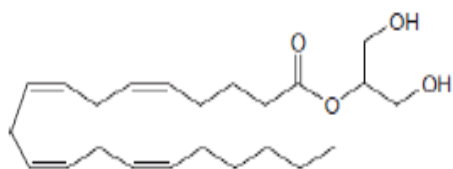


Figura 5- Representação química do 2-araquidonilglicerol (Chakravarti *et al.*, 2014).

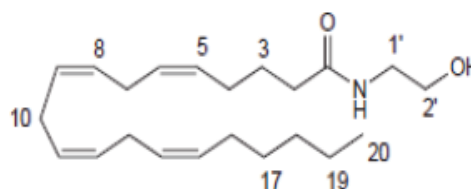


Figura 6- Representação química da Anandamida (Chakravarti *et al.*, 2014).

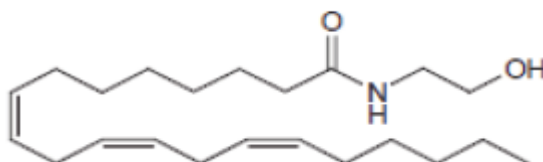


Figura 7- Representação química da Oleamida (Chakravarti *et al.*, 2014).

Ao longo dos anos, vários estudos têm demonstrado que os canabinóides possuem propriedades terapêuticas e que são importantes para tratamento de sintomatologia associada a doenças prolongadas, incuráveis e progressivas. Estes não são aplicados como tratamento de primeira linha mas sim como adjuvantes dessa terapêutica (Mourinho, 2013).

2.2. Recetores Canabinóides

Inicialmente pensava-se que os efeitos produzidos pela Cannabis não eram sujeitos à interação entre os canabinóides com recetores específicos existentes no nosso corpo,

isto porque estes possuem uma natureza lipofílica. No entanto em 1988, o isolamento do primeiro recetor proteico para canabinóides, deixou claro que estas moléculas interagiam com recetores de natureza proteica, sendo que este recetor ganhou a denominação de recetor CB1. Em 1990 surgiu o segundo recetor canabinóide, denominado por recetor CB2 (Alves *et al.*, 2012; Devane, Dysarz III, Johnson, Melvin, & Howlett, 1988; Mechoulam, Lander, Breuer, & Zahalka, 1990).

Assim sendo, os efeitos gerados pelos canabinóides são proporcionados pela interação destes com os recetores canabinóides CB1 e CB2 que se encontram distribuídos pelo nosso corpo (Brents & Prather, 2014). Os recetores canabinóides pertencem à superfamília dos recetores acoplados à proteína G, e atuam através da inibição da enzima adenilato ciclase celular. A ativação do recetor pode inibir a formação de AMPc, inibir os canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem, e ativar os canais de K^+ (Clarke, 2008; Meyer & Quenzer, 2013). Os recetores CB1 são encontrados maioritariamente no Sistema Nervoso Central, sendo amplamente expressos no cérebro, em particular no cerebelo, gânglios basais, hipocampo e córtex cerebral basal (Brents & Prather, 2014). Desta forma, pode-se verificar que estes recetores estão envolvidos na coordenação motora, funções cognitivas, modulação da dor, regulação de certas respostas emocionais, podendo levar, ainda, a alterações na memória a curto prazo, alterações da temperatura corporal, nomeadamente hipotermia, ou alterações do apetite, levando a hiperfagia (Brents & Prather, 2014; Clarke, 2008; Mourinho, 2013).

Os recetores CB2 estão maioritariamente localizados no sistema imunitário e células hematopoiéticas (Clarke, 2008). Situando-se primariamente nos linfócitos e leucócitos e, em tecidos, como o baço, medula óssea, pulmão, timo, fígado e pâncreas. Desta forma, a ativação deste recetor provoca uma ação imunossupressora e anti-inflamatória (Brents & Prather, 2014; Mourinho, 2013).

Consoante o tipo de canabinóide, este poderá ter maior ou menor afinidade para o recetor CB1 ou CB2, no entanto, quando se trata do Δ^9 -THC este possui igual afinidade para ambos os recetores (Mourinho, 2013).

Através de vários estudos realizados, pode-se verificar que os efeitos do Δ^9 -THC são reduzidos pelo CBD (Zuardi *et al.*, 2006). Estes atuam de forma antagónica, isto porque o CBD é um antagonista do recetor CB1, inibindo os efeitos do Δ^9 -THC nesse recetor (Mourinho, 2013).

2.3. Sistema Endocanabinóide

O Sistema Endocanabinóide foi descoberto através de vários estudos, nos quais se concluiu que este sistema é constituído pelos recetores canabinóides, pelos endocanabinóides e, ainda, pelas proteínas envolvidas na sua síntese e inativação (Fitzgibbon, Finn, & Roche, 2015).

Este sistema encontra-se envolvido em vários processos fisiológicos, nomeadamente, modulação do apetite, redução da sensação de dor e do humor, regulação da atividade motora, da memória e sono (Fitzgibbon *et al.*, 2015; Ribeiro, 2010).

Os endocanabinóides atuam como mensageiros neurais, controlando, de forma retrógrada, a transferência de informação dos terminais pós-sinápticos, para os terminais pré-sinápticos (Saito, Wotjak, & Moreira, 2010).

Sabe-se que estes são sintetizados sob demanda, querendo isto dizer que só são sintetizados quando necessário, e, ao contrário dos neurotransmissores clássicos, os endocanabinóides não se armazenam nas vesículas, sendo libertados, logo após a sua síntese (Ribeiro, 2010). Desta forma, pode-se verificar que existem 4 passos fundamentais que controlam a regulação do sistema endocanabinóide, sendo eles, a sua síntese, libertação, recaptação e degradação. Sendo que a síntese e libertação dos endocanabinóides ocorre a nível do neurónio pós-sináptico. Após libertação dos endocanabinóides, estes vão-se ligar e ativar os recetores canabinóides (Fitzgibbon *et al.*, 2015).

A ação dos endocanabinóides é limitada pelo processo de degradação a que estes são sujeitos. Sendo que a anandamida é degradada pela enzima amida hidrolase de ácidos gordos (FAAH) e o 2-araquidonilglicerol é degradado pela monoacilglicerol lipase (MAGL) (Ribeiro, 2010). No entanto, através da descoberta das enzimas que degradam os endocanabinóides, foi possível sintetizar e caracterizar um conjunto de composto que impedem a degradação destes, potenciando os efeitos dos endocanabinóides quando libertados e permitindo explorar a sua ação de maneira a potenciar as ações terapêuticas que os endocanabinóides possuem (Oliveira, 2009).

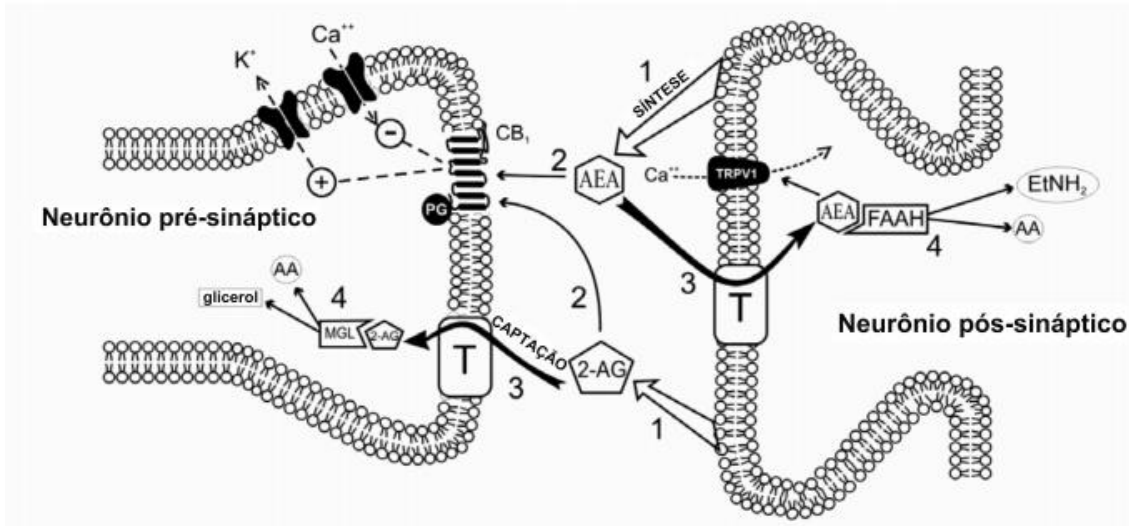


Figura 8- Representação esquemática da ação endocanabinóide. Os endocanabinóides são sintetizados e libertados da membrana dos neurónios pós-sinápticos, sob demanda após o influxo de cálcio (1) Eles ativam os recetores pré-sinápticos CB_1 e restringem a atividade neural (2) A anandamida e o 2-araquidonilglicerol são removidos da fenda sináptica pela captação na pós e pré-sinapse, respetivamente (3) Uma vez dentro dos neurónios, a anandamida acopla-se ao $TRPV1$ e passa por hidrólise pela FAAH, ao passo que o 2-araquidonilglicerol é hidrolisado pela MGL (4) (Wessler, 2014).

Assim sendo, visto que o sistema endocanabinóide está envolvido em vários processos fisiológicos, é fundamental manter o equilíbrio deste sistema, tendo sido utilizado para inúmeros estudos como alvo molecular para o tratamento de várias doenças, nomeadamente doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, Parkinson, doença de Huntington e, ainda, para dor inflamatória e neuropática, glaucoma, desordens cardiovasculares e obesidade (Chakravarti *et al.*, 2014).

3. Canabinóides Sintéticos

3.1. Breve Introdução Histórica

Os canabinóides sintéticos representam, atualmente, o maior grupo de substâncias psicoativas que requerem controlo por parte do Sistema de Alerta Rápido da União Europeia sobre novas substâncias psicoativas (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2015a). Estes surgiram como análogos sintéticos do Δ^9 -THC, sendo classificados como as “drogas de síntese” mais recentes. Encontram-se disponíveis em vários países da Europa, desde 2004. Contudo, não se tornaram populares logo de imediato, tendo sido utilizados apenas por um grupo restrito de consumidores (Alves *et al.*, 2012; UNODC, s.d.-b). Somente em 2008 é que a utilização destes produtos cresceu drasticamente, tendo-se detetado nesse mesmo ano, pela primeira vez, a venda destes canabinóides na rua. Desta forma, surgiu a necessidade de exercer um maior controlo sobre o tráfico destes compostos (UNODC, s.d.-b; Wang, 2015a).

Inicialmente os consumidores destes produtos conseguiam adquiri-los unicamente através da Internet, com pouca ou nenhuma restrição. No entanto, devido à sua popularidade, estes passaram a ser comercializados em lojas de tabaco locais e ainda em “headshops”, lojas que vendem produtos para consumo da Cannabis, com a designação de “Spice” (UNODC, s.d.-b).

“Spice” é então definida como uma ampla variedade de misturas de ervas, às quais são adicionados canabinóides sintéticos, que produzem efeitos semelhantes aos da Cannabis. Inicialmente a “Spice” era comercializada como um produto seguro e de forma legal (National Institute on Drug Abuse, 2012). Desta forma, foram e são inúmeros os produtos comercializados sob designação “Spice”, nomeadamente, “Spice Prata”, “Spice Gold”, “Spice Diamond”, “Spice Arctic Synergy”, “Tropical Spice Synergy”, “Spice Egito”, entre outros. No entanto, apesar de “Spice” ser o nome mais popular para comercialização destes produtos, existem outras preparações à base de plantas, cujo efeito é semelhante a este e que, também, contém na sua formulação canabinóides sintéticos. Temos como exemplos, “K2”, “Yucatan Incêndio”, “Fumo”, “Sence”, “ChillX”, “Highdi de Almdröhner”, “Impacto Terra”, “Gorillaz”, “Skunk”, “Genie”, “Galaxy Ouro”, “Space Truckin”, “Brilho solar”, “Lotus azul”, “aroma”, “Escopo”, entre outros (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2009; UNODC, s.d.-b). Para que o produto seja considerado natural, o composto

sintético é então adicionado a ervas ou plantas, nomeadamente *Canavalia* sp, *Nymphaea* sp, *Pedicularis* sp e *Leonotos* sp, e é comercializado como incenso ou remédios à base plantas (Wang, 2015b).

A comercialização da “Spice” está associada a compostos naturais, como é anunciado no invólucro deste produto. No entanto, apesar de ser comercializada como se na sua constituição existissem unicamente produtos naturais, em 2008, através de inúmeros estudos realizados por vários laboratórios, chegou-se à conclusão que existiam compostos sintéticos na formulação dos mesmos (UNODC, s.d.-b). A análise desses compostos permitiu determinar que se estava na presença de potentes canabinóides sintéticos, nomeadamente JWH-018, CP-47,497, HU-210 e JWH-073 (Mustata, Torrens, Pardo, Pérez, & Farré, 2009).

O JWH-018, foi sintetizado pela primeira vez em 1990, pelo químico orgânico John W. Huffman, na Universidade Clemson. Este trata-se do primeiro canabinóide a ser relatado como um dos componentes ativos nas misturas “Spice”, sendo notificada a sua existência ao Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT) a 18 de dezembro de 2008 (APDES, 2012; Atwood *et al.*, 2010; Frankfurter Rundschau, 2008). Posteriormente, foi descoberto o canabinóide CP-47,497, a 20 de janeiro de 2009. Este canabinóide foi desenvolvido em 1980, por uma Multinacional Americana Farmacêutica, denominada por “Pfizer” (APDES, 2012; Weissman *et al.*, 1982). Desde então, têm vindo a surgir muitos outros canabinóides sintéticos (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2009).

3.2. Definição e Classificação Estrutural dos Canabinóides Sintéticos

Os canabinóides sintéticos são compostos análogos dos canabinóides naturais relativamente ao seu efeito (Wang, 2015b). Estes são quimicamente sintetizados para mimetizar o Δ^9 -THC, princípio ativo da *Cannabis*, e tal como este, ligam-se aos recetores canabinóides. Desta forma, os efeitos psicoativos dos canabinóides sintéticos são semelhantes aos da *Cannabis*, sendo que muitas vezes podem provocar efeitos adversos mais graves do que esta, isto porque, a sua potência pode ir de 2 a 800 vezes superior à do Δ^9 -THC (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2015c; Wang, 2015b). No entanto, apesar de poderem provocar efeitos adversos para a saúde dos seus consumidores, estes podem ser utilizados como agentes farmacológicos, sendo um grande objetivo avaliar o seu potencial clínico (Chakravarti *et al.*, 2014). O grande desafio que surge é o de equilibrar as propriedades desejadas, dos efeitos

psicoativos indesejados, no entanto, tem sido difícil separar as propriedades terapêuticas dos efeitos adversos (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2015c).

Os canabinóides sintéticos constituem uma família de compostos estruturalmente diversa, sendo classificados consoante a estrutura química das suas moléculas, podendo ser divididos em vários grupos, nomeadamente:

- Canabinóides Clássicos, que apresentam uma estrutura tricíclica, característica dos canabinóides. E onde podemos encontrar, como compostos mais estudados, o Δ^9 -THC, Canabinol, Canabidiol e alguns canabinóides sintéticos, como o HU-210, HU-211, AM-906, AM-411 e O-1184. O canabinóide sintético HU-210 é caracterizado como sendo um forte agonista dos recetores canabinóides, possuindo uma potência superior a 100 vezes a potência do Δ^9 -THC (Alves *et al.*, 2012; Chakravarti *et al.*, 2014; UNODC, s.d.-b).

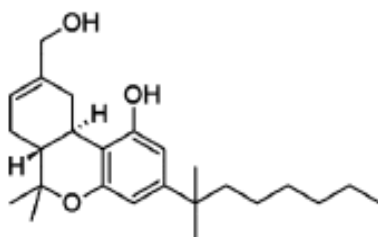


Figura 9- Representação química do HU-210 (Alves *et al.*, 2012).

- Ciclo-hexilfenóis ou canabinóides não clássicos, que são análogos bicíclicos ou tricíclicos dos canabinóides clássicos. Deste grupo fazem parte alguns canabinóides sintéticos, nomeadamente, o CP-55,940, que é designado por ser um potente agonista não seletivo dos recetores canabinóides, e o CP-47,497 e seus homólogos. O CP-47,497, quando comparado com o Δ^9 -THC, possui uma afinidade 20 vezes superior para os recetores CB1 (Alves *et al.*, 2012; Chakravarti *et al.*, 2014).

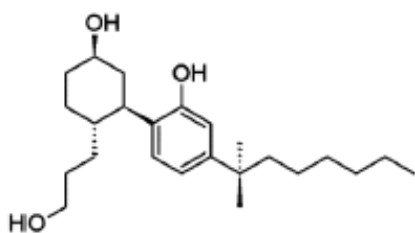


Figura 10- Representação química do CP-55,940 (Alves *et al.*, 2012).

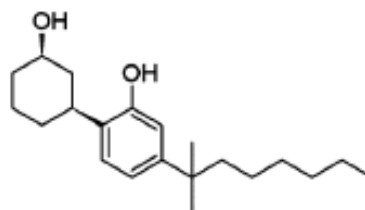


Figura 11- Representação química do CP-47,497 (Alves *et al.*, 2012).

- Canabinóides Híbridos, tratam-se de uma combinação de características estruturais entre os canabinóides clássicos e não clássicos, nomeadamente, o AM-4030 (UNODC, s.d.-b).

- Aminoalquilindóis, estes possuem uma estrutura completamente diferente dos outros canabinóides e ainda propriedades canabimiméticas. Podendo dividir-se em vários grupos, nomeadamente, “naphthoylindoles”, onde se incluem, por exemplo, os canabinóides sintéticos, WIN-55,212-2, o JWH-015 e seu homólogo, JWH-073, o JWH-018, JWH-122, JWH-200, JWH-210, JWH-398. O canabinóide JWH-018, possui uma potência 4 a 6 vezes superior ao Δ^9 -THC para os recetores canabinóides; “phenylacetylindoles”, onde estão incluídos os canabinóides, JWH-250 E JWH-251; e, “naphthylmethylindoles” e “benzoylindoles”, por exemplo pravadoline, AM-694, RSC-4. O canabinóide sintético WIN-55,212-2, detém maior afinidade para os recetores CB2 (Alves *et al.*, 2012; Chakravarti *et al.*, 2014; UNODC, s.d.-b).

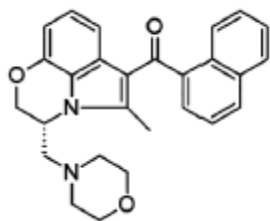


Figura 12- Representação química do WIN-55,212-2 (Alves *et al.*, 2012).

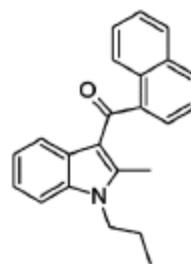


Figura 13- Representação química do JWH-015 (Alves *et al.*, 2012).

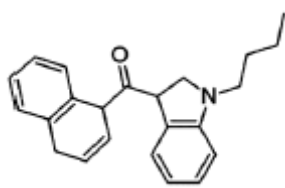


Figura 14- Representação química do JWH-073 (Alves *et al.*, 2012).

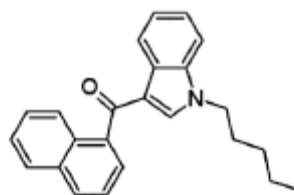


Figura 15- Representação química do JWH-018 (Alves *et al.*, 2012).

- Eicosanóides, que incluem os endocanabinóides e os seus análogos sintéticos, nomeadamente, a metanandamida (AM356), Araquidonil-2-cloroetilamida (ACEA) e Araquidonil ciclopropilamida (ACPA). Sendo que todos eles são agonistas seletivos do recetor CB1 (Chakravarti *et al.*, 2014; Sastre, 2010; UNODC, s.d.-b).

Para além destes grupos, existem ainda, os antagonistas dos recetores canabinóides. Como exemplo, o SR141716A, potente antagonista dos recetores CB₁ e o SR144528, antagonista dos recetores CB₂. Existem ainda o AM251 e AM281 que são análogos de SR141716A e vão atuar bloqueando os efeitos mediados pelo recetor de CB₁ (Chakravarti *et al.*, 2014).

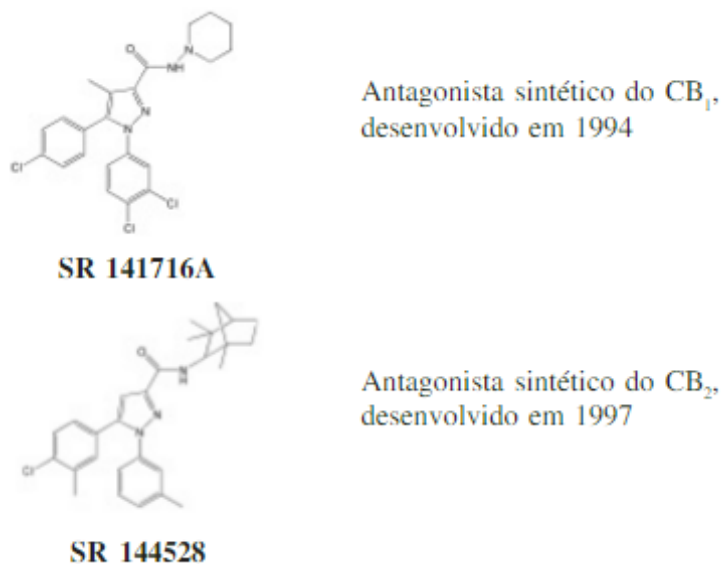


Figura 16- Exemplo de alguns canabinóides sintéticos que funcionam como antagonistas dos recetores canabinóides (Honório, Arroio, & Silva, 2006).

3.3. Principais canabinóides sintéticos encontrados na Spice

Os canabinóides sintéticos que constituem a primeira geração de canabinóides encontrados nos produtos “Spice”, fazem parte dos canabinóides não clássicos e dos aminoalquilindóis, como o CP-47,497 e seus homólogos e o JWH-018, respetivamente. No entanto, após o controlo destas substâncias, verificou-se a introdução no mercado de outros canabinóides, nomeadamente, em 2009, surgem, ainda, outros compostos que fazem parte da família dos canabinóides clássicos, como o HU-210. Sendo que, até à data já foram descobertos muitos outros canabinóides sintéticos como o JHW-398, JHW-073, JHW-015 e o JWH-250, tendo sido também identificada a Oleamida, neste tipo de produtos (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2009; Nanocell News, 2014).

Desta forma os canabinóides sintéticos inicialmente encontrados na “Spice” foram o JWH-018, CP-47,497 e o HU-210.

O JWH-018, como foi referido anteriormente, trata-se do primeiro canabinóide sintético a ser comercializado nos produtos “Spice”, em 2008, por um laboratório

farmacêutico alemão. Este é definido como sendo um agonista dos receptores canabinóides, estando integrado no grupo dos aminoalquilindóis, possuindo uma estrutura completamente diferente dos outros canabinóides. Devido à sua elevada potência, este exerce efeitos em doses baixas. Contudo, a duração desses efeitos nos humanos é mais curta que a do Δ^9 -THC, podendo variar de 1 a 2 horas (Alves *et al.*, 2012; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2009).

O CP-47,497, foi o segundo canabinóide sintético a ser descoberto em comercialização, primeiro por uma Universidade Alemã, a Universidade de Freiburg e, depois, pelo Instituto Nacional de Ciências da Saúde no Japão. Este composto trata-se, igualmente, de uma agonista dos recetores canabinóides, estando incluído no grupo dos canabinóides não clássicos. Apresenta uma afinidade superior que o Δ^9 -THC para ambos os recetores canabinóides e, tal como o JWH-018, devido à sua elevada potência, apresenta efeitos mesmo em doses baixas. No entanto, contrariamente ao JWH-018, a duração dos efeitos é mais longa que a do Δ^9 -THC, podendo durar entre 5 a 6 horas (Alves *et al.*, 2012; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2009).

O canabinóide sintético HU-210 é aquele que apresenta maiores semelhanças estruturais com o Δ^9 -THC, fazendo parte do grupo dos canabinóides clássicos. Este foi sintetizado em 1988, pela equipa do Professor Raphael Mechoulam, na Universidade Hebraica, tratando-se do composto mais potente até há data (APDES, 2012; Järbe, Hiltunen, & Mechoulam, 1989; Mechoulam *et al.*, 1988). É definido como um agonista dos recetores canabinóides, apresentando maior afinidade que Δ^9 -THC para estes, sendo o composto que provoca mais efeitos adversos para o organismo humano, podendo apresentar uma potência superior a 100 vezes mais, quando comparada com a potência do Δ^9 -THC (Alves *et al.*, 2012; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2015c).

3.4. Evolução, Uso e Prevalência

Com o passar dos anos foi notável a evolução que os canabinóides sintéticos sofreram. De 2005 a 2011 estes representavam dois terços das novas substâncias psicoativas notificadas ao centro Observatório Europeu da Droga e da Toxicodpendência e ao Sistema de Alerta Rápido da União Europeia (Wang, 2015b).

Desde 2008 que o número de novas substâncias psicoativas detetadas tem vindo a aumentar. Em 2008 o Sistema de Alerta Rápido da União Europeia identificou 13 novas substâncias e este número tem aumentado ano após ano. Assim, de 2009 até 2014

detetaram-se, respetivamente, 24, 41, 49, 73, 81 e 101 novas substâncias psicoativas. De todas as substâncias psicoativas detetadas, os canabinóides sintéticos têm representado cerca de 28% neste intervalo temporal (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2015a; Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, 2009; Torres, 2015).

Até fevereiro de 2015, têm sido monitorizados, pelo Sistema de Alerta Rápido da União Europeia, um total de 137 canabinóides sintéticos (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2015a).

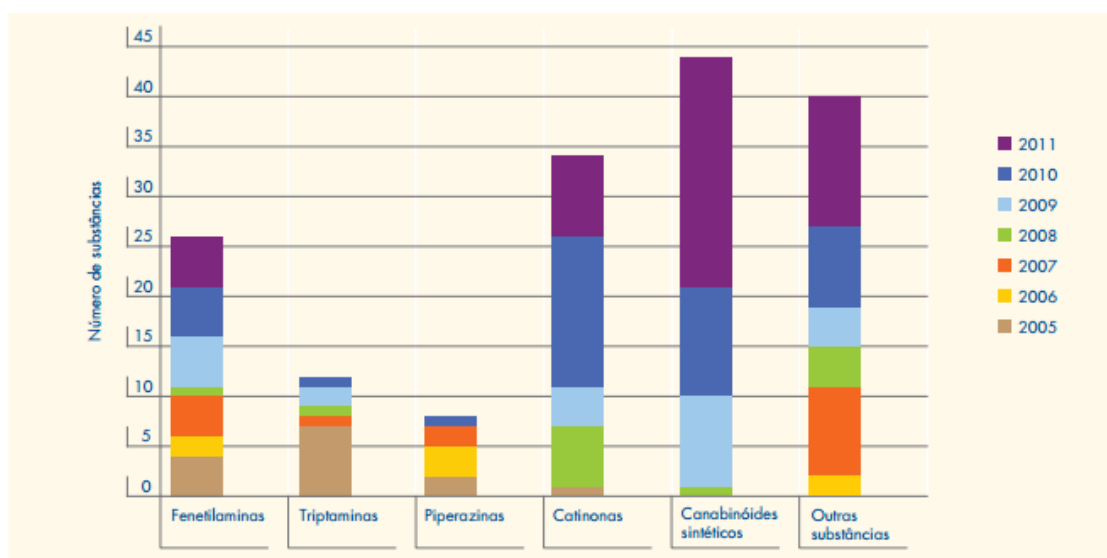


Figura 17- Principais grupos de novas substâncias psicoativas identificadas por meio do mecanismo de alerta rápido desde 2005 até 2011 (Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, 2012).

Como referido anteriormente, entre 2008 e 2013, a grande maioria de novas substâncias psicoativas a serem reportadas para a UNODC tratavam-se de canabinóides sintéticos, representando 28% destas. No entanto, estes valores não transmitem uma visão global exata a nível mundial, isto porque estas substâncias são reportadas maioritariamente por países europeus e norte-americanos. Nomeadamente, na América do Sul e Central e no Caribe, entre 2008 e 2013, os canabinóides sintéticos ficaram em terceiro lugar, no que corresponde a relatos de novas substâncias psicoativas, enquanto, no Leste e Sudeste da Ásia, Oceânia e Pacífico, têm sido os compostos mais encontrados, correspondendo a 25% dos relatos (UNODC, 2014).

Os Estados Unidos e o Canadá encontram-se entre os maiores mercados para estas novas substâncias psicoativas, sendo que, tem havido um crescimento no número de relatórios de canabinóides sintéticos nestes países (UNODC, 2014).

Relativamente ao consumo destes produtos é possível verificar que estes são consumidos maioritariamente por jovens do sexo masculino, entre os 20 e os 30 anos. Por exemplo, nos Estados Unidos, através de um estudo realizado, concluiu-se que em 2012, os canabinóides sintéticos foram a segunda droga mais utilizada, representando 11,3% de consumo, sendo que a primeira se tratava da Cannabis com uma percentagem de uso de 36,4% (UNODC, 2014; Wang, 2015b).

3.5. Utilização Medicinal de Canabinóides

Apesar da ilegalidade da Cannabis na maioria das nações, as suas propriedades terapêuticas constituem um interesse crescente para os cientistas, tendo sido, desta forma, possível o desenvolvimento de vários medicamentos à base de compostos da Cannabis (Chakravarti *et al.*, 2014; Izzo, Borrelli, Capasso, Marzo, & Mechoulam, 2009).

O Cannador® foi a primeira tentativa de formulação como medicamento à base de extratos padronizados da Cannabis. Este possuía uma pequena quantidade de Δ^9 -THC, não tendo uma quantidade padronizada de CBD. Foi apresentado sob forma farmacêutica oral, nomeadamente, cápsulas orais gelatinosas. No entanto, a sua utilização acabou por ficar aquém do espetável (Killestein *et al.*, 2002).

Atualmente, existem inúmeros compostos canabinóides cujo potencial terapêutico está a ser testado, sendo que, alguns medicamentos à base de canabinóides já são utilizados na prática clínica (Chakravarti *et al.*, 2014; Giacoppo *et al.*, 2014; Izzo *et al.*, 2009). Desses compostos temos o Rimonabant (Acomplia®), o Dronabinol (Marinol®), o Nabilone (Cesamet®) e, ainda, o Sativex® e o Bedrocan®, que se tratam de medicamentos que na sua composição contém canabinóides naturais. Estes apresentam diferentes formas farmacêuticas, sendo que o Rimonabant (Acomplia®), Dronabinol (Marinol®) e Nabilone (Cesamet®) tratam-se de preparações orais. O Rimonabant existe em forma de comprimido, o Dronabinol pode ser ingerido através de gotas ou cápsulas e o Nabilone existe em forma de cápsula. O Sativex® é administrado na forma de spray oral e o Bedrocan® pode ser utilizado através do ato de fumar, vaporização ou ainda através de ingestão oral em forma de bases oleosas, nomeadamente, manteiga (Mourinho, 2013; Pamplona, 2014; Wang, 2015a).

A primeira grande experiência clínica com canabinóides, foi realizada com o Rimonabant (Acomplia®), tratando-se de um antagonista seletivo dos recetores CB1. Este foi utilizado para tratar a obesidade, no entanto, a eficácia demonstrada não atingiu

os objetivos esperados, acabando por ser retirado do mercado, devido a efeitos colaterais graves, nomeadamente, depressão e tentativas de suicídio (Izzo *et al.*, 2009; Pamplona, 2014; UNODC, s.d.-b). Mais tarde, surge o Nabilone (Cesamet®) e o Dronabinol (Marinol®), sendo que, ambos são análogos e sintetizados a partir do Δ^9 -THC. Enquanto que o Nabilone foi descoberto em 1982, tendo sido aprovado pelo Canadá e estando já disponível nos Estados Unidos e Reino Unido, o Dronabinol foi aceite pela “Food and Drug Administration” (FDA) em 1986. Estes compostos podem ser utilizados no alívio de náuseas, quando estas estão associadas a quimioterapia para tratamento de cancro; para aumentar o apetite em doentes anoréxicos e no alívio da esclerose múltipla ou dor neuropática (Giacoppo *et al.*, 2014; Mourinho, 2013; Pamplona, 2014; UNODC, s.d.-b).

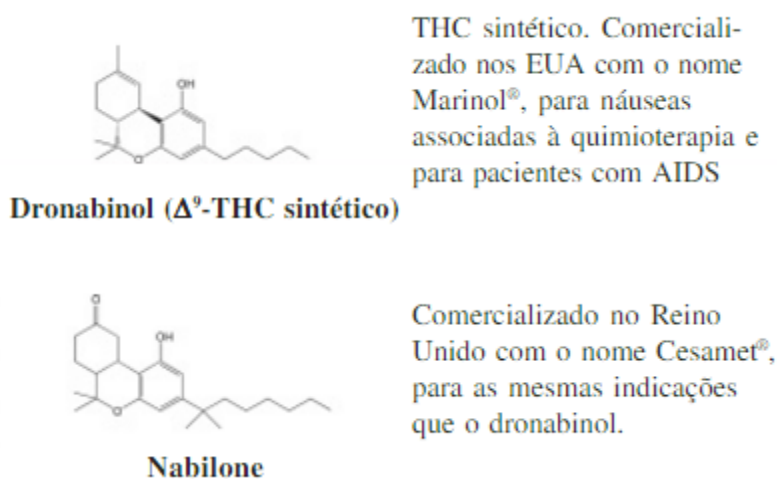


Figura 18- Análogos ao Δ^9 -THC (Honório *et al.*, 2006).

O Sativex® trata-se de um medicamento formulado a partir de constituintes da Cannabis. Este é constituído por concentrações controladas de Δ^9 -THC e CBD. De todos os medicamentos, este é o único cuja forma de administração é em forma de spray oral, permitindo maior flexibilização e individualização da dose e possibilitando uma boa absorção através da mucosa oral (Bonfá *et al.*, 2008; Mourinho, 2013; Pamplona, 2014; Wang, 2015a). A sua utilização mostrou ser eficaz em caso de dores associadas a cancro e, ainda, em dores neuropáticas devido a esclerose múltipla (Mourinho, 2013; Pamplona, 2014; UNODC, s.d.-b).

Relativamente ao Bedrocan®, tal como o Sativex®, é constituído por compostos da Cannabis, contendo quantidades padronizadas de Δ^9 -THC. Este foi utilizado, inicialmente, para alívio de vómitos associados a quimioterapia, dor neuropática devido a infeção por HIV e, ainda, em casos de anorexia. No entanto, mais tarde, surgiram

várias formulações que advém do Bedrocan®, como por exemplo, o Bediol, que possui 6% de Δ^9 -THC e 8% de CBD, ou o Bedrolite, que praticamente não possui Δ^9 -THC, contendo 9% de CBD. Estas formulações foram estudadas e foi possível verificar que apresentam efeitos benéficos em dor crónica, esclerose múltipla e glaucoma (Pamplona, 2014; UNODC, s.d.-b).

De todos estes medicamentos, aqueles que são mais bem tolerados são os que contém na sua composição tanto Δ^9 -THC, como CBD, isto porque o CBD vai reduzir os efeitos adversos provocados pelo Δ^9 -THC (Giacoppo *et al.*, 2014; Pamplona, 2014).

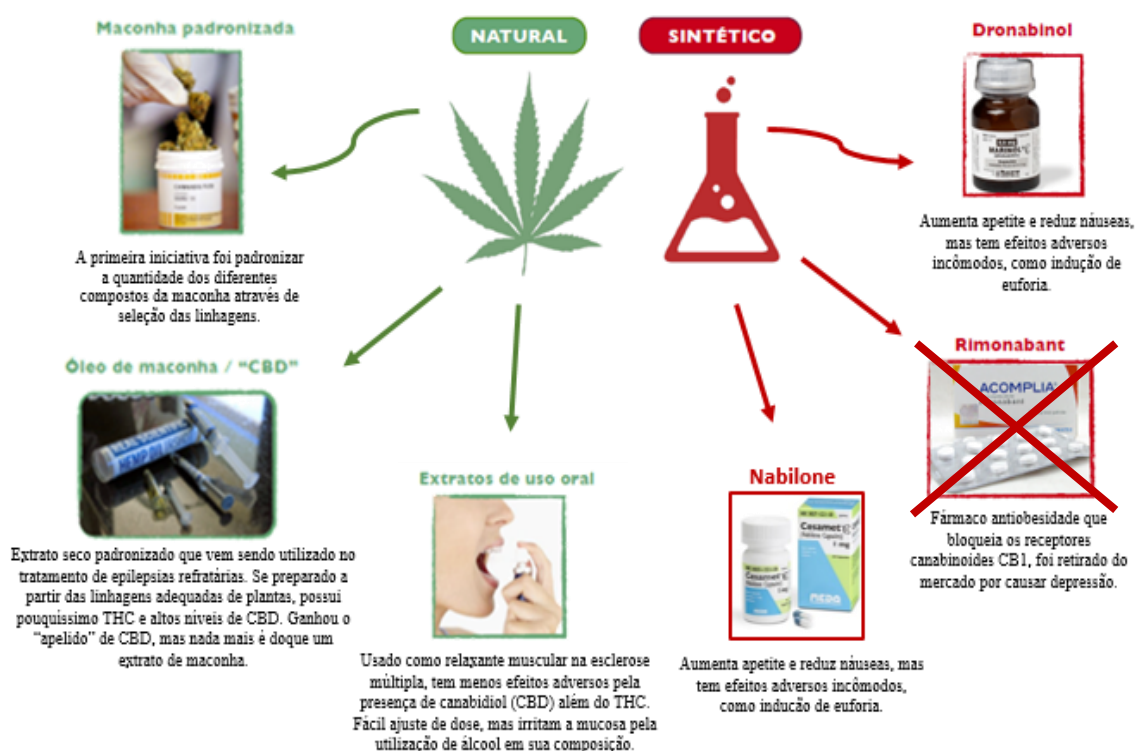


Figura 19- Medicamentos de ação canabinóide disponíveis para uso terapêutico. Adaptado de (Pamplona, 2014).

3.6. Modo de Administração

Os canabinóides sintéticos são, normalmente, consumidos por inalação do seu fumo, através do ato de fumar. No entanto, também é possível consumi-los através de ingestão oral (Machado, 2014; UNODC, s.d.-b). Caso sejam fumados, o consumidor começa a sentir os efeitos provocados por estes compostos ao fim de poucos minutos. Isto porque, a absorção é instantânea, sendo que a distribuição pelos diversos órgãos ocorre em poucos minutos. No caso de consumo oral, a absorção é mais demorada, fazendo com os efeitos demorem mais tempo para aparecer. Tal acontece devido á ingestão de alimentos, envolvendo processos de digestão e, ainda, ao metabolismo hepático de

primeira passagem e à alta lipofilicidade, levando a uma maior dificuldade para ajustes de dose e controle da concentração sérica no caso de administração oral (CIM, 2015; Pamplona, 2014; UNODC, s.d.-b).

3.7. Efeitos Adversos

Como já foi mencionado anteriormente, os efeitos produzidos pelos canabinóides sintéticos são muito semelhantes aos da Cannabis. No entanto, estes apresentam um potencial de toxicidade neuropsiquiátrica superior (Alves *et al.*, 2012; UNODC, s.d.-b; Wang, 2015a, 2015b). Estes compostos vão induzir efeitos adversos em inúmeros sistemas do nosso organismo, nomeadamente, no Sistema Nervoso Central, provocando convulsões, agitação, irritação, perda de consciência, ansiedade, confusão e paranoia; no Sistema Nervoso Autónomo, onde se pode verificar o aparecimento de febre e midríase; no Sistema Cardiovascular, cujos efeitos podem ser taquicardia, hipertensão, dor no peito e isquemia cardíaca; no Sistema Metabólico, provocando hipocalcemia e hiperglicemia; e, por fim, no Sistema Gastrointestinal, sendo que os efeitos verificados são náuseas e vômitos (Alves *et al.*, 2012; Hoyte *et al.*, 2012; Wang, 2015b). Desta forma, é possível verificar que os canabinóides sintéticos possuem um amplo espectro de efeitos adversos. Estes surgem após o consumo destes compostos, podendo levar horas ou, até mesmo, dias a desaparecer, dependendo da potência do composto consumido (Hoyte *et al.*, 2012; Wang, 2015b).

Os efeitos adversos que têm sido observados para estes compostos, constituem um problema de saúde pública significativo, sendo que o grande problema que tem vindo a surgir é que tem havido um número crescente de relatos de consumidores com intoxicações graves (UNODC, s.d.-b). Os efeitos clínicos mais comuns, e que são considerados menos graves, levando por norma menos de 8 horas a desaparecer, são a agitação, taquicardia e náuseas, associadas a vômitos. Em casos de toxicidade grave os efeitos envolvem alucinações, delírio, paranoia e distonia, sendo caracterizada pela contração lenta e involuntária e persistente de um ou mais músculos. Podendo, ainda, ocorrer hipertermia e rabdomiólise (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2015a; Wang, 2015b). Existem ainda relatos de que os canabinóides sintéticos podem provocar enfarte em adolescentes e adultos jovens, quando consumidos em doses exageradas e, ainda, pneumotórax, pneumomediastino e danos renais (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2015a; UNODC, s.d.-b; Wang, 2015b).

3.8. Monitorização e Controle

O controlo destas substâncias é extremamente difícil, isto porque os análogos químicos do Δ^9 -THC que fazem parte da constituição dos canabinóides sintéticos, estão em constante mudança, sendo, desta forma, possível evitar os controlos de qualidade e supervisão regulatória (Wang, 2015b). No entanto, devido à toxicidade que estes produtos podem apresentar existem alguns países, como, Portugal, Alemanha, França, Reino Unido, Luxemburgo, Dinamarca, Suécia, Polónia, Áustria, entre muitos outros, que têm tentado controlar a utilização de alguns canabinóides sintéticos (Alves *et al.*, 2012). Os canabinóides sintéticos que, neste momento são mais controlados, são o JWH-018, o JWH-073, o HU-210 e o CP- 47,497 e seus homólogos, como o CP-47,497-C6, CO-47,497-C8 e CP-47,497-C9 (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2015c).

Como podemos verificar na Legislação Farmacêutica Compilada, Portaria n.º 154/2013, de 17 de abril, em Portugal, existem inúmeros canabinóides sintéticos que constituem a lista de 160 substâncias psicoativas que eram comercializadas legalmente e cuja comercialização foi proibida desde 17 de abril de 2013. Desses canabinóides sintéticos fazem parte o HU-210, JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-250, CP-47,497 e seus homólogos, entre muitos outros (Infarmed, 2013).

Os Estados Unidos, por exemplo, numa tentativa controlar os seguintes canabinóides sintéticos, CP-47,497; CP-47,497-C8; JWH-018, JWH-073 e JWH-200, colocou-os na lista de substância controladas do tipo I. Querendo isto dizer, que estes compostos passaram a fazer parte da lista de substâncias não seguras, sem utilidade terapêutica e com alto potencial de causar dependência (Alves *et al.*, 2012; Pamplona, 2014).

Tabela 1- Visão geral sobre o estatuto jurídico dos canabinóides sintéticos em vários países. Adaptado de (UNODC, s.d.-b).

País	Data de aplicação	Substâncias regulamentadas/ observações
Áustria	janeiro de 2009 outubro 2010	Produtos “Spice” classificados como medicamentos. CP-47,497-C6 / C7 / C8 / C9, JWH-018, HU-210, JWH-015, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-200, JWH-250.
Dinamarca	março de 2010	CP-47,497-C6/C7/C8/C9, JWH-018, JWH-073, HU-210, JWH-250, JWH-398, JWH-200.
Estónia	julho de 2009	CP-47,497-C6/C7/C8/C9, JWH-018, JWH-073, HU-210.
Finlândia	Não é controlado	JWH-018, JWH-073, JWH-200, HU-210, CP-47,497 C6/C7/C8/C9 classificadas como preparações medicinais

França	fevereiro de 2009	JWH-018, CP-47,497-C6/C7/C8/C9, HU-210.
Alemanha	janeiro de 2009	JWH-018, CP-47,497-C6/C7/C8 /C9.
	janeiro de 2010	Controlo permanente e adição de JWH-019, JWH-073 JWH-015.
	Previsto para 2011	JWH-081, JWH-200, JWH-250, JWH-122.
Irlanda	maio de 2010	Abordagem genérica.
Itália	junho de 2010	JWH-018, JWH-073.
Japão	novembro de 2009	Controlados como «substâncias designadas» ao abrigo da Lei de Assuntos Farmacêuticos: CP-47497-C7/C8, JWH-018, HU-210.
	setembro de 2010	JWH-073, JWH-250.
Letónia	novembro de 2009	JWH-018, JWH-073, CP-47,497-C6/C7/C8/C9, HU-210, Leonotis Leonurus and Nymphacea caerulea.
Lituânia	maio de 2009	CP-47,497-C6/C7/C8/C9, JWH-018, JWH-073, HU-210, JWH-250, JWH-398, JWH-200.
Luxemburgo	maio de 2009	Abordagem genérica.
Nova Zelândia	Não controlado	HU-210 pode ser considerado como um análogo de THC.
Polónia	maio de 2009	JWH-018, Leonotis Leonurus, Nymphacea caerulea.
Roménia	fevereiro de 2010	CP-47,497-C6/C7/C8/C9, JWH-018, JWH-073, JWH-250.
Rússia	dezembro de 2009	CP-47,497-C6/C7/C8/C9, HU-210, JWH-007, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-098, JWH-122, JWH-149, JWH-166, JWH-175, JWH-176, JWH-184, JWH-185, JWH-192, JWH-193, JWH-194, JWH-195, JWH-196, JWH-197, JWH-198, JWH-199, JWH-200.
Coreia do Sul	julho de 2009	JWH-018, HU-210, CP-47,497.
Suécia	setembro de 2009	CP-47,497-C6/ C7/C8/C9, JWH-018, JWH-073, HU-210.
Suíça	maio de 2009	A “Spice mistura de ervas”, encontra-se sob regulação alimentar (5 gramas permitidas para uso pessoal).
	dezembro de 2010	JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-250, CP-47,497-C6/C7/C8/C9.
Reino Unido	dezembro de 2009	Abordagem genérica.
EUA	Não controlado pela Lei Federal*	HU-210 está programado como um análogo de THC.
	novembro de 2010	“Drug Enforcement Administration” anunciou como classes de emergência o JWH-018, JWH-073, CP-47,497, CP-47.497-C8 e JWH-200.

* Vários estados passaram atos que proíbem a venda de 'Spice' e produtos relacionados, entre eles Kansas (março 2010: JWH-018, JWH-073, HU-210), Kentucky (abril de 2010: HU-210, JWH-073, JWH

-018, CP-47497), North Dakota (abril de 2010), Geórgia (maio de 2010: JWH-018, HU-210, CP-47497), Alabama (julho de 2010: HU-210, JWH-018, JWH-073), Arkansas (julho de 2010: proibição temporária de emergência cobrindo JWH-018 e JWH-073), Iowa (julho de 2010: proibição temporária de emergência cobrindo HU-211, JWH-018, CP-47497), Tennessee (julho de 2010), Louisiana, Missouri e Havaí (agosto de 2010), Mississippi (setembro de 2010), Michigan (outubro de 2010: HU-210, CP-47,497 e homólogos, JWH-018, JWH-073, JWH-015, JWH-200, JWH-250), Oklahoma (novembro de 2010), Illinois (janeiro de 2011: JWH-018, JWH-073).

4. Doenças Neurodegenerativas

4.1. Caracterização das Doenças Neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas constituem um importante problema médico e socioeconómico da atualidade. Estas patologias são definidas como condições debilitantes e incuráveis, sendo mais comuns em idosos, acabando por diminuir a qualidade de vida a quem sofre deste tipo de doenças (JPND, 2014).

Os sintomas das doenças neurodegenerativas são o resultado de uma degeneração progressiva e irreversível de células nervosas, designadas como neurónios. Estes tratam-se da unidade funcional do Sistema Nervoso, sendo os principais responsáveis pelas funções deste sistema. O Sistema Nervoso é responsável por inúmeras funções do nosso organismo, nomeadamente, coordenação e regulação das atividades corporais (Fundação Calouste Gulbenkian, 2015; Iriti, Vitalini, Fico, & Faoro, 2010; JPND, 2014). Desta forma, o paciente acaba por perder, progressivamente, as suas funções motoras, fisiológicas e cognitivas, levando a problemas de movimentação, como ataxias, ou problemas de funcionamento cerebral, nomeadamente demência (Fundação Calouste Gulbenkian, 2015).

Existem muitas doenças neurodegenerativas, no entanto, as mais conhecidas são a doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP), Esclerose Múltipla (EM), doença de Huntington (DH), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Degeneração Espinocerebelar, doença do Neurónio Motor e Atrofia Muscular Espinal (Iriti *et al.*, 2010; JPND, 2014).

4.2. Mecanismos envolvidos no aparecimento das Doenças Neurodegenerativas

O grande fator de risco associado às doenças neurodegenerativas é a idade. No entanto, existem inúmeros processos que podem levar ao aparecimento destas doenças, nomeadamente processos designados como misfolding e agregação proteica, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, stress oxidativo e inflamação (Oliveira, 2009).

Como se sabe o envelhecimento está relacionado com a quantidade de radicais livres presentes no nosso corpo, sendo que, quantos mais radicais livres possuímos, mais fácil é o processo de envelhecimento, seja ele físico ou mental (Pinto, 2010). Os radicais livres são designados como espécies orgânicas que apresentam um eletrão desemparelhado, sendo, desta forma, instáveis e muito reativos. A ação destes

compostos pode levar à inibição de vários neurotransmissores, comprometendo o funcionamento normal do cérebro. O excesso de radicais livres leva a processos inflamatórios, provocados pelo stress oxidativo que estes compostos originam. Um dos processos que pode levar ao aumento de radicais livres no nosso organismo, levando por sua vez, ao aumento do stress oxidativo, é o desequilíbrio na concentração de iões metálicos. Nas células cerebrais são encontrados metais de transição, nomeadamente o Co, Cu, Fe, Mn, Ni, e Zn, essenciais à vida, participando em diversos processos biológicos, como, defesa antioxidante, processos metabólicos, produção de energia, entre muitos outros. Assim, quando há um desequilíbrio na concentração destes metais de transição, todos os processos em que eles participam ficam comprometidos (Maia, Pauleta, & Moura, 2014; Pinto, 2010).

O processo inflamatório advém do excesso de radicais livres e do stress oxidativo, tendo sido implicado no surgimento de muitas doenças neurodegenerativas, nomeadamente, a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, Esclerose Múltipla, entre outras (Cristóvão, 2012; Pinto, 2010; Torrão *et al.*, 2012).

Outro aspeto fundamental na génese das doenças neurodegenerativas são os processos de misfolding. Estes definem-se como o enrolamento incorreto de proteínas. Com o envelhecimento existe um aumento da probabilidade de formação de agregados proteicos, sendo então, mais comum a ocorrência de misfolding e agregação proteica (Chiti & Dobson, 2006). Assim quando falamos de doenças neurodegenerativas, muitas vezes falamos de agregação proteica na forma de fibras amiloides. Estas são o resultado da exposição de resíduos hidrófobos no processo de misfolding levando à interação entre proteínas, originado, desta forma, agregados proteicos. A agregação proteica, por sua vez, leva à formação de agregados amorfos e fibras amiloides. Como exemplos de doenças neurodegenerativas originadas pela formação de agregados proteicos, existe a doença de Alzheimer, Esclerose Lateral Amiotrófica, entre outras (Cardeal, 2013; Cristóvão, 2012; Pinto, 2010).

4.3. Classificação das Doenças Neurodegenerativas de acordo com a região afetada

As doenças neurodegenerativas surgem consoante o tipo de área do cérebro que se encontra afetada. Assim, consoante a região afetada podemos ter as seguintes doenças neurodegenerativas (Machado, 2013):

Tabela 2- Doenças Neurodegenerativas consoante a região do cérebro que se encontra afetada (Machado, 2013).

Região Afetada	Doenças Neurodegenerativas
Córtex Cerebral	Doença de Alzheimer, doença de Pick, doença de Corpúsculos de Lewy.
Gânglios Basais	Doença de Huntington, doença de Parkinson.
Tronco Cerebral e Cerebelo	Ataxias Espinocerebelares, Ataxia de Friedreich, Atrofia Dentropalidorubrolusiana, Atrofia de múltiplos sistemas.
Sistema Motor	Esclerose Lateral Amiotrófica, Atrofia Muscular Espinal, Atrofia Bulbar Espinhal, Paraparesia Espástica Familiar.

4.4. Importância de um Diagnóstico Precoce e Tratamento

Um dos graves problemas destas doenças é que quando se manifestam, provocando sintomas nos pacientes, estes já perderam cerca de 50% dos neurónios, sendo muito difícil a escolha de uma terapêutica eficaz. (Fundação Calouste Gulbenkian, 2015)

Relativamente ao tratamento, os métodos usados, ainda não permitem a cura destas patologias. Desta forma, é unicamente possível atrasar os sintomas e as limitações provocadas pelas doenças neurodegenerativas (Fagan & Campbell, 2013; Gowran, Noonan, & Campbell, 2011; Kumar & Singh, 2015b).

4.5. Epidemiologia e Impacto na Sociedade

As doenças neurodegenerativas, podem aparecer em qualquer faixa etária, sendo, no entanto, mais comuns em pacientes idosos. Visto que, nos últimos anos a esperança média de vida tem vindo a aumentar, o número de pessoas que sofrem destas doenças aumentou também, sendo previsto que, por volta de 2040, as doenças neurodegenerativas possam superar as doenças oncológicas, como segunda causa de morte mais frequente nos idosos (Lilienfeld & Perl, 1993).

Em 2013, estimou-se que cerca de 7 milhões de europeus padeciam de doenças neurodegenerativas, sendo previsível que este número aumentasse consideravelmente nos 20 anos seguintes (Fagan & Campbell, 2013; FCTnewsletter, 2013).

Estas doenças, têm não só um grande impacto na vida dos doentes, diminuindo muito a sua qualidade de vida, como também a nível social e familiar destes (Portal da Saúde,

2009). Com o passar dos anos tempo, estas doenças, vão-se agravando, traduzindo-se em problemas motores geradores de várias incapacidades motoras, dificuldades respiratórias e/ou problemas cognitivos, afetando a memória e atividades simples que a pessoa aprendeu ao longo da vida. Em qualquer das situações, o paciente acaba por ficar dependente de outras pessoas, tornando, desta forma, os cuidadores e os familiares dos doentes, vítimas invisíveis destas doenças (Portal da Saúde, 2009).

4.6. Importância da Investigação Científica para estas Doenças

Com o passar do tempo e através de vários esforços no sentido de aumentar a qualidade de vida dos pacientes, foram realizados inúmeros estudos que permitiram aos cientistas compreender melhor a essência destas patologias. Os avanços no conhecimento científico têm permitido abrir novos horizontes terapêuticos para a cura das doenças neurodegenerativas. Até à data, como já foi mencionado, somente é possível atrasar a progressão destas doenças, atrasando os sintomas induzidas pelas mesmas, no entanto, a esperança de encontrar a cura para as doenças neurodegenerativas é algo que move os cientistas (IVDN, 2012).

O “EU Joint Programme- Neurodegenerative Disease” (JPND) trata-se de uma iniciativa europeia criada para enfrentar os crescentes desafios das doenças neurodegenerativas e, na qual a Fundação para a Ciência e Tecnologia, tem assegurado a participação portuguesa. Esta iniciativa tem como objetivo aumentar o impacto da investigação, procurando encontrar formas mais eficazes de dirigir esforços conjuntos na área da investigação no sentido da melhoria da prevenção, diagnóstico, tratamento e cuidados (Associação Alzheimer Portugal, 2013; FCTnewsletter, 2013).

5. Canabinóides e Doenças Neurodegenerativas

A nível terapêutico, os primeiros canabinóides a serem estudados, em seres humanos, foram o Δ^9 -THC e o CBD. A sua ação foi estudada primeiramente através de ensaios clínicos para a esclerose múltipla, dor neuropática, esquizofrenia, mania bipolar, distúrbio de ansiedade social, insónias, doença de Parkinson e epilepsia (Zhornitsky & Potvin, 2012). Ensaios clínicos posteriores têm demonstrado que os canabinóides podem exercer um conjunto de ações benéficas para o organismo humano, nomeadamente efeitos neuroprotectores, anti-inflamatórios e, ainda, ação antioxidante. Estas observações têm suscitado interesse na comunidade médica no sentido de utilizarem os canabinóides como possíveis agentes terapêuticos nas doenças neurodegenerativas (Duran, Laporte, & Capellà, 2004; Giacoppo *et al.*, 2014; Kluger *et al.*, 2015; Oliveira, 2009; Saito, Rezende, & Teixeira, 2012; Suero-García, Matín-Banderas, & Holgado, 2015; Torrão *et al.*, 2012).

A utilização terapêutica dos canabinóides tem sido possível em doentes que sofrem de glaucoma; em casos de quimioterapia para controlar sintomas como náuseas e vômitos; para estimular o apetite em doentes que sofrem de anorexia e, ainda, para tratamento de sintomas relacionados com esclerose múltipla (Giacoppo *et al.*, 2014).

Ao longo dos anos, foi possível verificar que o uso ocasional de canabinóides não provoca dependência e os efeitos adversos induzidos no organismo humano são pouco significativos, justificando o uso destes compostos em situações de necessidade maior, como em doenças que provoquem sofrimento ao ser humano. De facto, existem drogas legais, como o álcool, a cafeína ou o tabaco, que induzem efeitos adversos muito mais graves (Mourinho, 2013).

Concluiu-se, com o passar do tempo, que os canabinóides possuem propriedades terapêuticas importantes para o tratamento de sintomatologia associada a doenças prolongadas, incuráveis e progressivas. Estes apresentam características funcionais promissoras, capazes de impedir a progressão da neurodegeneração, reduzindo a excitotoxicidade, o stress oxidativo e a inflamação provocados por estas doenças, promovendo, desta forma, a sobrevivência do tecido neuronal danificado (Mourinho, 2013; Oliveira, 2009). Desde que consumidos de forma controlada e ocasional, é possível controlar os efeitos adversos que estes compostos possam provocar (Gowran *et al.*, 2011). Estes são aplicados, não como terapia de 1ª linha, mas sim como adjuvantes

dessa terapêutica. Sendo que, atualmente, existe um grande esforço, por parte dos investigadores, no sentido da utilização dos canabinóides para tratamento, não só das doenças neurodegenerativas, como também, para tratamento de doenças psiquiátricas e não-psiquiátricas. Nas doenças neurodegenerativas, estes atuam através de atenuação da inflamação e proteção dos neurónios que se encontram em risco (Giacoppo *et al.*, 2014; Gowran *et al.*, 2011; Mourinho, 2013).

É possível verificar que o Sistema Canabinóide tem sido reconhecido como um importante modulador fisiológico de vários processos do sistema nervoso central, incluindo a dor, o apetite, a função motora, a plasticidade sináptica, neuroinflamação e destino neuronal celular (Gowran *et al.*, 2011). No entanto, devido aos efeitos adversos que podem provocar e aos preconceitos sociais existentes, a utilização da Cannabis para fins terapêuticos é, ainda, controversa. Existe uma necessidade imperiosa de reflexão sobre o uso desta, sendo fundamental reavaliar, numa perspetiva ética e clínica, o seu uso medicinal (Giacoppo *et al.*, 2014; Mourinho, 2013).

Tabela 3- Ação de alguns canabinóide nas Doenças Neurodegenerativas. Adaptado de (Giacoppo *et al.*, 2014).

Doença	Canabinóide	Recetor	Atividade
D. de Parkinson	Δ^9 -THC e CBD	CB1/CB2	Atividade Antioxidante.
		CB2	Diminui as citocinas pró-inflamatórias.
	HCV	CB2	Diminui citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β) e ROS. Aumenta fatores tróficos e citocinas anti-inflamatórias (IL-10).
D. de Huntington	Δ^9 -THC e CBD	CB1/CB2	Reduz a microgliose e a astrogliose reativas. Diminui o stress oxidativo e edema.
	CBG	CB1/CB2	Atenuador da microgliose reativa. Neutraliza a regulação positiva de marcadores pró-inflamatórias. Reduz a agregação da proteína mutante Htt.
	Δ^9 -THC	CB1	Atividade neuroprotectora.
	HU-210; WIN-55,212-2	CB1	Atenuam a toxicidade associada com agregação Htt.
D. de Alzheimer	Δ^9 -THC	CB1	Inibe competitivamente a AChE, bem como previne a agregação de A β induzida por AChE.
	CBD	CB2	Inibe a formação de placas β -amilóide reduzindo a produção de ROS e peroxidação lipídica.

			Modula a expressão da iNOS. Diminui o glicogénio sintase quinase 3 β , NF-kB e caspase-3.
		PPAR- γ	Diminui a produção de A β . Reduz a apoptose.
	WIN-55,212-2	CB1/CB2	Modula a função de células da microglia e expressão de citoquinas (TNF- α , IL-1 β).
Esclerose Múltipla	Δ^9 -THC	CB1	Reduz a neuroinflamação através de um mecanismo dependente de CB1. Impede excitotoxicidade, reduzindo a liberação de glutamato e sinalização.
	HU-210	CB2	Promove a sobrevivência de oligodendrócitos, redução da desmielinização e apoptose.
	WIN-55,212-2	CB1/CB2	Reduz a inflamação, provavelmente devido a uma diminuição de TNF- α e libertação de IL-1 β .
	CB52	CB2	Reduz a ativação da microglia, formação de nitrotirosina, infiltração de células T, produção de TNF- α . Promove a sobrevivência oligodendrócitos.
Esclerose Lateral Amiotrófica	Δ^9 -THC	CB1	Reduz excitotoxicidade (níveis de glutamato) e o dano oxidativo celular (citocinas, NO e ROS).
	WIN-55,212-2	CB1/CB2	

5.1. Canabinóides e a Doença de Alzheimer

5.1.1. Caracterização da Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer caracteriza-se pela perda progressiva e irreversível de neurónios que são responsáveis pelas funções cognitivas, como a memória (Bisogno & Di Marzo, 2008). Esta doença é a forma mais comum de demência nos idosos, sendo que 50 a 70% dos pacientes com Alzheimer adquirem demência. A doença de Alzheimer é a patologia neurodegenerativa com maior incidência em todo o Mundo (Associação Alzheimer Portugal, 2015a; Casadiego-Mesa & Lastra-Bello, 2015; Kumar & Singh, 2015a).

A doença de Alzheimer, pode ser esporádica ou genética. A forma esporádica é a mais comum, representando cerca de 99% dos casos, sendo o fator de risco principal a idade. A forma familiar da doença de Alzheimer é transmitida geneticamente e é menos comum. Esta forma surge muitas vezes precocemente quando comparada com a forma esporádica (Torrão *et al.*, 2012).

Clinicamente, a doença de Alzheimer caracteriza-se pelo declínio das funções cognitivas, sendo que o processo principal que permite esse declínio é a degradação das células cerebrais. Esta degradação ocorre como consequência de uma produção anormal do péptido β -amilóide, que, por sua vez, leva a agregação proteica, originando deposição

de fibras amiloides e, conseqüentemente, morte celular. Desta forma, a doença de Alzheimer surge devido à formação de placas senis, formadas pela deposição de material β -amilóide e tranças neurofibrilantes, originadas por hiperfosforilação da proteína Tau. Tornando-se impossível a comunicação entre as células nervosas, levando à morte destas (Campillo & Páez, 2009; Kumar & Singh, 2015a; Suero-García *et al.*, 2015; Torrão *et al.*, 2012). Em caso de neuroinflamação, existem células envolvidas nos processos inflamatórios, nomeadamente as células da microglia e os astrócitos. Desta forma, na doença de Alzheimer estas células vão estar mais ativas e são encontradas em redor das placas senis (Rocha, Martins, Teixeira, & Reis, 2010).

Atualmente, esta doença tem vindo a aumentar na população em geral, estimando-se que existam mais de 36,5 milhões de pessoas no Mundo com Alzheimer, surgindo novos casos de 7 em 7 segundos (Kumar & Singh, 2015b).

O principal fator de risco para esta doença é a idade, sendo que a maioria das pessoas diagnosticadas com Alzheimer tem cerca de 65 anos ou mais. No entanto, mesmo que raros, podem ocorrer casos precoces (Kumar & Singh, 2015b).

O Alzheimer evolui de forma diferente de pessoa para pessoa, sendo que existem doentes que podem possuir a doença sem que esta se manifeste. Desta forma, o diagnóstico deve ser feito de forma rigorosa, sendo fulcral que seja feito o mais cedo possível. Este diagnóstico é efetuado através de observação clínica detalhada, sendo fundamental ter em atenção os seguintes parâmetros: história médica detalhada, exame físico e neurológico, exame funcional intelectual, avaliação psiquiátrica, avaliação neuropsicológica e análises ao sangue e urina (Alzheimer's, 2015; Associação Alzheimer Portugal, 2015a).

Visto que a doença de Alzheimer evolui consoante a pessoa, os sintomas associados a esta também podem variar entre os doentes, no entanto, na fase inicial, o sintoma mais comum é a perda de memória a curto prazo. Com a evolução da doença começam a surgir outros sintomas, dentro dos quais os mais frequentes são: dificuldade em completar tarefas normais do dia a dia, confusão mental, perdendo muitas vezes a perceção do tempo ou espaço, irritabilidade, tornando-se muitas vezes agressivos, dificuldade em entender imagens visuais e relações espaciais, falhas na escrita e linguagem e alterações de personalidade e de humor, podendo levar a depressão (Alzheimer's, 2015).

Tal como nas doenças neurodegenerativas mencionadas anteriormente, os canabinóides têm sido estudados com o objetivo de se verificar qual a sua ação sobre

esta doença, se permite ou não uma redução dos sintomas induzidos pelo Alzheimer e se são bem tolerados pelo paciente. Desta forma, torna-se essencial perceber o mecanismo molecular que leva à origem da doença de Alzheimer (Giacoppo *et al.*, 2014).

5.1.2. Mecanismo envolvido na Doença de Alzheimer

Existem 3 hipóteses principais que explicam o mecanismo fisiopatológico da doença de Alzheimer, sendo elas, a hipótese colinérgica, a hipótese da cascata amiloidal e a hipótese da proteína TAU (Sereniki & Vital, 2008).

A hipótese colinérgica trata-se da hipótese mais antiga das três e defende que na doença de Alzheimer ocorre degeneração dos neurónios colinérgicos, provocando uma diminuição dos níveis de acetilcolina o que, por sua vez, leva a alterações cognitivas (Sereniki & Vital, 2008).

Na hipótese da cascata amiloidal ocorre deposição do péptido β -amilóide ($A\beta$), resultante de clivagem proteolítica da proteína precursora β -amilóide (APP), levando, conseqüentemente, à formação de placas senis no exterior das células nervosas. A deposição do material β -amilóide leva à ativação das células da microglia, que por sua vez vão induzir a libertação de compostos neurotóxicos. A resposta inflamatória associada à formação das placas senis e à acumulação do material β -amilóide vai levar à inflamação neuronal e neurovascular, levando conseqüentemente a morte celular (Rocha *et al.*, 2010; Sereniki & Vital, 2008).

Na hipótese da proteína TAU, ocorre hiperfosforilação desta proteína, levando à formação deovelos neurofibrilares no interior das células nervosas. Por conseqüência, dá-se uma desintegração dos microtubulos, impossibilitando o transporte de informação entre os neurónios, levando a morte celular (Iqbal *et al.*, 2005; Sereniki & Vital, 2008).

5.1.3. Canabinóides na Doença de Alzheimer e exemplo de alguns Ensaios Clínicos

Visto que, a doença de Alzheimer, se encontra associada a processos de neuroinflamação, excitotoxicidade e stress oxidativo, as propriedades anti-inflamatórias dos canabinóides têm sido estudadas com o intuito de analisar se estes compostos conseguem exercer as suas ações neuroprotectoras, permitindo uma diminuição não só dos sintomas, como também da progressão da doença (Campbell & Gowran, 2007).

Nos pacientes que sofrem desta doença é possível verificar que os recetores canabinóides presentes na microglia vão apresentar um aumento da sua expressão,

enquanto nos gânglios da base a expressão dos recetores CB1 é diminuída (Giacoppo *et al.*, 2014). Assim sendo, alguns canabinóides podem ter a capacidade de proteger as células neuronais dos efeitos induzidos pelos mecanismos envolventes nesta doença (Campbell & Gowran, 2007).

Nos últimos anos, com o objetivo de compreender a ação dos canabinóides na doença de Alzheimer, têm sido realizados vários estudos, utilizando como cobaia diferentes modelos de ratos. Ao longo destes estudos, foi sendo possível verificar que a utilização de agonistas naturais ou sintéticos dos recetores canabinóides, em doses não psicoativas, permite a obtenção de resultados positivos, reduzindo os malefícios induzidos pela acumulação do peptido β -amilóide e hiperfosforilação da proteína TAU (Aso & Ferrer, 2014; Campbell & Gowran, 2007).

Tabela 4- Efeitos de alguns canabinóides estudados na doença de Alzheimer. Adaptado de (Saito *et al.*, 2012).

Canabinóide	Dose	Efeitos
Δ^9 -THC	---	Inibe a acetilcolinesterase (AChE) induzida pela agregação de A β .
Canabidiol	2,5 ou 10 mg/kg, i.p., durante 7 dias	Reduz a transcrição e expressão de moléculas pró-inflamatórias gliais no hipocampo de um modelo <i>in vivo</i> onde a neuroinflamação foi induzida por A β .
WIN55,212-2	10 μ g, i.c.v., durante 7 dias	Impede a ativação induzida pela A β microglial, disfunção cognitiva, e a perda de marcadores neuronais.
SR141716A	1 mg/kg, i.p., dose única	Impede que a amnésia induzida por A β (i.v.c).
HU-210	0, 10, ou 50 μ g/kg, ip, duas vezes por dia durante 10 a 20 dias	Sem efeito sobre os parâmetros comportamentais ou neuropatologia em modelo duplo de ratos transgênicos APP23/PS45.

Nos doentes com Alzheimer as concentrações de acetilcolina encontram-se diminuídas, sendo por isso que a terapêutica mais utilizada nesta doença são os inibidores da enzima acetilcolinesterase, inibindo desta forma as enzimas que destroem a acetilcolina existente (Associação Alzheimer Portugal, 2015b). Segundo Eubanks *et al.* (2006), o canabinóide Δ^9 -THC, vai, não só inibir competitivamente a enzima acetilcolinesterase (AChE), como também impedir a agregação do péptido β -amilóide, e, conseqüentemente, a formação das placas amiloides, permitindo uma diminuição da ocorrência dos sintomas que advém da doença de Alzheimer. Tornando-se, desta forma

num composto potencial a ser utilizado na terapêutica desta doença (Eubanks *et al.*, 2006).

Através de um estudo efetuado nas células CP12 de feocromocitoma do rato, os cientistas chegaram à conclusão que o Canabidiol, permite uma inibição da formação das placas senis, querendo isto dizer que proporciona uma redução da deposição de material β -amilóide (Giacoppo *et al.*, 2014).

Segundo Esposito *et al.* (2007), foi efetuado um ensaio clínico, onde se testou a ação anti-inflamatória do CBD na doença de Alzheimer Este estudo foi efetuado em ratos, sendo-lhes inoculado o péptido A β (1-42) humano e, de seguida, foi administrado o CBD. No final do ensaio, os resultados obtidos confirmam a ação anti-inflamatória deste canabinóide, demonstrando, desta forma, a importância que este composto pode apresentar a nível terapêutico na redução da neuroinflamação induzida por agregação proteica, atuando através da redução da transcrição e expressão de moléculas pró-inflamatórias gliais (Esposito *et al.*, 2007).

Através do artigo, “*Cannabinoids for treatment of Alzheimer’s disease: moving toward the clinic*”, podemos verificar que os canabinóides CBD, ACEA (agonista seletivo dos recetores CB1), JWH-015 e JWH-133 (agonistas seletivos dos recetores CB2) e, ainda o Δ^9 -THC, HU-210 e WIN55, 212-2 (agonistas de ambos os recetores), foram utilizados para estudos onde o intuito era verificar a ação destes compostos nos défices induzidos pela acumulação do péptido β -amilóide. Os canabinóides CBD, ACEA e WIN55, 212-2, foram, ainda, utilizados em estudos com o objetivo de verificar o seu contributo no impacto provocado pela hiperfosforilação da proteína TAU (Aso & Ferrer, 2014).

Relativamente aos testes efetuados referentes aos sintomas provocados pela formação das placas senis, os canabinóides CBD, JWH-015, THC e HU-210, foram testados num modelo de ratos, aos quais lhes foi administrado fibras amiloides, para que estes apresentassem características semelhantes às que a doença de Alzheimer provoca nos Humanos. No final de cada estudo, verificou-se que todos os compostos testados demonstraram ter capacidade de diminuir os défices induzidos pelo péptido β -amilóide nos animais. No que diz respeito aos canabinóides ACEA, JWH-133 e WIN55, 212-2, foi estudada a sua eficácia em 2 modelos diferentes de ratos transgénicos, sendo que a administração destes compostos foi efetuada de forma crónica., tendo sido possível concluir que também estes apresentam efeitos benéficos nos animais em causa.

Nos estudos onde o objetivo era verificar a ação dos canabinóides na diminuição dos sintomas induzidos pela hiperfosforilação da proteína TAU, estes foram realizados em células PC12 de feocromocitoma de ratinhos estimulados com a administração de péptido β -amilóide. Nestes ensaios foi possível verificar que, quando se utilizou o CBD, o efeito da hiperfosforilação da proteína TAU foi mediada por meio de redução da forma ativa fosforilada de glicogénio sintase quinase 3β (GSK-3 β), uma das cinases conhecidas da proteína TAU, tendo sido, desta forma, possível uma redução da apoptose neuronal. No caso dos canabinóides ACEA e WIN55-212,2, o efeito foi mediado através do recetor CB1.

No final, foi possível aos cientistas concluir que, em todos os estudos, os resultados foram positivos, permitindo um aumento da sobrevivência das culturas neuronais nos animais em estudo (Aso & Ferrer, 2014).

Como é possível verificar apenas alguns ensaios clínicos estão disponíveis sobre a utilização dos canabinóides na doença em causa, sendo que a grande maioria desses ensaios foi realizado em animais. No entanto, há já alguns anos atrás, o Dronabinol foi testado num ensaio clínico efetuado em 15 pacientes com doença de Alzheimer. Este estudo começou por ser efetuado com o objetivo de verificar se este composto permitia um aumento de peso nestes pacientes, sendo que no fim do ensaio foi possível, não só concluir que realmente permite um aumento do peso, como também possibilita uma redução da severidade dos sintomas provocados pela doença em estudo, tendo sido, no entanto, verificado que alguns pacientes sofreram alguns efeitos adversos, como euforia, sonolência e cansaço (Volicer, Stelly, Morris, McLaughlin, & Volicer, 1997).

Alguns anos mais tarde foram realizados dois estudos pilotos, onde foram utilizados 8 pacientes com demência tratados com Dronabinol. Estes estudos demonstraram que este composto permitiu uma redução da atividade e da agitação motora, sem ocorrência de efeitos adversos (Aso & Ferrer, 2014; Walther, Mahlberg, Eichmann, & Kunz, 2006).

Recentemente, foi realizado um ensaio clínico, onde se testou a eficácia de dois compostos canabinóides em conjunto, sendo eles o Δ^9 -THC e o CBD. Este ensaio clínico foi efetuado em ratinhos transgênicos A β PP/PS1, sendo que os resultados a que os cientistas chegaram foram que a junção destes compostos permite uma prevenção da memória e redução dos défices provocados pela doença de Alzheimer (Giacoppo *et al.*, 2014).

No entanto, são necessários ainda mais estudos para que seja possível uma utilização segura e eficaz destes compostos em Humanos.

5.2. Canabinóides e a Doença de Parkinson

5.2.1. Caracterização da Doença de Parkinson

A doença de Parkinson trata-se da forma mais comum de parkinsonismo e é denominada como uma doença crónica e progressiva. É caracterizada pela perda irreversível de neurónios dopaminérgicos na substância nigra, sendo que esta perde a capacidade de síntese da dopamina, levando à sua depleção no corpo estriado, e pela presença de corpos de Lewy, constituídos maioritariamente por agregados da proteína alfa-sinucleína (Christofolletti, Formiga, Borges, Stella, & Damasceno, 2009; Giacoppo *et al.*, 2014; More & Choi, 2015; Perfeito & Rego, 2012). Os processos envolvidos no aparecimento desta patologia, estão relacionados com fatores genéticos e ambientais, stress oxidativo, excitotoxicidade, modificações pós-traducionais da proteína alfa-sinucleína e anormalidades mitocondriais (Barbosa & Sallem, 2005; Oliveira, 2009; Saito *et al.*, 2012). Os fatores ambientais podem contribuir para o desenvolvimento desta patologia através do risco que existe de exposição a determinados agentes tóxicos, como, por exemplo, resíduos químicos (Perfeito & Rego, 2012).

Relativamente aos fatores genéticos, menos 10% dos doentes com Parkinson têm a forma hereditária desta doença. Na verdade a doença de Parkinson é maioritariamente esporádica, devendo-se a fatores ambientais. No entanto, existem determinadas mutações genéticas que podem levar ao aparecimento desta patologia, nomeadamente mutações genéticas que podem ocorrer no gene da proteína alfa-sinucleína, que originam a doença de Parkinson na forma hereditária autossómica dominante (Perfeito & Rego, 2012).

A doença de Parkinson afeta o sistema motor, sendo que os principais sintomas associados são tremores, rigidez e bradicinésia, podendo levar ainda a instabilidade postural e alterações da marcha. Por norma surge no final da meia-idade, começando frequentemente por volta dos 60 anos, não querendo isto dizer que em alguns casos, mesmo que poucos, não possa aparecer precocemente, como por exemplo, por volta dos 40 anos (Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson, 2012; Christofolletti *et al.*, 2009; Giacoppo *et al.*, 2014).

O diagnóstico desta patologia é realizado através da avaliação criteriosa da história do paciente, sendo executado um exame neurológico, onde se avalia essencialmente a

presença ou não de sintomas característicos da doença de Parkinson, e é verificada a resposta à terapia dopaminérgica (Barbosa & Sallem, 2005).

A nível mundial as estimativas sugerem que 1 a 2 pessoas em cada 1000 possuem doença de Parkinson, afetando maioritariamente homens. E sendo caracterizada como a segunda doença neurodegenerativa mais comum (Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson, 2012; Christofolletti *et al.*, 2009; Fundação Calouste Gulbenkian, 2015).

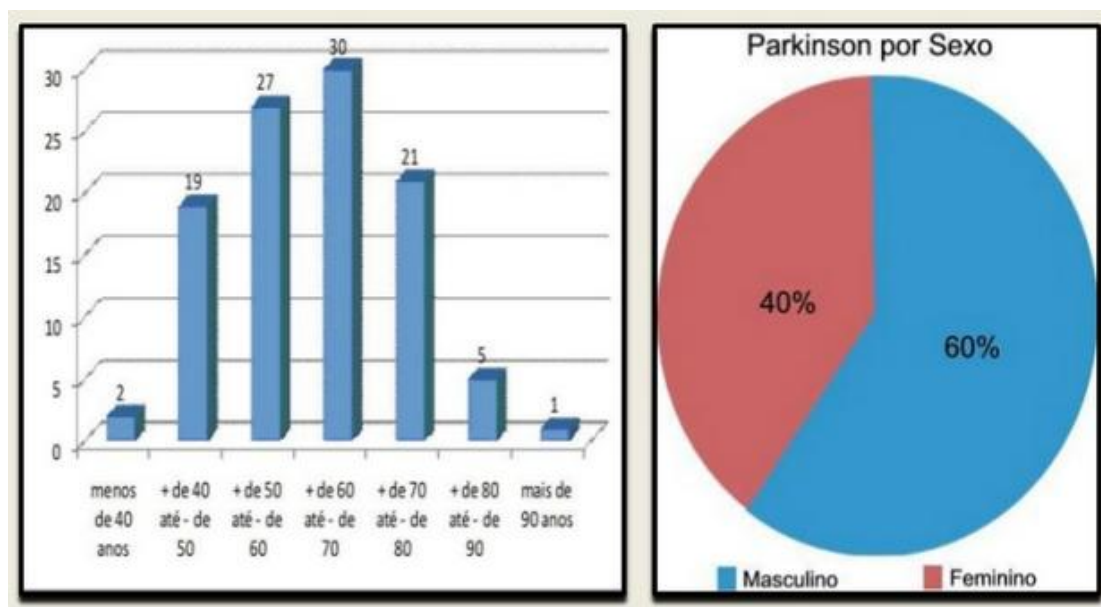


Figura 20- Representação gráfica da epidemiologia da doença de Parkinson, por idade e sexo, respetivamente (Paiva, 2012).

Estudos recentes demonstram que existe uma função moduladora proeminente do sistema de sinalização canabinóide nos gânglios basais. Desta forma, os canabinóides têm sido recomendados como agentes terapêuticos a utilizar no tratamento de perturbações do movimento provocadas pela doença de Parkinson. Para conseguirmos perceber como estes vão atuar, é essencial perceber primeiramente o mecanismo molecular que está por detrás desta doença (Giacoppo *et al.*, 2014; More & Choi, 2015).

5.2.2. Mecanismo envolvido na Doença de Parkinson

O comportamento motor e cognitivo é influenciado pelos gânglios da base. Estes são constituídos maioritariamente pelo corpo estriado, onde se encontram os neurónios GABAérgicos; pelo globo pálido, que possui dois segmentos, sendo eles o globo pálido interno e o globo pálido externo; pelo núcleo subtalâmico e pela substância nigra, que é dividida em substância nigra pars reticulata (SNr) e substância nigra pars compacta (SNc) (Chakravarthy, Joseph, & Bapi, 2010; Stocco, Lebiere, & Anderson, 2010).

A nível dos gânglios da base, estes vão receber um “input” de informação, particularmente no corpo estriado, que é enviado pelo córtex. Esta informação é enviada através de um estímulo produzido pelos neurónios glutamatérgicos excitatórios, podendo atuar em ambos os recetores dopaminérgicos que existem no corpo estriado, nomeadamente o recetor D1 e D2. De seguida os neurónios são projetados ou para o globo pálido interno, constituindo a via direta, ou para o globo pálido externo, formando a via indireta, sendo que a atividade do corpo estriado é regulada pela substância nigra pars compacta, pois é esta que libera a dopamina para o corpo estriado (Giacoppo *et al.*, 2014; Goldberg, Farries, & Fee, 2013; Wichmann & DeLong, 1996; Yin & Knowlton, 2006).

Desta forma, são os gânglios da base que conseguem controlar a excitação ou inibição do córtex, necessitando das vias direta e indireta, respetivamente. Quando se trata da via direta, a informação é transmitida através da ativação dos recetores D1. Ocorrendo transmissão de neurónios GABAérgicos para o globo pálido interno e de seguida para o tálamo. Quando ocorre projeção dos neurónios GABAérgicos para o globo pálido interno, dá-se uma inibição do efeito destes, provocando uma desinibição do tálamo e, por consequência, um aumento da atividade excitatória do córtex. Aumentado a possibilidade de atividade muscular, permitindo o movimento (Goldberg *et al.*, 2013; Onla-or & Winstein, 2001; Schroll & Hamker, 2013; Wilson & Keil, 2001).

Na via indireta, a transmissão de informação ocorre após ativação dos recetores D2. Sendo que a informação é transmitida através do globo pálido externo, para o núcleo subtalâmico e só depois para o globo pálido interno. Nesta situação o que acontece é que o globo pálido externo envia um sinal inibitório para o núcleo subtalâmico, onde se encontram os neurónios glutamatérgicos, sendo que estes se tratam de neurónios excitatórios e que se vão projetar para o globo pálido interno. Desta forma, na via indireta ocorre desinibição dos neurónios do núcleo subtalâmico, levando à inibição do tálamo, através do aumento do “output” pelo globo pálido interno, que por sua vez leva à inibição do córtex e, por conseguinte, leva à inibição do movimento (Goldberg *et al.*, 2013; Onla-or & Winstein, 2001; Schroll & Hamker, 2013; Standaert & Galanter, 2009). Desta forma, em situações normais, existe um equilíbrio entre a via direta e indireta, sendo possível regular o movimento. (Standaert & Galanter, 2009)

No caso da doença de Parkinson, visto que a dopamina se encontra diminuída, vai haver uma inibição da via direta e ativação da via indireta, levando a uma redução do

movimento, sendo possível verificar que ocorre uma desinibição dos neurónios que constituem o corpo estriado e uma sobreactividade glutamatérgica, provocando um aumento da libertação de glutamato na substância nigra, levando a excitotoxicidade. (Giacoppo *et al.*, 2014; Valli & Sobrinho, 2014)

5.2.3. Canabinóides na Doença de Parkinson e exemplo de alguns Ensaio Clínicos

Como já foi mencionado, o sistema endocanabinóide tem sido um alvo farmacológico promissor para o tratamento da doença de Parkinson e complicações motoras associadas à terapêutica existente, isto porque ao desempenhar atividade sobre os gânglios basais, vai conseqüentemente conseguir regular a libertação de neurotransmissores e a atividade motora, exercendo uma ação anti-glutamatérgica (Saito *et al.*, 2012).

Desta forma, alguns compostos à base de canabinóides têm sido propostos como terapias promissoras na doença de Parkinson. Através da realização de vários ensaios clínicos tem sido possível verificar que os efeitos induzidos pelos canabinóides podem ser mediados, quer por mecanismos dependentes da ação destes sobre os recetores canabinóides, quer por mecanismo independentes da ação destes nos recetores (Kluger *et al.*, 2015; Suero-García *et al.*, 2015)

A maioria dos doentes são tratados com levodopa, no entanto, a grande parte destes acaba por desenvolver discinésia no prazo de 5-10 anos de tratamento (Suero-García *et al.*, 2015). Estudos realizados demonstraram que os agonistas dos recetores CB1 possuem atividade neuroprotectora em tratamentos de longa duração, no entanto, não são os mais indicados na terapêutica dos sintomas desta doença, isto porque estes podem induzir os sintomas motores associados ao Parkinson, em vez de reduzi-los. Podendo ser utilizados quando o sintoma maior do paciente se trata de tremor, isto porque estes vão inibir a libertação do glutamato. Desta forma, foi possível concluir que os agonistas do recetor CB1 demonstram ser menos eficazes no controlo dos sintomas motores induzidos pela doença de Parkinson, chegando mesmo a levar a exacerbações da bradicinésia, sendo, então, os antagonistas dos recetores CB1 que têm evidenciado maior eficácia, sendo que podem ser utilizados tanto para aliviar os sintomas associados à doença de Parkinson, em particular em fases tardias da doença, como também em casos cuja terapia com levodopa tenha sido menos efetiva (Kluger *et al.*, 2015; Oliveira, 2009; Saito *et al.*, 2012).

Na tabela seguinte, podemos analisar alguns ensaios clínicos realizados com canabinóides para esta doença:

Tabela 5- Alguns estudos pré-clínicos de canabinóides neuroprotectores na doença de Parkinson. Adaptado de (Kluger *et al.*, 2015).

Doença de Parkinson	
Modelo	Resultados
Células do neuroblastoma humano (SH-SY5Y) expostas a diversas toxinas relevantes da DP (MPP, lactacistina e paraquat)	O Δ^9 -THC atuou como neuroprotector. A neuroproteção não foi bloqueada com o antagonista do recetor CB1 (AM251). O WIN55,21-2-2, nabilone, e CBD não foram neuroprotectores. PPARs parecem ser críticos para efeitos neuroprotectivos.
Células neuroblastoma	O HU-210 (agonista dos receptores CB1 e CB2), HU-211 (antagonista NMDA), canabidiol, ou 7-didroxi-canabidiol não foram neuroprotectores.
Celulas neuronais PC12 dopaminérgicas com exposição a inibidores de síntese proteossomal	O WIN55, 212-2 atuou como neuprotector, diminuindo a agregação de alfa-sinucleína e parkina.
Drosophila Melanogaster expostos a “Paraquat”	O CP55,940 (agonista dos receptores CB1 e CB2) aumentou a taxa de sobrevivência, quando administrados antes da exposição ao “paraquat”, e recuperou o motor fenótipo após exposição.
Ratos 6- Hidroxidopamina	O UCM707 (inibidor seletivo da recaptção de AEA) não possibilitou neuroproteção. O AM404 (inibidor da recaptção de AEA com efeitos adicionais antioxidantes) induziram neuroproteção.
Ratos 6- Hidroxidopamina	O ACEA (agonista seletivo do recetor CB1), UCM707 (inibidor de transporte AEA) e WIN55,212-2 não reverteram a neurodegeneração. O HU-303 (agonista seletivo do recetor CB2) produziu uma ligeira recuperação. O AM404 (inibidor de transporte AEA com propriedades antioxidantes) e CBD foram neuroprotectivos.
Ratos 6- Hidroxidopamina; Ratos com lesão lipopolissacarídea (LPS)	O Δ^9 -THCV (Δ^9 -Tetrahidrocanabivarina) e CBD foram neuroprotectores nos ratos, independentemente da função do recetor CB2. O Δ^9 -THCV e HU-308 (agonista seletivo do recetor CB2) atenuaram a neurodegeneração nos modelos ratídeos e nos ratos com recetor CB2 deficiente eram mais vulneráveis a lesões LPS (lipopolissacarídeas).
Ratos 6-Hidroxidopamina; Células granulares cerebrais de ratos expostas a hidroxidopamina	O Δ^9 -THC e CBD foram reduzidos na neurodegeneração, <i>in vivo</i> . O HU-210 (agonista dos receptores CB1 e CB2) aumentaram a sobrevivência das células, particularmente quando foi introduzida

	glia na cultura.
Ratos MPTP knockout, incluindo recetores CB1 e CB2 knockout	O WIN55,212-2 e JWH-015 (agonista do recetor CB2) atuaram como neuroprotectores. Os efeitos foram revertidos pelo JTE907 (antagonista do recetor CB2), sem mudanças em knockouts CB1 e exacerbados em knockouts CB2. Os efeitos poderão ser mediados pela ativação de microglia reduzida.

Segundo Suero-Garcia *et al.* (2015), existem certos canabinóides que através de mecanismos antioxidantes e independentes dos recetores canabinóides, vão exercer uma ação neuprotectora sobre os neurónios presentes na substância nigra, protegendo-os de estímulos citotóxicos que levam à sua destruição. Alguns desses canabinóides são o Δ^9 -THC e CBD, o CP55,940 e um análogo da anandamida, AM404 (Suero-García *et al.*, 2015).

O canabinóide Δ^9 -THCV foi testado em dois ensaios clínicos, sendo que um dos ensaios foi efetuado em ratos que foram submetidos a injeções de uma neurotoxina, cujo nome é 6-hidroxidopamina (6-OHDA), e o outro ensaio foi testado em ratos injetados com lipopolissacáridos (LPS). Em ambos os estudos foi possível verificar que este composto atua através de mecanismos antioxidantes, exercendo uma regulação sobre os recetores CB2 e, conseqüentemente, provocando a ativação da microglia, sendo visível que a utilização deste canabinóide foi eficaz na diminuição da progressão da doença, reduzindo a inibição motora, demonstrando agir como neuroprotector (Giacoppo *et al.*, 2014).

Segundo Price *et al.* (2009), foi efetuado um estudo em ratinhos, aos quais lhes foi administrado uma neurotoxina, nomeadamente MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), cuja sua função era destruir os neurónios dopaminérgicos do rato. O objetivo deste estudo era perceber os mecanismos moleculares pelos quais o agonista do recetor canabinóide não seletivo, WIN55,212-2, atua na proteção dos neurónios dopaminérgicos dos animais. Assim sendo, foram administradas 4 injeções, em intervalos de 2 horas, aos ratinhos com a neurotoxina e após 24 horas da última injeção foi administrado o canabinóide WIN55,212-2, 1 vez por dia, durante 5 dias. Este foi administrado em doses de 1mg/kg,ip e 4mg/kg,ip. No fim, pode-se concluir que quando administrado na dosagem de 4mg/kg, ip, os sintomas provocados pela neurotoxina foram revertidos, no entanto, quando administrado na dosagem mais baixa, não se verificou qualquer efeito de reversibilidade dos sintomas. Sendo, desta forma, possível verificar que existe uma dose considerada como dose neuroprotectora. Em suma, com

este estudo pode-se concluir que a administração diária do canabinóide WIN55,212-2, na dosagem de 4mg/kg, ip, promove um efeito neuroprotector possibilitando um aumento da dopamina e revertendo os efeitos induzidos pela neurotoxina (Price *et al.*, 2009).

No entanto, apesar de esta neurotoxina provocar alterações fisiopatológicas semelhantes às da doença de Parkinson, os défices motores induzidos são inconstantes, acabando por desaparecer após poucos dias da sua administração. Logo, não podemos fazer uma comparação viável no que diz respeito aos humanos (Giacoppo *et al.*, 2014; Price *et al.*, 2009).

Num outro estudo, foi utilizado o Rimonabant, antagonista dos recetores canabinóides SR141716A, para terapêutica dos sintomas associados à doença de Parkinson. Segundo González *et al* (2006)., foram utilizados ratinhos onde lhes foi administrado uma neurotoxina, cujo nome é 6-hidroxidopamina, sendo de seguida administrado o Rimonabant. A administração desta neurotoxina causa diminuição dos neurónios dopaminérgicos, provocando redução da coordenação motora (González *et al.*, 2006).

O grau de hipocinésia e de degeneração dopaminérgica nestes ratos é comparável à fase inicial ou intermédia desta doença nos humanos, sendo que a dose de neurotoxina administrada foi de 200µg por ratinho. Abaixo desta dose não se verificam alterações motoras significativas e acima pode levar à morte do animal (González *et al.*, 2006).

Nestes ratinhos foi observado um aumento de densidade nos recetores CB1 na substância nigra, sendo que, desta forma, a utilização de um antagonista destes recetores vai atenuar os sintomas induzidos pela neurotoxina, nomeadamente a hipocinésia. No fim deste estudo, pode-se concluir que o Rimonabant, em doses baixas, pode ter uma potencial atividade anti-hipocinésica, no entanto, não altera os défices dopaminérgicos induzidos nos ratos (González *et al.*, 2006).

Em suma, podemos verificar que os canabinóides vão atuar através de vários mecanismos, sendo que a sua ação antioxidante e a capacidade de ativar os recetores CB2 e bloquear os recetores CB1, vai levar a efeitos benéficos, tanto na redução dos sintomas induzidos pela doença de Parkinson, como também na diminuição da progressão desta. No entanto, são ainda necessários mais estudos para confirmar a ação destes compostos no organismo humano (Suero-García *et al.*, 2015).

5.3. Canabinóides e a Esclerose Múltipla

5.3.1. Caracterização da Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla é uma doença auto-imune, crónica e inflamatória. Esta vai afetar o Sistema Nervoso Central, tornando ineficaz a capacidade de comunicação entre as células nervosas do cérebro e da medula espinal (Maia, Viegas, & Amaral, 2008; Pinto, 2011; SPEM, 2015; Suero-García *et al.*, 2015).

Nesta doença o sistema imunitário perde a capacidade de diferenciação entre as células do próprio corpo e as células estranhas, acabando por eliminar células saudáveis, destruindo a barreira protetora que cobre os nervos, denominada por mielina. A destruição desta leva a lesões no cérebro, podendo provocar atrofia ou perda de massa cerebral. Os doentes que apresentam esta doença possuem uma perda de volume cerebral até 5 vezes mais rápida do que o normal. (Doss, Roy, Wang, Anderson, & Rangachari, 2015; Fundação Calouste Gulbenkian, 2015)

Segundo a Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla (SPEM), estima-se que existam cerca de 2,5 milhões de pessoas com Esclerose Múltipla em todo o Mundo. Através do estudo “EMCode: Esclerose Múltipla - Conhecer e Desmistificar”, realizado em 2011, esta doença, em Portugal, afetava cerca de 54 pessoas por cada 100 mil pessoas. Atualmente, a estimativa é que existam mais de 8000 portugueses a possuir esta patologia (DGS, 2011; Doss *et al.*, 2015; SPEM, 2011, 2015).

Geralmente os sintomas começam a surgir entre os 20 e 40 anos e as mulheres costumam ser mais afetadas por esta doença do que os homens, sendo que os homens são diagnosticados em idade mais avançada. No entanto, cerca de 5% das pessoas apresenta esta doença com menos de 10 anos ou mais de 50 anos (Fundação Calouste Gulbenkian, 2015; Maia *et al.*, 2008; Pinto, 2011).

Existem quatro subtipos de Esclerose Múltipla, nomeadamente, Esclerose Múltipla Recidivante Remitente (EMRR), Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP), Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP) e Esclerose Múltipla Primária Recidivante (EMPR) (Doss *et al.*, 2015).

O diagnóstico precoce desta doença é extremamente difícil, isto porque os sintomas provocados pela Esclerose Múltipla, quando esta ainda se encontra na fase inicial, surgem espaçados por intervalos de tempo grandes, sendo que o paciente pode ficar até meses sem qualquer sinal da doença. Desta forma é mais fácil de diagnosticar quando o paciente apresenta sintomas durante vários anos. O diagnóstico vai basear-se crucialmente nos sintomas que o doente apresenta e na sua história clínica, podendo ser

realizados exames complementares como, por exemplo, ressonância magnética nuclear (RMN), punção lombar e estudos potenciais evocados (Figueiredo, 2014; SPEM, 2010a).

Os sintomas relacionados com a Esclerose Múltipla variam consoante os danos e a quantidade de nervos que estão afetados, querendo isto dizer que dependem da localização da inflamação e da desmielinização no sistema nervoso central. Os mais comuns são fadiga, dor, parestesias, alterações visuais, como neurite ótica, alterações a nível da espasticidade, disartria, alterações de equilíbrio e coordenação motora, alterações urinárias, alterações cognitivas, alterações de humor e até mesmo depressão, problemas sexuais (Fundação Calouste Gulbenkian, 2015; Maia *et al.*, 2008; SPEM, 2010b; Suero-García *et al.*, 2015).

Tabela 6- Caracterização de alguns sintomas associados à EM (Maia *et al.*, 2008).

Síndromes	Tipos de dor	Caracterização
Síndrome de dor agudo	Neuralgia do trigémeo	A neuralgia do trigémeo afeta a primeira, segunda e terceira distribuição do primeiro nervo craniano. Frequentemente apontado como o primeiro sinal de EM. Este tipo de dor pode ser causado por uma placa desmielinizante na raiz do nervo. Pode durar de alguns segundos a um minuto.
	Sinal de Lhemitte	Usualmente causado por uma lesão na corda cervical. É descrito como uma sensação de um forte choque eléctrico, que se expande através do corpo.
Síndrome de dor não aguda causada pelo processo da EM	Neurite óptica	Inflamação do nervo ótico, sendo um sinal precoce de EM.
	Espasticidade	É uma desordem motora com os seguintes sintomas: reflexos exagerados nos tendões, rigidez, contrações e espasmos musculares violentos. A dor e os espasmos noturnos podem causar perturbações de sono e as contrações agudas provocam lesões permanentes.
	Espasmos e câibras	Os espasmos e as câibras são repentinos, imprevisíveis e poderosos o suficiente para lançar o paciente para uma cadeira de rodas. Estes resultam de lesões ocorridas no limbo posterior da cápsula interna.
	Síndrome complexo de dor regional	Relativamente raro em paciente com EM. A dor pode transmitir uma sensação lancinante, de queimadura ou de punhaladas. Este tipo de dor tende a ser mais severo durante a noite, o que provoca perturbações a nível do sono.

Com o passar dos anos, foram realizados vários estudos para que fosse possível perceber se a utilização dos canabinóides nesta doença seriam uma mais-valia para o doente ou não. Hoje em dia, sabe-se que existem medicamentos à base de compostos da Cannabis que reduzem os sintomas associados a esta doença. No entanto, para se perceber como é que estes medicamentos atuam na Esclerose Múltipla é essencial perceber o seu mecanismo de ação (Giacoppo *et al.*, 2014).

5.3.2. Mecanismo envolvido na Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla é uma doença desmielinizante atingindo maioritariamente a substância branca, acabando por danificar as bainhas de mielina que protegem os axónios dos neurónios cerebrais e medulares. Numa situação normal, as células nervosas comunicam entre si através de impulsos elétricos. Estes impulsos são conduzidos através de axónios. Estes encontram-se protegidos pelas bainhas de mielina (Doss *et al.*, 2015; Fernandes, 2009; Fundação Calouste Gulbenkian, 2015).

Desta forma na Esclerose Múltipla, o sistema imunitário acaba por eliminar células do próprio organismo, destruindo as bainhas de mielina que, por conseguinte, torna os axónios desprotegidos, levando a uma destruição destes, e a um comprometimento da transmissão dos impulsos nervosos, isto porque, os axónios ficam incapazes de conduzir os potenciais de ação entre os neurónios (Fernandes, 2009).

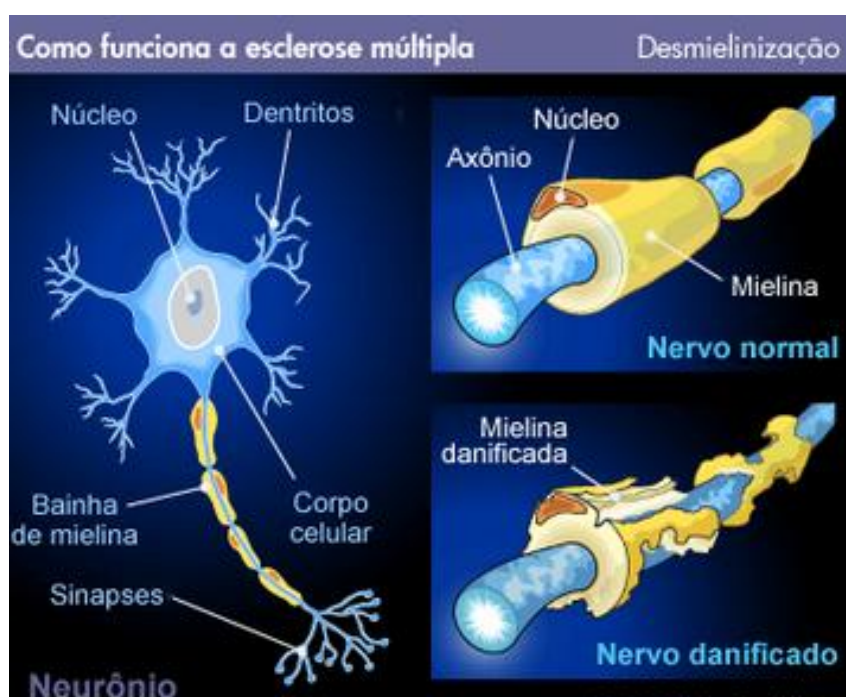


Figura 21- Resumo do mecanismo que envolve a EM (Andrade, 2015).

5.3.3. Canabinóides na Esclerose Múltipla e exemplo de alguns Ensaios Clínicos

Numerosos estudos têm sido efetuados para que fosse possível compreender melhor esta doença e arranjar novas terapêuticas que possibilitassem a sua cura. Muitos desses estudos foram realizados em animais, nomeadamente ratinhos, onde o principal modelo dos estudos foi a encefalomielite autoimune experimental, isto porque este modelo tinha a capacidade de imitar as principais características da Esclerose Múltipla em humanos. Ao longo dos anos muitos dos estudos realizados foram efetuados com o objetivo de avaliar a ação de canabinóides, não só na diminuição da espasticidade associada à Esclerose Múltipla, como também na modulação do processo neurodegenerativo (Giacoppo *et al.*, 2014).

Apesar da espasticidade ser potencialmente tratável, a eficácia desses medicamentos é limitada e o benefícios destes para os pacientes não é 100% eficaz, sendo que alguns doentes não respondem ao tratamento. Foi, desta forma, crucial investigar outra terapêutica que fosse capaz de diminuir este efeito (Pryce & Baker, 2007; Suero-García *et al.*, 2015).

Segundo Suero-García *et al.* (2015), verificou-se que a ação dos canabinóides e a sua ação nos recetores canabinóides CB1 e CB2, possibilitam uma regulação da transmissão sináptica. Desta forma, vários estudos demonstram que o Δ^9 -THC e o CBD permitem uma diminuição da espasticidade nos doentes que possuem Esclerose Múltipla, sendo que também levam a efeitos analgésicos favoráveis aos pacientes (Suero-García *et al.*, 2015).

Outros agonistas dos recetores canabinóides, como o Dexanabinol e o WIN55,212-2, foram testados em modelos de ratos com encefalomielite autoimune experimental, sendo possível verificar que através da atuação destes nos recetores canabinóides, foi possível promover a sobrevivência dos animais, reduzindo a desmielinização e inflamação associada à doença (Giacoppo *et al.*, 2014) No entanto, em ensaios clínicos onde se testou a utilização de antagonistas dos recetores CB1 e CB2, nomeadamente o SR141716A e SR14452, respetivamente, os estudos indicam que estes prejudicam os efeitos induzidos nos ratinhos, como o tremor e a espasticidade (Giacoppo *et al.*, 2014).

O primeiro grande estudo onde foram utilizados canabinóides na Esclerose Múltipla em humanos, tratou-se de um estudo duplamente cego, aleatório e controlado por placebo. Neste estudo foram utilizados 630 pacientes que sofriam de Esclerose Múltipla, tratadas com Dronabinol, Cannador® e placebo (Zajicek *et al.*, 2005).

Inicialmente o estudo iria decorrer ao longo de 15 semanas, no entanto, visto que após essas 15 semanas, não se verificou quaisquer provas dos efeitos dos canabinóides nos pacientes, estes receberam a oportunidade de recomeçar a medicação até 52 semanas. No final das 52 semanas, foi possível concluir que houve uma melhoria evidente nos pacientes em estudo (Zajicek *et al.*, 2005).

Segundo Mourinho (2013), entre 2008 e 2012, foram realizados 7 estudos clínicos aleatórios e duplamente cegos, cujo objetivo era o de avaliar os efeitos benéficos da Cannabis e dos canabinóides na terapêutica de doentes que possuíssem cancro ou doenças neurodegenerativas (Mourinho, 2013). No quadro seguinte, é apresentado um pequeno resumo dos estudos efetuados e dos resultados a que os cientistas chegaram:

Tabela 7 - Resumo dos estudos abordados no artigo mencionado (Mourinho, 2013).

DESENHO DOS ESTUDOS		Ensaio clínico randomizado duplamente cego	
AUTOR DO ESTUDO E DATA	PARTICIPANTES E AMOSTRA (n)	INTERVENÇÃO/ TERAPÊUTICAS	RESULTADOS/ CONCLUSÃO
Johnson, Jeremy R.; et al 2010	Indivíduos com estado avançado de cancro com dor moderada-severa em tratamento com opioides n=177	THC:CBD (n=60) vs extrato THC (n=58) vs Placebo (n=59)	Os resultados mostraram melhoria significativa no grupo submetido a THC:CBD quando comparado com o grupo placebo. O grupo do THC não obteve melhorias significativas
Collin, C.; et al. 2010	Indivíduos com esclerose múltipla com espasticidade que não é revertida com terapêutica habitual n=337	Sativex (n=167) vs Placebo (n=170)	Os resultados mostraram que Sativex quando tomado como terapia adjuvante da terapêutica anti-espástica pode produzir melhorias clinicamente relevantes na espasticidade.
Novotna, A.; et al 2011	Indivíduos com esclerose múltipla com espasticidade não totalmente aliviada com terapêutica anti-espástica habitual n=572	Fase A (n=572) – ensaio cego prévio para identificar aqueles a que respondem a Sativex. Os que demonstraram pelo menos 20% da redução na espasticidade foram selecionados para a fase B Fase B (n=241) – Sativex (n=124) vs Placebo (n=117)	Os resultados mostraram melhorias clinicamente relevantes no uso de Sativex como terapia adjuvante da terapia habitual na redução da espasticidade num espaço de tempo relativamente curto. Sendo bem tolerada pelos doentes.
Duran, Marta; et al 2010	Indivíduos com neoplasias sólidas com náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, sem resultado à profilaxia antiemética a mais de 24 horas. n=16	Sativex + terapia convencional (n=7) vs Placebo + terapia convencional (n=9)	Os resultados mostraram que existe benefícios no uso de Sativex como terapia adjuvante na redução dos efeitos da quimioterapia nas náuseas e vômitos. Foi bem tolerado.

Kavia, RBC; et al. 2010	Indivíduos com esclerose múltipla com sintomas de bexiga hiperativa aos quais as terapias convencionais não têm efeito. n=135	Sativex (n=67) vs Placebo (n=68)	Os resultados mostraram que não se verifica diferenças significativas na redução de episódios de incontinência por dia.
Corey-Bloom, Jody; et al 2012	Indivíduos com esclerose múltipla com espasticidade em tratamento com terapêuticas convencionais. n=30	Cigarros de cannabis vs Placebo*	Os resultados mostram que existem efeitos benéficos do uso da cannabis no tratamento da espasticidade e na dor associada a esclerose múltipla. Apesar de bem tolerada a cannabis apresentou efeitos cognitivos agudos.
Frank, B.; et al 2008	Indivíduos com dor neuropática crónica n=96	Durante 6 semanas: Grupo 1 (n=48) – dihydrocodeine Grupo 2 (n=48) – Nabilone Depois de 2 semanas de abstinência: Grupo 1 – Nabilone Grupo 2 – dihydrocodeine	Os resultados mostram que dihydrocodeine (opiode) foi estatisticamente melhor que a Nabilone, no tratamento da dor neuropática.

* No referido estudo não vem indicado o numero de participantes, amostra, em cada grupo de controlo.

Através do quadro anterior, podemos verificar que o Sativex®, foi o composto mais estudado, sendo visível que apresenta resultados positivos, seja para controlo da dor em casos de cancro, seja para controlo de náuseas e vômitos, quando provocados por quimioterapia e, ainda para controlo de sintomas associados a esclerose múltipla.

A Esclerose Múltipla trata-se da principal patologia, sendo utilizada em 4 estudos, onde o objetivo é verificar a eficácia do Sativex® no controlo da espasticidade e da bexiga hiperativa. Após análise dos resultados, foi possível verificar que, o Sativex®, no que diz respeito ao controle da bexiga hiperativa, não apresenta resultados positivos, no entanto, é bastante eficaz na redução sintomática da espasticidade.

Em suma, dos 7 ensaios clínicos efetuados, é de salientar que em 5, os resultados atingidos foram positivos, sendo possível concluir que os canabinóides possuem um papel importante na redução de alguns sintomas em doentes que possuem cancro e/ou Esclerose Múltipla, demonstrando eficácia e boa tolerância por parte dos doentes (Mourinho, 2013).

Segundo, Barnes (2006), existem ensaios clínicos que utilizaram o Sativex®, não só para verificar a sua eficácia no tratamento de sintomas associados à Esclerose Múltipla, nomeadamente a espasticidade, como também, foi avaliada a sua ação benéfica no caso de dor neuropática proveniente da Esclerose Múltipla. Nestes estudos os resultados adquiridos foram positivos, verificando-se que o Sativex® é eficaz em ambas as situações, sendo bem tolerado pelos doentes (Barnes, 2006).

Em 2011, foi realizado outro estudo onde é feita uma avaliação acerca da eficácia do Sativex®, também na terapêutica da espasticidade em doentes que possuem Esclerose Múltipla. O objetivo era demonstrar que o Sativex® possuía eficácia no tratamento da espasticidade em pacientes que não responderam a outras terapêuticas de anti-espasticidade. Este estudo foi realizado em 51 sítios Europeus, nomeadamente, 18 centros no Reino Unido, 2 em Espanha, 10 na Polónia, 8 na República Checa e 5 em Itália, sendo efetuado em duas fases. A duração deste foi de 19 semanas, cuja primeira semana foi de triagem, seguindo-se 16 semanas de tratamento e mais 2 semanas de seguimento, após o tratamento (Novotna *et al.*, 2011).

A primeira fase deste estudo, denominada de fase A, trata-se do período de tratamento preliminar, contendo uma duração de 4 semanas para identificação de indivíduos que apresentassem resposta ao Sativex®. Nesta fase, o estudo foi duplamente cego e os pacientes que não atingissem pelo menos uma melhoria de 20% foram excluídos do ensaio. A segunda fase, ou fase B, foi um estudo aleatório, duplamente cego e com grupos paralelos controlados por placebo, sendo que a sua duração foi de 12 semanas, com visitas com intervalos de 4 semanas. Todos os indivíduos que fizeram parte do estudo foram submetidos a 2 semanas de acompanhamento final (Novotna *et al.*, 2011).

As avaliações, para verificar se a utilização do Sativex® estava a ser eficaz ou não, foram efetuadas no final da fase A, ou seja, no final da 4ª semana, na 8ª, 12ª e 16ª semanas (final da fase B) e, ainda, no final do estudo. Na fase A, verificou-se que 47% dos pacientes atingiram uma melhoria significativa na espasticidade relacionada com a Esclerose Múltipla, após 4 semanas de tratamento com Sativex®. Relativamente à fase B, concluiu-se que mais de 30% dos pacientes provenientes da fase A apresentaram melhorias após as 16 semanas de tratamento (Novotna *et al.*, 2011).

Desta forma, é possível perceber que o Sativex® foi uma descoberta crucial na Esclerose Múltipla, sendo visíveis as vantagens deste canabinóide na redução na espasticidade associada a esta doença e, ainda, devido ao facto de possibilitar uma redução dos efeitos psicotrópicos tão frequentes na utilização da Cannabis (Suero-García *et al.*, 2015).

Recentemente realizou-se um estudo, cujo objetivo era o de avaliar a atuação da Nabilone como adjuvante para a Gabapentina na dor neuropática induzida por Esclerose Múltipla. Trata-se de um estudo duplamente cego, aleatório, controlado por placebo, onde foram utilizados 15 doentes reincidentes/remitentes com dor neuropática devido a

Esclerose Múltipla. Este ocorreu em 2 fases, sendo ela a fase de titulação e a fase de manutenção (Turcotte *et al.*, 2015).

Nos doentes em questão, apesar de consumirem Gabapentina, o alívio da dor era inadequada. Desta forma, nas primeiras 4 semanas foi titulado 0.5mg/semana de Nabilone, seguindo-se de 5 semanas de manutenção através de ingestão oral de 1 mg de Nabilone, 2 vezes por dia. No final verificou-se que a utilização de Nabilone como adjuvante à Gabapentina tem efeitos benéficos no controle da dor neuropática induzida pela Esclerose Múltipla, sendo uma terapêutica bem tolerada por parte dos pacientes (Turcotte *et al.*, 2015).

Em suma, após longos anos de investigação pode-se concluir que os agonistas dos recetores canabinóides podem levar a efeitos benéficos em doentes que possuem Esclerose Múltipla, enquanto que antagonistas destes recetores vão piorar os sintomas induzidos por esta doença (Giacoppo *et al.*, 2014).

5.4. Canabinóides e a Doença de Huntington

5.4.1. Caracterização da Doença de Huntington

A doença de Huntington trata-se de uma doença neurodegenerativa e hereditária, sendo definida como uma doença autossómica dominante, sem cura. Esta patologia tem origem numa mutação genética, caracterizada por repetições do triplete CAG no gene da huntingtina (HTT), localizado no braço curto do cromossoma 4 que codifica a proteína huntingtina (htt) (Gonçalves, 2013; Suero-García *et al.*, 2015). A mutação característica desta doença e que leva ao seu aparecimento, vai consequentemente provocar lesão cerebral, através da degeneração das células nervosas presentes em determinadas partes do cérebro responsáveis pelo movimento, equilíbrio e cognição, acabando por induzir alterações motoras, cognitivas e psiquiátricas (Gonçalves, 2013; Januário, 2011).

Desta forma, qualquer indivíduo que possua o gene mutado vai acabar por transmiti-lo à descendência, sendo que os filhos apresentam 50% de probabilidade de herdar o gene mutado, não existindo distinção entre homens e mulheres (Gonçalves, 2013).

Em situações normais, as repetições de CAG variam de 10 a 29 cópias. Num indivíduo que possua doença de Huntington essas repetições podem variar de 36 a 121 cópias (Martelli, 2014).

Tabela 8- Classificação do risco de transmissão da doença de Huntington com base no número de repetições CAG (Gil-Mohapel & Rego, 2011).

Números de repetições CAG	Risco de transmissão para a descendência	Manifestação da doença
<28	Não há transmissão	Não há manifestação da doença
28-35	Intermediário (no caso de ocorrência de mutações que levam a um excesso do número de CAGs na descendência)	Não há manifestação da doença
35-40	Penetrância incompleta	Possibilidade de vir a manifestar a doença ou início mais tardio
40-50	Penetrância completa	A doença é manifestada na idade adulta
>50	Penetrância completa	A doença é manifestada precocemente (durante o período juvenil)

Como podemos verificar pela tabela anterior, com menos de 35 repetições do triplete CAG, os pacientes não apresentam sintomas da doença. Quando o número de cópias varia entre 35 e 39 cópias, a manifestação da doença é feita de forma incompleta, querendo isto dizer que certos pacientes podem mesmo ser assintomáticos. Acima de 40 cópias a doença vai-se manifestar com 100% de certeza, acabando por, mais cedo ou mais tarde, aparecer sintomas associados à doença de Huntington. Desta forma, é possível concluir que quanto maior for o número de repetições do triplete CAG, mais cedo a doença irá aparecer (Gil-Mohapel & Rego, 2011).

Esta doença tem início entre os 35 e os 50 anos, sendo que após os primeiros sintomas a esperança média de vida do paciente é de 15-20 anos seguintes (Gil-Mohapel & Rego, 2011). A incidência da doença em Portugal é de 5-12 doentes por 100 mil habitantes (Associação Portuguesa de Doentes de Huntington, 2015).

A doença de Huntington induz maioritariamente 3 tipos de distúrbios, sendo eles, distúrbios de movimento, provocando movimentos involuntários arritmáticos e aleatórios, sendo caracterizados por movimentos coreicos, definidos como fase hiperkinética da doença, distonia, dificuldade a nível de deglutição e fala, levando muitas vezes fala desorganizada, hesitante e incompreensível, anormalidades posturais e de equilíbrio e, ainda, movimentos oculares lentos; distúrbios cognitivos, nomeadamente dificuldade de aprendizagem e organização de tarefas, impulsividade,

lentidão de pensamento, falta de consciência relativamente aos atos efetuados pelo próprio e défices de memória; distúrbios psiquiátricos, onde os sintomas mais frequentes são irritabilidade, ansiedade, insónias, apatia, fadiga e falta de energia, comportamento obsessivo-compulsivo e pensamentos suicidas (Gonçalves, 2013).

Tabela 9- Prevalência de sintomas neuropsiquiátricos na doença de Huntington (Gonçalves, 2013)

Sintomas	Prevalência
Irritabilidade	38-73%
Apatia	34-76%
Ansiedade	34-61%
Humor depressivo	33-69%
Obsessivo-Compulsivo	10-52%
Psicótico	3-11%

Esta doença pode ser diagnosticada através de exame clínico e exame genético. No exame clínico são analisados os sintomas dos doentes, para ter a certeza de que se tratam de sintomas induzidos pela doença de Huntington, e é, ainda analisada a história familiar, para saber se existem casos desta doença na família. O exame genético trata-se de um exame definitivo, sendo que é avaliada a presença da mutação que leva à origem da doença de Huntington (Martelli, 2014).

Os canabinóides possuem um perfil antioxidante, sendo que a sua utilização pode ser bastante útil na doença de Huntington. No sentido de verificar os efeitos benéficos potenciais dos canabinóides têm sido realizados diversos estudos (Suero-García *et al.*, 2015).

5.4.2. Mecanismo envolvido na Doença de Huntington

Como já foi mencionado anteriormente, a doença de Huntington é originada através de uma mutação que ocorre no gene que codifica a proteína Huntingtina. Esta proteína tem ações biológicas em várias áreas do cérebro, querendo isto dizer que se há alterações no seu funcionamento a sua ação vai ser afetada, provocando danos, não só no estriado, como também no córtex, nomeadamente a perda irreversível dos neurónios presentes nestes locais e, ainda noutras regiões cerebrais, levando, consequentemente a lesão cerebral. Desta forma, excitotoxicidade, toxicidade dopaminérgica, desregulação metabólica, disfunção mitocondrial, stresse oxidativo, apoptose e autofagia podem estar implicados no aparecimento e evolução da doença de Huntington. No entanto, alguns

destes mecanismos unicamente se verificam em fases tardias da doença (Gil-Mohapel & Rego, 2011; Gonçalves, 2013; Martelli, 2014).

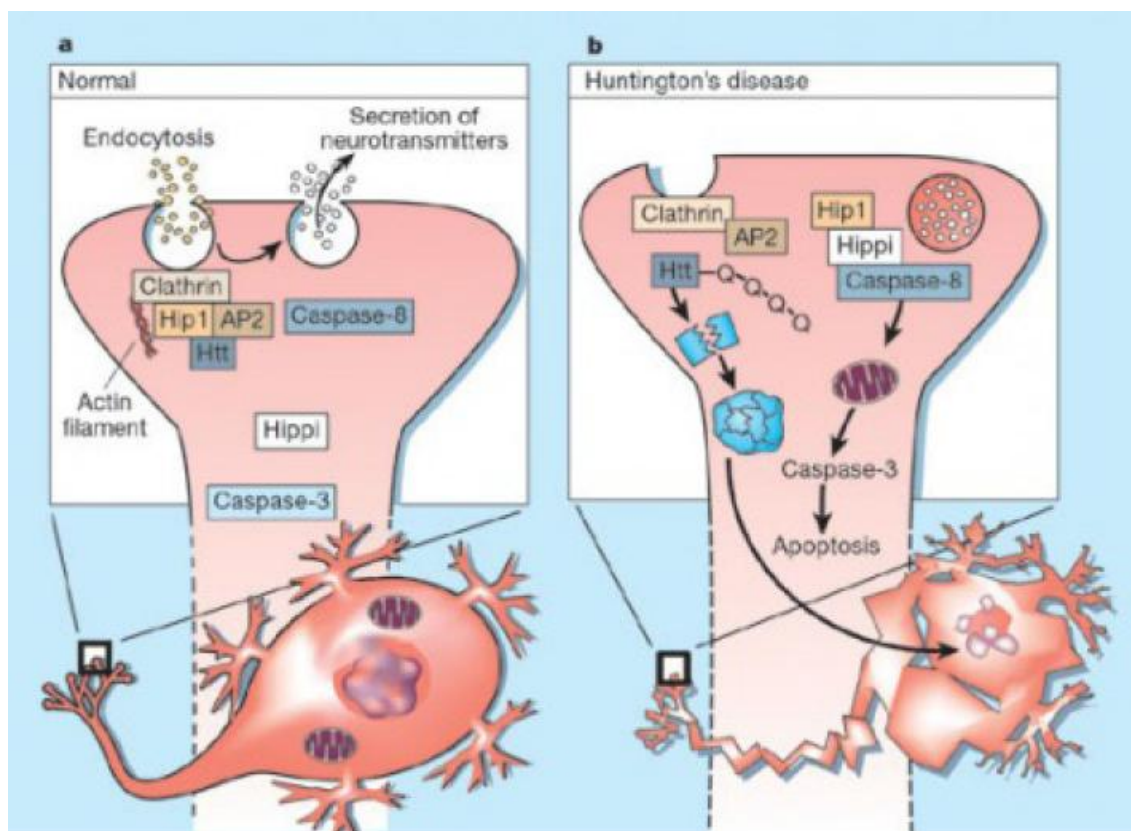


Figura 22- Processo de apoptose em um neurônio com Huntington (Suero-García *et al.*, 2015).

5.4.3. Canabinóides na Doença de Huntington e exemplo de alguns Ensaios Clínicos

A terapêutica atual para a doença de Huntington permite unicamente um atraso na evolução dos sintomas induzidos pela doença, sendo que não possibilitam uma grande melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Desta forma, ao longo dos anos, têm sido realizados inúmeros estudos com o intuito de avaliar a ação dos canabinóides na doença de Huntington. Como foi mencionado anteriormente, os canabinóides apresentam inúmeras funções que podem vir a beneficiar as pessoas que possuem esta doença, nomeadamente funções de neuroproteção, antioxidantes e anti-inflamatórias. Desta forma, o objetivo é verificar se vão atuar de forma a diminuir os sintomas induzidos pela doença em questão (Giacoppo *et al.*, 2014).

Na doença de Huntington, os recetores CB1 situados no estriado vão sofrendo danos, sendo suscetíveis a mudanças funcionais precoces, levando, conseqüentemente, a uma degeneração mais fácil dos neurónios presentes no estriado e possibilitando a lesão

cerebral induzida por esta doença. Assim sendo, a administração de agonistas de recetores CB1, irá permitir uma estimulação inicial destes recetores, impedindo a excitotoxicidade que leva à morte neuronal do estriado, atuando como neuroprotectores. No entanto, numa fase mais avançada da doença este método pode não funcionar, tendo sido demonstrado recentemente que a atividade neuroprotectora dos recetores CB1 é obtida muitas vezes pela presença destes nos neurónios glutamatérgicos do córtex que se projetam para o corpo estriado. Estes recetores são preservados ao longo da progressão da doença de Huntington, sendo uma mais-valia na prevenção desta (Fernández-Ruiz, Romero, & Ramos, 2015; Oliveira, 2009).

Relativamente aos agonistas dos recetores CB2, foi possível verificar que estes também podem ser uma mais-valia nesta doença, atuando principalmente através da sua ação anti-inflamatória. Tal facto foi demonstrado através de estudos efetuados em ratos de modelos R6/2 e, ainda, em ratos onde o dano neuronal no estriado foi provocado pela adição de malonato, que provoca sintomas semelhantes às que a doença causa nos humanos. Estes estudos demonstraram que nestes ratinhos ocorreu uma sobre-expressão dos recetores CB2 no parênquima do estriado, possibilitando uma redução das atividades negativas exercidas sobre os neurónios do estriado. No entanto, nas células gliais de tecidos humanos esta supra-regulação não parece ocorrer. Contudo, a administração de agonistas dos recetores CB2 vai provocar uma estimulação destes, podendo potenciar a redução da lesão cerebral induzida pela doença de Huntington (Fernández-Ruiz, Romero, *et al.*, 2015).

Tabela 10- Alguns estudos pré-clínicos de canabinóides neuroprotectores na doença de Huntington. Adaptado de (Kluger *et al.*, 2015).

Doença de Huntington	
Modelo	Resultados
Células de feocromocitoma que expressam huntingtina mutante	HU-210 (agonista dos recetores CB1 e CB2) demonstrou pequenos efeitos, contudo estes foram significativos sobre a sobrevivência das células, incluindo monofosfato cíclico de adenosina e mecanismos quinase regulada por sinal extracelular, no entanto, por outro lado, teve efeitos tóxicos a jusante, incluindo um aumento da agregação huntingtina.
Ratos malonato	UCM707 (inibidor de transporte AEA) não forneceu neuroproteção em animais malonato.
Ratos malonato	Δ^9 -THC e SR141716A (antagonista do receptor CB1 seletiva) exacerbaram a neurotoxicidade.

Ratos malonato	O composto Δ^9 -THC/CBD atuou como neuroprotector. O SR141716 (antagonista seletivo do recetor CB1) e AM630 (antagonista selectivo do receptor CB2) atenuaram os efeitos neuroprotectores.
Ratos ácido quinolínico	O WIN55,212-2 (agonista dos recetores CB1 e CB2) exerceu efeitos neuroprotectores e reduziu o glutamato extracelular. O AM-251 (antagonista do recetor CB1) reverteu os efeitos do WIN55,212-2.
Ratos 3NP	Toxicidade 3NP foi associada a uma redução do recetor CB1 e o THC foi neuroprotector.
Ratos 3NP	O CBD, mas não o ACEA (agonista do recetor CB1) ou HU-308 (agonista seletivo do recetor CB2), foi neuroprotector. O Rimonabant (SR141716A; antagonista seletivo do recetor CB1), capsazepina (antagonista TRPV1) e MSX-3 (antagonista de adenosina A2A) não reverteram os efeitos do CBD.
Ratos malonato incluindo “Knockout” recetor CB2	O HU-308 (agonista seletivo do recetor CB2) foi neuroprotector e reduziu os marcadores pró-inflamatórios (factor de necrose tumoral alfa). Os efeitos foram revertidos por SR144528 (antagonista seletivo do recetor CB2). CBD e ACEA (agonistas dos recetores CB2 e CB1, respetivamente) não foram neuroprotectores.
Ratos que expressam huntingtina mutante humano ou exposição ao ácido quinolínico, incluindo ratos com “knockout” do recetor CB2	Os “knockouts” de CB2 tiveram um aumento de ativação microglial e tempo de vida reduzido com huntingtina mutante e administração de ácido quinolínico. O HU-308 (agonista seletivo do recetor CB2) reduziu a neurotoxicidade de ácido quinolínico incluindo uma redução da ativação microglial.

A maioria dos estudos realizados têm sido efetuados, *in vivo*, em modelos pré-clínicos de doença de Huntington, sendo que o modelo mais utilizado para testar os canabinóides na doença de Huntington é estudos com ratos de modelo R6/2. Estes ratinhos vão expor um exão do gene da Huntingtina humano com cerca de 150 repetições de CAG, apresentando sintomas muito semelhantes aos que a doença provoca em humanos (Fernández-Ruiz, Romero, *et al.*, 2015).

Segundo Oliveira (2009), os estudos têm demonstrado que certos agonistas dos recetores canabinóides podem vir a contribuir a nível terapêutico na doença de Huntington, isto porque estes compostos vão, não só, provocar efeitos anti-hipercinéticos, característicos nesta, como também vão atuar como neuroprotectores (Oliveira, 2009).

Segundo Chiarlone *et al.* (2014), o estudo executado com ratos de modelo R6/2 demonstrou que os recetores CB1 que se encontram localizados nos terminais glutaminérgicos são cruciais, não só na atividade neuroprotectora do canabinóide Δ^9 -THC, como também, na atividade dos canabinóides em geral (Chiarlone *et al.*, 2014).

O Δ^9 -THC vai atuar através da ativação dos recetores canabinóides, preservando, consequentemente, os neurónios do estriado. Desta forma, é possível verificar que alguns agonistas dos recetores canabinóides permitem uma ação benéfica em pacientes com a doença de Huntington (Valdeolivas, Satta, Pertwee, Fernández-Ruiz, & Sagredo, 2012).

Os canabinóides Δ^9 -THC e CBD foram testados em ratinhos, aos quais foram administradas substâncias tóxicas que provocaram lesões no cérebro do animal semelhantes às que a doença de Huntington provoca nos humanos. Inicialmente começou-se por estudar a utilização destes canabinóides em separado, sendo possível verificar que, tanto o Δ^9 -THC como o CBD, eram capazes de exercer uma ação protetora no cérebro dos ratinhos (HDBuzz, 2011).

Em 2011, os mesmos canabinóides foram testados em conjunto, sob a forma de medicamento à base de compostos de Cannabis, de nome Sativex®. Este composto foi testado por apresentar um perfil adequado para a doença de Huntington, isto porque, o que se previa era que fosse ser possível obter, não só, a ação neuroprotectora do Δ^9 -THC, como também a ação anti-oxidante do CBD (Valdeolivas *et al.*, 2012). No fim do estudo, foi possível verificar que a utilização deste composto levou a efeitos benéficos nos animais em estudos, atuando de maneira a provocar uma diminuição dos sintomas induzidos pela substância administrada nos animais. No entanto, apesar de este estudo apresentar resultados positivos referentes à utilização conjunta de Δ^9 -THC e CBD, este não é viável, no que diz respeito à utilização destes compostos em humanos, isto porque unicamente foi utilizada uma substância que provocasse os mesmos sintomas que a doença de Huntington, querendo isto dizer que os ratinhos não possuíam a mutação característica da doença, sendo que os resultados a que o estudo chega podem ser contraditórios no Homem (HDBuzz, 2011).

Em 2012, foi realizado um novo estudo, onde se testou novamente a ação do Sativex® nesta doença. Este estudo foi realizado em ratos, sendo-lhes administrado uma toxina mitocondrial de ácido 3-nitropropiónico (3NP) que provoca sintomas no rato semelhantes aos da doença de Huntington. No fim pode-se concluir que o Sativex®, tal como no estudo anterior, demonstrou efeitos positivos, preservando os neurónios do

estriado. Desta forma, foi possível concluir que este composto atua como agente neuroprotector sendo capaz de retardar a progressão da doença em modelos pró-inflamatórios da doença de Huntington. A mais-valia deste canabinóide sintético é que vai atuar em ambos os recetores, permitindo uma ação independente destes (Valdeolivas *et al.*, 2012).

O estudo mais recente efetuado com o Sativex® foi realizado em Espanha. Este foi o primeiro estudo a ser executado em pacientes com doença de Huntington, e teve como objetivo determinar o verdadeiro potencial deste composto como terapia eficaz nesta doença. No final do estudo verificou-se que o Sativex® demonstrou ser seguro e bem tolerado pelos pacientes, no entanto, não comprovou eficácia na diminuição da progressão da doença (Fernández-Ruiz, Moro, & Martínez-Orgado, 2015; Fernández-Ruiz, Romero, *et al.*, 2015).

Segundo o artigo “*Chronic cannabinoid receptor stimulation selectively prevents motor impairments in a mouse model of Huntington's disease*”, foi, ainda, efetuado mais um estudo, onde foi testada a utilização do canabinóide sintético WIN55-21, cujo intuito foi o de avaliar se este composto permitia melhorar os sintomas induzidos pela doença de Huntington. Este foi realizado em ratos de modelo R6/2, onde nuns o canabinóide sintético foi administrado de forma aguda e noutros de forma crónica. Após realização do estudo foi possível concluir que enquanto o tratamento agudo não demonstrou alterações na atividade dos ratos, o tratamento crónico mostrou ser eficaz na prevenção do aparecimento de défices motores, prevenindo, desta forma, a perda neuronal do estriado. Em suma, pode-se concluir que a administração crónica deste composto sintético tem potencial para impedir a progressão desta doença, sendo possível concluir que a administração prolongada de agonistas dos recetores canabinóides poderá vir a constituir uma opção terapêutica na doença de Huntington, possibilitando uma redução dos sintomas induzidos por esta, através de mecanismos neuroprotectores (Pietropaolo *et al.*, 2015) .

Conclusão

Tendo em conta a fundamentação teórica exposta nos capítulos abordados ao longo desta Monografia, foi possível concluir que a Cannabis é classificada como a substância ilícita mais consumida em todo o Mundo, sendo que a sua potência tem vindo a aumentar com o passar do tempo. Esta planta possui na sua constituição vários compostos, denominados de canabinóides, que tanto podem induzir efeitos benéficos como prejudiciais no organismo humano.

Ao longo da realização desta Monografia, foi possível concluir que existem três tipos de canabinóides, nomeadamente, canabinóides endógenos, canabinóides sintéticos e fitocannabinóides. Sendo que, os canabinóides sintéticos constituíram o tema fulcral.

Estes surgiram como miméticos sintéticos do Δ^9 -THC, podendo levar a efeitos mais potentes que a Cannabis. No entanto, apresentam propriedades farmacológicas que podem vir a ser úteis, não só nas Doenças Neurodegenerativas, como também noutras patologias. Assim, devido ao seu potencial farmacológico, inúmeros ensaios clínicos têm sido realizados ao longo dos anos.

Como podemos verificar os canabinóides têm suscitado um interesse crescente como possíveis agentes terapêuticos nas Doenças Neurodegenerativas, isto porque podem atuar segundo vários mecanismos, desempenhando inúmeras ações, como, por exemplo, ação neuroprotectora, antioxidante e anti-inflamatória.

Nesta Monografia foram abordadas 4 tipos de Doenças Neurodegenerativas, nomeadamente, a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, Esclerose Múltipla e doença de Huntington, sendo que, para cada uma delas foram citados vários estudos, onde o objetivo era perceber as ações induzidas pelos canabinóides nestas doenças.

Na doença de Alzheimer, foi possível concluir que a grande maioria dos estudos efetuados demonstraram que a utilização de agonistas naturais ou sintéticos dos recetores canabinóides, em doses não psicoativas, permitem uma redução dos efeitos adversos induzidos pelo Alzheimer.

Relativamente à doença de Parkinson, verificou-se que os agonistas dos recetores CB1 são menos eficazes nesta doença, sendo os antagonistas destes recetores que demonstram resultados positivos na diminuição dos efeitos provocados pelo Parkinson. Através da bibliografia utilizada, foi possível analisar que é a ação antioxidante de certos canabinóides e a capacidade de ativar os recetores CB2 e bloquear os

recetores CB1 que vai contribuir, não só para diminuição da progressão da doença, como também para diminuição dos sintomas induzidos por esta.

Na Esclerose Múltipla, concluiu-se que são os agonistas dos recetores canabinóides que possibilitam uma melhoria dos sintomas que esta doença provoca, principalmente no que toca à espasticidade.

E, por último, na doença de Huntington, foi possível verificar que a utilização de agonistas dos recetores canabinóides poderá vir a ser uma boa opção terapêutica nesta doença, atuando como neuroprotectores. No entanto, os agonistas dos recetores CB2 podem também ser uma mais-valia para a terapêutica desta, atuando através de mecanismos anti-inflamatórios.

Em suma, podemos concluir que, até à data, os estudos efetuados têm demonstrado efeitos benéficos nas Doenças Neurodegenerativas, no entanto, esses estudos são maioritariamente realizados em animais, existindo poucos ensaios efetuados em humanos. Desta forma, apesar dos resultados existentes são, ainda, necessários mais estudos. Estudos esses que demonstrem que os canabinóides sintéticos são seguros e bem tolerados pelos pacientes, aumentando a qualidade de vida destes, demonstrando a verdadeira eficácia destes compostos no Homem. Sendo que, o verdadeiro desafio é o de equilibrar os efeitos psicoativos destes compostos com os seus efeitos farmacológicos.

Bibliografia

- Alves, A., Spaniol, B., & Linden, R. (2012). Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. *Instituto de Ciências Da Saúde, Universidade Feevale, 1*, 142–148. <http://doi.org/10.1590/S0101-60832012000400005>
- Alzheimer's, A. (2015). Alzheimer's disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia, 11*(3), 332–384.
- Andrade, N. (2015). Esclerose Múltipla [em linha]. Acedido a outubro 9, 2015, em <http://nunoandrade.biz/bemestar/doencas/esclerose-multipla/>
- APDES. (2012). Recomendações sobre Novas Substâncias Psicoactivas. *Agência Piaget para o Desenvolvimento*, 1–20.
- Aso, E., & Ferrer, I. (2014). Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Frontiers in Pharmacology*, maio 5, 1–11. <http://doi.org/10.3389/fphar.2014.00037>
- Associação Alzheimer Portugal. (2013). Investigação em Doenças Neurodegenerativas: divulgação e implementação da agenda estratégica da JPND [em linha]. *Associação Alzheimer Portugal Web site*. Acedido a outubro 5, 2015, em http://alzheimerportugal.org/pt/news_text-77-14-72-investigacao-em-doencas-neurodegenerativas-divulgacao-e-implementacao-da-agenda-estrategica-da-jpnd
- Associação Alzheimer Portugal. (2015a). A Doença de Alzheimer [em linha]. *Associação Alzheimer Portugal Web site*. Acedido a outubro 12, 2015, em <http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-30-14-a-doenca-de-alzheimer>
- Associação Alzheimer Portugal. (2015b). Tratamento- Terapêutica Farmacológica [em linha]. *Associação Alzheimer Portugal Web site*. Acedido a outubro 14, 2015, em <http://alzheimerportugal.org/pt/tratamento>
- Associação Portuguesa de Doentes de Huntington. (2015). Hereditariedade [em linha]. *Associação Portuguesa de Doentes de Huntington Web site*. Acedido a outubro 15, 2015, em <http://www.huntington-portugal.com/hereditariedade>
- Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson. (2012). Doença de Parkinson

[em linha]. Associação Portuguesa de Doentes de Huntington Web site. Acedido a outubro 7, 2015, em <http://www.parkinson.pt/?lop=conteudo&op=7a614fd06c325499f1680b9896beedeb&id=c3992e9a68c5ae12bd18488bc579b30d>

- Atwood, B. K., Huffman, J., Straiker, A., & MacKie, K. (2010). JWH018, a common constituent of “Spice” herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB1 receptor agonist. *British Journal of Pharmacology*, 160(3), 585-593. <http://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00582.x>
- Barbosa, E. R., & Sallem, F. A. S. (2005). Doença de Parkinson - Diagnóstico. *Revista Neurociencias*, 13(3), 158–165.
- Barnes, M. P. (2006). Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 7(5), 607–615. <http://doi.org/10.1517/14656566.7.5.607>
- Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H. C., Chagas, M. H. N., Oliveira, D. C. G., Martinis, B. S., Kapczinski, F., Quevendo, J., Roesler, R., Schröder, N., Nardi, A. E., Martin-Santos, R., Hallak, J. E. C., Zuardi, A. W., & Crippa, J. A. S. (2011). Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(6), 1219–1226. <http://doi.org/10.1038/npp.2011.6>
- Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2008). The Role of the Endocannabinoid System in Alzheimer’s Disease: Facts and Hypotheses. *Current Pharmaceutical Design*, 14(23), 2299–3305. <http://doi.org/10.2174/138161208785740027>
- Bonfá, L., Vinagre, R. C. D. O., & Figueiredo, N. V. de. (2008). Cannabinoids in Chronic Pain and Palliative Care. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 58(3), 267–279. <http://doi.org/S0034-70942008000300010>
- Brents, L. K., & Prather, P. L. (2014). The K2/Spice Phenomenon: emergence, identification, legislation and metabolic characterization of synthetic cannabinoids in herbal incense products. *Changes*, 29(6), 997–1003. <http://doi.org/10.3109/03602532.2013.839700>
- Campbell, V. A., & Gowran, A. (2007). Alzheimer’s disease; taking the edge off

with cannabinoids?. *British Journal of Pharmacology*, 152(5), 655–662.
<http://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707446>

- Campillo, N. E., & Páez, J. A. (2009). Cannabinoid System in Neurodegeneration: New Perspectives in Alzheimer's Disease. *Mini-Reviews in Medicina Chemistry*, 9, 539–559.

- Cardeal, I. C. M. de A. (2013). Uso terapêutico de chaperones em doenças conformacionais. 1-61

- Casadiego-Mesa, A. F., & Lastra-Bello, S. M. (2015). Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Rev. Fac. Med.*, 63(3), 501–510. <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n3.47460>

- Chakravarthy, V. S., Joseph, D., & Bapi, R. S. (2010). What do the basal ganglia do? A modeling perspective. *Biological Cybernetics*, 103(3), 237–253. <http://doi.org/10.1007/s00422-010-0401-y>

- Chakravarti, B., Ravi, J., & Ganju, R. K. (2014). Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *Oncotarget*, 5(15), 1-21. Acedido em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115386>

- Chiarlone, A., Bellocchio, L., Blazquez, C., Resel, E., Soria-Gomez, E., Cannich, A., ... Guzman, M. (2014). A restricted population of CB1 cannabinoid receptors with neuroprotective activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(22), 8257–8262. <http://doi.org/10.1073/pnas.1400988111>

- Chiti, F., & Dobson, C. (2006). Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annu. Rev. Biochem*, 75, 333-336

- Christofolletti, G., Formiga, C., Borges, G., Stella, F., & Damasceno, B. P. (2009). Aspectos físicos e mentais na qualidade de vida de pacientes com doença de Parkinson idiopática. *Fisioterapia e Pesquisas*, 16(1), 65–69.

- CIM. (2015). Potencial Terapêuticos dos Canabinóides [em linha]. *Boletim CIM* Web site. Acedido a outubro 2, 2015, em <http://rof.ordemfarmaceuticos.pt/rof116/files/assets/basic-html/page87.html>

- Clarke, J. H. (2008). Estudo sobre a participação dos receptores canabinóides hipocampais na retenção da memória de reconhecimento. 1-69

- Cristóvão, J. M. L. da S. (2012). A agregação proteica em processos neurodegenerativos: Mecanismos de agregação da SOD1 no contexto da Esclerose Lateral Amiotrófica. 1-90
- Devane, W. A., Dysarz III, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S., & Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, 34(5), 605–613. Acedido em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2848184>
- DGS. (2011). EMCode: Esclerose Múltipla – Conhecer e Desmistificar [em linha]. *Direção-Geral da Saúde* Web site. Acedido a outubro 9, 2015, em <http://www.dgs.pt/?cr=20273>
- Doss, P. M. I. A., Roy, A.-P., Wang, A., Anderson, A. C., & Rangachari, M. (2015). The non-obese diabetic mouse strain as a model to study CD8+ T cell function in relapsing and progressive multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 6(October), 1–8. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00541>
- Duran, M., Laporte, J.-R., & Capellà, D. (2004). Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide. *Medicina Clínica*, 122(10), 390–398. <http://doi.org/10.1157/13059327>
- Esposito, G., Scuderi, C., Savani, C., Steardo, L., Filippis, D. De, Cottone, P., ... Steardo, L. (2007). Cannabidiol in vivo blunts β -amyloid induced neuroinflammation by suppressing IL-1b and iNOS expression. *British Journal of Pharmacology*, 151(8), 1272–1279. <http://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707337>
- Eubanks, L. M., Rogers, C. J., IV, A. E. B., Koob, G. F., Olson, A. J., Dickerson, T. J., & Janda, K. D. (2006). A Molecular Link Between the Active Component of Marijuana and Alzheimer’s Disease Pathology. *Mol. Pharm*, 3(6), 773–777. <http://doi.org/10.1021/mp060066m.A>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2009). Understanding the “Spice” Phenomenon. *Thematic Papers*, 1-34. <http://doi.org/10.2810/27063>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2015a). Synthetic cannabinoids in Europe. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addictio*, 1-7

<http://doi.org/10.2810/32306>

- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2015b). Cannabis drug profile [em linha]. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* Web site. Acedido a agosto 28, 2015, em <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2015c). Synthetic cannabinoids and “spice” drug profile [em linha]. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* Web site. Acedido a setembro 12, 2015, em <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>
- Fagan, S. G., & Campbell, V. a. (2013). The influence of cannabinoids on generic traits of neurodegeneration. *British Journal of Pharmacology*, *171*(6), 1347–1360. <http://doi.org/10.1111/bph.12492>
- FCTnewsletter. (2013). Investigação em Doenças Neurodegenerativas em Destaque [em linha]. *FCTnewsletter* Web site. Acedido a outubro 5, 2015, em <http://newsletter.fct.pt/investigacao-em-doencas-neurodegenerativas-em-destaque/>
- Fernandes, R. D. (2009). Vivências de pessoas com Esclerose Múltipla. *Faculdade de Medicina da Univerdidade de Coimbra*, 161.
- Fernández-Ruiz, J., Moro, M. a., & Martínez-Orgado, J. (2015). Cannabinoids in Neurodegenerative Disorders and Stroke/Brain Trauma: From Preclinical Models to Clinical Applications. *Neurotherapeutics*, *12*(4), 793–806. <http://doi.org/10.1007/s13311-015-0381-7>
- Fernández-Ruiz, J., Romero, J., & Ramos, J. A. (2015). Endocannabinoids and Neurodegenerative Disorders: Parkinson s Disease, Huntington’s Chorea, Alzheimer’s Disease, and Others. *Handb Exp. Pharmacology*, *231*, 233-259. http://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_8
- Figueiredo, C. (2014). Esclerose Múltipla: a segunda maior causa de incapacidade nos jovens adultos [em linha]. *Atlas da Saúde* Web site. Acedido a outubro9, 2015, em <http://www.atlasdasaude.pt/publico/content/esclerose-multipla-segunda-maior-causa-de-incapacidade-nos-jovens-adultos>
- Fitzgibbon, M., Finn, D. P., & Roche, M. (2015). High Times for Painful Blues:

The Endocannabinoid System in Pain-Depression Comorbidity. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1-20. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyv095>

- Frankfurter Rundschau. (2008). Gefährlicher Kick mit "Spice" [em linha]. *Frankfurter Rundschau* Web site. Acedido a stembro 20, 2015, em <http://www.fr-online.de/rhein-main/frankfurt-gefaehrlicher-kick-mit--spice-,1472796,3375090.html>

- Fundação Calouste Gulbenkian. (2015). *O CÉREBRO E AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS*. 1-30

- G1. (2012). Colorado e Washington legalizam o uso recreativo da maconha [em linha]. *G1* Web site. Acedido a agosto 26, 2015, em <http://g1.globo.com/mundo/eleicoes-nos-eua/2012/noticia/2012/11/colorado-e-washington-legalizam-o-uso-recreativo-da-maconha.html>

- Giacoppo, S., Mandolino, G., Galuppo, M., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2014). Cannabinoids: New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases. *Molecules*, 19(11), 18781–18816. <http://doi.org/10.3390/molecules191118781>

- Gil-Mohapel, J. M., & Rego, A. C. (2011). Doença de Huntington: Uma Revisão dos Aspectos Fisiopatológicos. *Revista Neurociencias*, 19(4), 724–734.

- Goldberg, J. H., Farries, M. A., & Fee, M. S. (2013). Basal ganglia output to the thalamus: still a paradox. *Trends Neurosci*, 36(12), 1–20. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2013.09.001>

- Gonçalves, N. (2013). Doença de Huntington:uma revisão. *Ciências Da Saude, Universidade Da Beira Interior*, 1-77

- González, S., Scorticati, C., García-Arencibia, M., de Miguel, R., Ramos, J. a., & Fernández-Ruiz, J. (2006). Effects of rimonabant, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Research*, 1073-1074, 209–219. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.12.014>

- Gowran, A., Noonan, J., & Campbell, V. A. (2011). The Multiplicity of Action of Cannabinoids: Implications for Treating Neurodegeneration. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(6), 637–644. <http://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00195.x>

- HDBuzz. (2011). Cafeína, Cannabis e Cautela [em linha]. *HDBuzz* Web site. Acedido a outubro 15, 2015, em <http://pt.hdbuzz.net/037>

- Honório, K. M., Arroio, A., & Silva, A. B. F. da. (2006). Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Química Nova*, 29(2), 318-325
- Hoyte, C. O., Jacob, J., Monte, A. a., Al-Jumaan, M., Bronstein, A. C., & Heard, K. J. (2012). A Characterization of Synthetic Cannabinoid Exposures Reported to the National Poison Data System in 2010. *Annals of Emergency Medicine*, 60(4), 435–438. <http://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.03.007>
- Infarmed. (2013). Legislação Farmacêutica Compilada - Portaria n.º154/2013, de 17 de abril. *Infarmed*, 2-6. Acedido em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_III/070-C_Port_154_2013.pdf
- Iqbal, K., Alonso, A. D. C., Chen, S., Chohan, M. O., El-Akkad, E., Gong, C.-X., ... Grundke-Iqbal, I. (2005). Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1739(2-3), 198–210. <http://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.09.008>
- Iriti, M., Vitalini, S., Fico, G., & Faoro, F. (2010). Neuroprotective Herbs and Foods from Different Traditional Medicines and Diets. *Molecules*, 15, 3517–3555. <http://doi.org/10.3390/molecules15053517>
- IVDN. (2012). Diagnóstico Molecular das Doenças Neurodegenerativas [em linha]. *Instituto Virtual de Doenças Neurodegenerativas do Estado do Rio de Janeiro* Web site. Acedido a outubro 18, 2015, em http://www.ivdn.ufrj.br/kb_ivdn_v01_03_Doencas_03_diagnostico_01.htm
- Izzo, A. A., Borrelli, F., Capasso, R., Marzo, V. Do, & Mechoulam, R. (2009). Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(10), 515–527. <http://doi.org/10.1016/j.tips.2009.07.006>
- Januário, C. (2011). Doença de Huntington Onde estamos agora?
- Järbe, T. U., Hiltunen, A. J., & Mechoulam, R. (1989). Stereospecificity of the discriminative stimulus functions of the dimethylheptyl homologs of 11-hydroxy-delta 8-tetrahydrocannabinol in rats and pigeons. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 250(3), 1000–1005. Acedido em

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2550611>

- Jornal I. (2015). Cannabis cada vez mais potente e com mais dependentes [em linha]. *Jornal I*, Junho 4. Acedido a setembro 1, 2015, em http://online.pt/artigo/395048/cannabis-cada-vez-mais-potente-e-com-mais-dependentes-?seccao=Portugal_i#close
- JPND. (2014). WHAT IS NEURODEGENERATIVE DISEASE? [em linha]. *EU Joint Programme- Neurodegenerative Disease- Research Web site*. Acedido a outubro 16, 2015, em <http://www.neurodegenerationresearch.eu/about/what/>
- Killestein, J., Hoogervorst, E., Reif, M., Kalkers, N., Van Loenen, A., Staats, P., ... Polman, C. (2002). Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology*, 58(9), 1404–1407.
- Kluger, B., Triolo, P., Jones, W., & Jankovic, J. (2015). The Therapeutic Potential of Cannabinoids for Movement Disorders. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(3), 313–27. <http://doi.org/10.1002/mds.26142>
- Kumar, A., & Singh, A. (2015a). A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological Reports*, 67(2), 195–203. <http://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.09.004>
- Kumar, A., & Singh, A. (2015b). A review on mitochondrial restorative mechanism of antioxidants in Alzheimer's disease and other neurological conditions. *Frontiers in Pharmacology*, 6(setembro), 1–13. <http://doi.org/10.3389/fphar.2015.00206>
- Leggett, T. (2006). A review of the world cannabis situation. *Bull marcs*, 58(1-2), 1-155
- Lilienfeld, D. E., & Perl, D. P. (1993). Projected Neurodegenerative Disease Mortality in the United States, 1990–2040. *Neuroepidemiology*, 12(4), 219–228. <http://doi.org/10.1159/000110320>
- Machado, A. (2014). NOVAS DROGAS SINTÉTICAS E AS SMART-SHOPS – REALIDADE NACIONAL NO CONTEXTO. *Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*, 1-59

- Machado, T. (2013). Doenças Neurodegenerativas [em linha]. *Bioquímica do Envelhecimento* Web site. Acedido a outubro 28, 2015, em <http://envelhecimento97unb.blogspot.pt/2013/07/doencas-neurodegenerativas.html>
- Maia, L. A. C. R., Viegas, J., & Amaral, M. (2008). Esclerose Múltipla: conhecer para desmistificar. *Psicologia.com.pt*, 1–14.
- Maia, L. B., Pauleta, S. R., & Moura, J. J. G. (2014). Química de Coordenação e Biologia: Controlo da Actividade Enzimática por Alteração da Coordenação de Centros Metálicos Catalíticos. *Qímica*, 132, 9-21
- Martelli, A. (2014). Aspectos clínicos e fisiopatológicos da Doença de Huntington. *Arch Health Invest* 3(4) 32–39.
- Mechoulam, R., Feigenbaum, J. J., Lander, N., Segal, M., Järbe, T. U., Hiltunen, A. J., & Consroe, P. (1988). Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. *Experientia*, 44(9), 762–764. <http://doi.org/10.1007/BF01959156>
- Mechoulam, R., Lander, N., Breuer, A., & Zahalka, J. (1990). Synthesis of the Individual, Pharmacologically Distinct, Enantiomers of a Tetrahydrocannabinol Derivative. *Tetrahedron-Asymmetry*, 1(5), 315–318. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)86322-3](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0957-4166(00)86322-3)
- Meyer, J. S., & Quenzer, L. F. (2013). Background and History of Marijuana; Basic Pharmacology of Marijuana. *Psychopharmacology: Drugs, The Brain, and Behavior* (segunda ed, pp. 1–8). Acedido em <http://sites.sinauer.com/psychopharm2e/summary14.html>
- More, S. V., & Choi, D.-K. (2015). Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Molecular Neurodegeneration*, 10(1), 17. <http://doi.org/10.1186/s13024-015-0012-0>
- Mourinho, M. (2013). “Cannabis e Canabinóides: Uma terapia complementar no controlo sintomático de doentes, em cuidados paliativos.”
- Mustata, C., Torrens, M., Pardo, R., Pérez, C., & Farré, M. (2009). Spice drugs: cannabinoids as a new designer drugs. *Adicciones*, 21(3), 181–186.
- Nanocell News. (2014). DROGAS: o que são e o que fazem com nosso cérebro? MACONHA SINTÉTICA É MAIS PERIGOSA QUE A NATURAL *Nanocell News*, 1-

8. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.15729/nanocell.2014.09.08.006>

- National Institute on Drug Abuse. (2012). Spice (“Synthetic Marijuana”). *National Institute on Drug Abuse* (dezembro), 1–2.

- National Institute on Drug Abuse. (2015). Marijuana [em linha]. *National Institute on Drug Abuse* Web site. Acedido a setembro a, 2015, em <http://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/marijuana>

- Novotna, A., Mares, J., Ratcliffe, S., Novakova, I., Vachova, M., Zapletalova, O., ... Group, S. S. (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 1-7. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x>

- Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência. (2009). A evolução do Fenómeno da Droga na Europa. *Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT)*, 1-96

- Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência. (2012). A evolução do Fenómeno da Droga na Europa. *Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT)*, 1-96 <http://doi.org/10.2810/70087>

- Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência. (2015). Relatório Europeu sobre Drogas. *Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT)*, 1-86

- Oliveira, L. J. (2009). SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E NEUROPROTEÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL. *Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*, 1-99

- Onla-or, S., & Winstein, C. J. (2001). Function of the “direct” and “indirect” pathways of the basal ganglia motor loop: evidence from reciprocal aiming movements in Parkinson’s disease. *Cognitive Brain Research*, 10(3), 329–332. [http://doi.org/10.1016/S0926-6410\(00\)00046-X](http://doi.org/10.1016/S0926-6410(00)00046-X)

- Paiva, A. (2012). Doença de Parkinson [em linha]. *in* Web site. Acedido a outubro 28, 2015, em <http://pt.slideshare.net/CaioUrsine/doena-de-parkinson-11301150>

- Pamplona, F. a. (2014). Quais são e pra que servem os medicamentos à base de

Cannabis?. *Revista Da Biologia*, 13(1), 28–35. <http://doi.org/10.7594/revbio.13.01.05>

- Perfeito, R., & Rego, A. C. (2012). Papel da alfa-sinucleína e da disfunção mitocondrial associada à doença de Parkinson. *Revista Neurociencias*, 20(2), 273–284.

- Pietropaolo, S., Bellocchio, L., Ruiz-Calvo, A., Cabanas, M., Du, Z., Guzmán, M., ... Cho, Y. H. (2015). Chronic cannabinoid receptor stimulation selectively prevents motor impairments in a mouse model of Huntington's disease. *Neuropharmacology*, 89, 368–374. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.07.021>

- Pinheiro, P. (2014). MACONHA | EFEITOS NO ORGANISMO [em linha]. MD. SAÚDE Web site. Acedido a setembro 2, 2015, em <http://www.mdsaude.com/2008/09/marijuana.html>

- Pinto, C. M. F. (2011). Mecanismos Neurais e Psicofisiológicos das Emoções na Esclerose Múltipla: Processamento Cognitivo de Estímulos Emocionais na Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente. *Universidade Lusófona de Humanidade e Tecnologia, Faculdade de Psicologia*, 1-103

- Pinto, L. D. (2010). Estudo de complexos de cobre(II) com aminoácidos de interesse para a química do cérebro.

- Portal da Saúde. (2009). Conselho lança iniciativa sobre doenças neurodegenerativas [em linha]. *Portal da Saúde* Web site. Acedido a outubro 5, 2015, em http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/a+saude+em+portugal/noticias/arquivo/2009/12/conselho+neuro.htm?wbc_purpose=basic

- Price, D. a, Martinez, A. a, Seillier, A., Koek, W., Acosta, I., Fernandez, E., ... Giuffrida, A. (2009). WIN55,212-2, a Cannabinoid Receptor Agonist, Protects Against Nigrostriatal Cell Loss in the MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *Eur. J. Neurosci*, 29(11), 2177–2186. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06764.x>

- Pryce, G., & Baker, D. (2007). Control of spasticity in a multiple sclerosis model is mediated by CB1, not CB2, Cannabinoid Receptors. *British Journal of Pharmacology*, 150(4), 519–25. <http://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707003>

- Ribeiro, A. G. (2010). O Papel do Sistema Endocanabinóide no Comportamento Alimentar. *Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto*,

1-50

- Rocha, N. P., Martins, L. da C. A., Teixeira, A. L., & Reis, H. J. (2010). Processo Inflamatório e Neuroimunomodulação na Doença de Alzheimer: Revisão de Literatura. *Rev. Neurocienc*, 19(2), 300–313.
- Saito, V. M., Rezende, R. M., & Teixeira, A. L. (2012). Cannabinoid Modulation of Neuroinflammatory Disorders. *Current Neuropharmacology*, 10(2), 159–166. <http://doi.org/10.2174/157015912800604515>
- Saito, V. M., Wotjak, C. T., & Moreira, F. a. (2010). Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide : novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 32, 7–14.
- Sastre, C. B. (2010). Estudio Neuropatológico Y Funcional Del Sistema Endocannabinoide Glial En Procesos Neuroinflamatorios. *Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Ciencias Químicas*, 1-175
- Schroll, H., & Hamker, F. H. (2013). Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7(dezembro), 1–18. <http://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00122>
- Sereniki, A., & Vital, M. A. (2008). A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de Psiquiatria*, 30(1), 1-17. <http://doi.org/10.1590/S0101-81082008000200002>
- SPEM. (2010a). Diagnóstico da EM[em linha]. *Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla* Web site. Acedido a outubro 9, 2015, em <http://www.spem.pt/esclerose-multipla/diagnostico>
- SPEM. (2010b). Sintomas de EM [em linha]. *Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla* Web site. Acedido a outubro 9, 2015, em <http://www.spem.pt/esclerose-multipla/sintomas>
- SPEM. (2011). Esclerose Múltipla - conhecer e desmistificar [em linha]. *Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla* Web site. Acedido a outubro 9, 2015, em <http://spem.pt/noticias/noticias-2011/198-em-conhecere-desmistificar>

- SPEM. (2015). O que é a Esclerose Múltipla? [em linha]. *Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla* Web site. Acedido a outubro 9, 2015, em <http://www.spem.pt/esclerose-multipla/o-que-e-a-esclerose-multipla>
- Standaert, D. G., & Galanter, J. M. (2009). Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. *Guanabara Koogan*, 166–185.
- Stocco, A., Lebiere, C., & Anderson, J. R. (2010). Conditional Routing of Information to the Cortex: A Model of the Basal Ganglia's Role in Cognitive Coordination. *Psychol Rev.*, *117*(2), 541–574. <http://doi.org/10.1037/a0019077>
- Suero-García, C., Matín-Banderas, L., & Holgado, M. A. (2015). Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla*, *56*(2), 77–87.
- Teitelbaum, S. A., DuPont, R. L., & Bailey, J. A. (2015). Cannabis use disorder: Treatment, prognosis, and long-term medical effects. *Walters Kluwer*, 1-15
- Torrão, A. S., Café-Mendes, C. C., Real, C. C., Hernandes, M. S., Ferreira, A. F. B., Santos, T. O., ... Britto, L. R. G. (2012). Different Approaches, One Target: Understanding Cellular Mechanisms of Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *34*, 194–218. <http://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.08.004>
- Torres, R. J. C. de S. (2015). Representações sociais das Novas Substâncias Psicoativas e da sua legislação. *Universidade do Porto, Faculdade de Direito*, 1-142
- Turcotte, D., Doupe, M., Torabi, M., Gomori, A., Ethans, K., Esfahani, F., ... Namaka, M. (2015). Nabilone as an Adjunctive to Gabapentin for Multiple Sclerosis-Induced Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, *16*(1), 149–59. <http://doi.org/10.1111/pme.12569>
- UNODC. (s.d.-a). Cannabis A Short Review. *United Nations Office on Drugs and Crime*, 1–29.
- UNODC. (s.d.-b). Synthetic cannabinoids in herbal products. *United Nations Office on Drugs and Crime*, 1-26
- UNODC. (2014). Global Synthetic Drugs Assessment. *United Nations Office on Drugs and Crime*, 1-89

- Valdeolivas, S., Satta, V., Pertwee, R. G., Fernández-Ruiz, J., & Sagredo, O. (2012). Sativex-like Combination of Phytocannabinoids is Neuroprotective in Malonate-Lesioned Rats, an Inflammatory Model of Huntington ' s Disease: Role of CB 1 and CB2 Receptors. *ACS Chemical Neuroscience*, 1-7
- Valli, L. G., & Sobrinho, J. de A. (2014). MECANISMO DE AÇÃO DO GLUTAMATO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E A RELAÇÃO COM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, 8(1), 58–67.
- Volicer, L., Stelly, M., Morris, J., McLaughlin, J., & Volicer, B. J. (1997). EFFECTS OF DRONABINOL ON ANOREXIA AND DISTURBED BEHAVIOR IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12(9), 913–919. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199709\)12:9<913::AID-GPS663>3.0.CO;2-D](http://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199709)12:9<913::AID-GPS663>3.0.CO;2-D)
- Von Sydow, K., Lieb, R., Pfister, H., Höfler, M., Sonntag, H., & Wittchen, H. U. (2001). The natural course of cannabis use, abuse and dependence over four years: A longitudinal community study of adolescents and young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 64(3), 347–361. [http://doi.org/10.1016/S0376-8716\(01\)00137-5](http://doi.org/10.1016/S0376-8716(01)00137-5)
- Vries, K., & Green, A. (2012). Therapeutic use of cannabis. *Lancet*, 351(9104), 758–759. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78538-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78538-X)
- Walther, S., Mahlberg, R., Eichmann, U., & Kunz, D. (2006). Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology*, 185(4), 524–528. <http://doi.org/10.1007/s00213-006-0343-1>
- Wang, G. S. (2015a). Cannabis (marijuana): Acute intoxication.
- Wang, G. S. (2015b). Synthetic cannabinoids: Acute intoxication.
- Weissman, A., Milne, G., & Melvin, L. J. (1982). Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 223(2), 516–23.
- Wessler, B. G. (2014). Efeitos Neuroquímicos e Comportamentais causados pelo uso da Cannabis sativa. *Igarss 2014*, (1), 1–5. <http://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>

- Wichmann, T., & DeLong, M. R. (1996). Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(6), 751–758. [http://doi.org/10.1016/S0959-4388\(96\)80024-9](http://doi.org/10.1016/S0959-4388(96)80024-9)
- Wilson, R. A., & Keil, F. C. (2001). The MIT Encyclopedia of the Cognitive Sciences. *A Bradford Book*, 814-816
- World Health Organization. (2015). Cannabis [em linha]. *World Health Organization* Web site. Acedido a agosto 28, 2015, em http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/
- Yin, H. H., & Knowlton, B. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature Reviews. Neuroscience*, 7(6), 464–76. <http://doi.org/10.1038/nrn1919>
- Zajicek, J. P., Sanders, H. P., Wright, D. E., Vickery, P. J., Ingram, W. M., Reilly, S. M., ... Thompson, A. J. (2005). Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(12), 1664–1669. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2005.070136>
- Zhornitsky, S., & Potvin, S. (2012). Cannabidiol in Humans—The Quest for Therapeutic Targets. *Pharmaceuticals*, 5(12), 529–552. <http://doi.org/10.3390/ph5050529>
- Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Moreira, F. A., & Guimarães, F. S. (2006). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian Journal Of Medical And Biological Research*, 39(4), 421–429. <http://doi.org/10.1590/S0100-879X2006000400001>