



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

USO DE *CANNABIS SATIVA* NO TRATAMENTO
DA DOENÇA DE PARKINSON

ANNY ROSIELLY SOUSA SANTOS

SÃO CRISTÓVÃO – SE

2023

ANNY ROSIELLY SOUSA SANTOS

USO DE *CANNABIS SATIVA* NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Antunes Souza de Araújo

Coorientador: Prof. Dr. Giuliano Di Pietro

SÃO CRISTÓVÃO/SE

2023

ANNY ROSIELLY SOUSA SANTOS

USO DE *CANNABIS SATIVA* NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 11/09/2023

Prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo

Orientador

Prof. Dr. Giuliano Di Pietro

Coorientador

Eloisa Portugal Barros Silva Soares de Souza

Avaliador 1

Ana Maria Santos Oliveira

Avaliador 2

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, porque sem Ele nada seria possível, me deu forças e coragem para enfrentar todas as dificuldades até aqui.

Aos meus pais, que sempre fizeram de tudo para que eu tivesse a melhor educação, que nunca mediram esforços para garantir que eu alcançasse meus objetivos e realizasse meus sonhos.

Ao meu noivo, que esteve comigo nos momentos mais alegres, mas também nos mais difíceis, nunca soltou minha mão e sempre me incentivou e acreditou no meu potencial, David com certeza é um presente de Deus na minha vida.

Aos professores Di Pietro e Adriano Antunes por toda orientação e paciência durante esse trabalho de conclusão de curso.

Aos meus amigos, que estiveram durante esses cinco anos ao meu lado, enfrentando todos os obstáculos e permitindo que a graduação se tornasse algo inesquecível.

A todos os colegas e professores que fizeram parte da minha jornada acadêmica eu só tenho a agradecer por tudo, muito obrigada.

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) que tem afetado mais de 1% dos idosos acima de 60 anos é caracterizada por apresentar sinais como bradicinesia, tremor em repouso, rigidez muscular e instabilidade postural. Esses sintomas são resultado da degeneração dos neurônios produtores de dopamina, por isso, a base do tratamento da DP é o uso de medicamentos que aumentam as concentrações cerebrais de dopamina ou estimulam diretamente os receptores da mesma. Uma outra opção de terapia medicamentosa é o uso de canabinoides. A *cannabis sativa* tem chamado atenção de pesquisadores e profissionais da saúde, visto que diversos pacientes relatam que, após o uso desses canabinoides, os problemas motores e não motores estão sendo controlados e conseqüentemente há uma melhora na qualidade de vida. Sendo assim, o objetivo do presente estudo é fazer uma revisão sobre como o uso da *cannabis sativa* pode melhorar os sinais e sintomas relatados pelos pacientes que sofrem desse distúrbio. Foi realizada uma revisão bibliográfica, com característica exploratória e abordagem qualitativa, selecionando os artigos que tivessem maior relevância em relação ao tema abordado. Percebeu-se que os efeitos farmacológicos dos fitocannabinoides, substâncias extraídas da *cannabis sativa* e que interagem com o sistema endocanabinoide, são resultado de interações entre esses compostos químicos e os receptores canabinoides CB1 e CB2. Ao avaliar os artigos científicos que compuseram essa revisão foi possível perceber que as substâncias derivadas da *cannabis sativa*, principalmente o tetrahydrocannabinol e o canabidiol, quando administradas em conjunto e em pequenas doses apresentam efetividade no tratamento da DP, além disso a maior parte dos pacientes com esse distúrbio se mostraram a favor do uso medicinal da *cannabis sativa*.

Palavras-chave: *Cannabis* medicinal, fitocannabinoides, canabidiol, tetrahydrocannabinol
Doença de Parkinson.

ABSTRACT

Parkinson's disease (DP), which has affected more than 1% of elderly people over 60 years of age, is characterized by signs such as bradykinesia, tremor at rest, muscle rigidity and postural instability. These symptoms are the result of the degeneration of dopamine-producing neurons, therefore, the basis of PD treatment is the use of medications that increase brain concentrations of dopamine or directly stimulate dopamine receptors. Another option for drug therapy is the use of cannabinoids. Cannabis sativa has attracted the attention of researchers and health professionals, as several patients report that, after using these cannabinoids, motor and non-motor problems are being controlled and consequently there is an improvement in quality of life. Therefore, the objective of the present study is to review how the use of cannabis sativa can improve the signs and symptoms reported by patients suffering from this disorder. A bibliographical review was carried out, with an exploratory characteristic and a qualitative approach, selecting the articles that were most relevant in relation to the topic addressed. It was realized that the pharmacological effects of phytocannabinoids, substances extracted from cannabis sativa and which interact with the endocannabinoid system, are the result of interactions between these chemical compounds and the CB1 and CB2 cannabinoid receptors. When evaluating the scientific articles that made up this review, it was possible to see that substances derived from cannabis sativa, mainly tetrahydrocannabinol and cannabidiol, when administered together and in small doses are effective in the treatment of PD, in addition, most patients with this disorder were in favor of the medicinal use of cannabis sativa.

Keywords: Medicinal cannabis, phytocannabinoids, cannabidiol, tetrahydrocannabinol Parkinson's disease.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Estruturas químicas dos compostos fitocanabinoides que podem ser extraídos da <i>Cannabis sativa</i>	14
FIGURA 2. Receptores e neurotransmissores endocanabinoides.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA– Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CBD – Canabidiol

DP – Doença de Parkinson

EO – Estresse Oxidativo

L-DOPA – Levodopa

SNC – Sistema Nervoso Central

THC – Tetrahydrocannabinol

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS.....	12
2.1. Objetivo Geral.....	12
2.2. Objetivos Específicos.....	12
3. METODOLOGIA.....	12
4. RESULTADOS.....	13
4.1. <i>Cannabis Sativa</i>	13
4.2. Doença de Parkinson.....	17
4.3. Uso de <i>Cannabis</i> na Doença de Parkinson.....	19
4.4. Legislação sobre o uso medicinal de <i>Cannabis</i>	21
5. CONCLUSÃO.....	23
6. REFERÊNCIAS.....	24

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo que tem afetado mais de 1% dos idosos com mais de 60 anos, e estima-se que a prevalência aumente cada vez mais à medida que a população envelhece (Deuel; Seeberger, 2020). O estudo da *Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factors* (2017) relata que os distúrbios neurológicos são a principal fonte de incapacidade em todo o mundo, e a DP é a que apresentou o crescimento mais rápido em termos de taxas de prevalência, incapacidade e mortalidade padronizadas por idade. A pesquisa afirma também que entre 1990 e 2015, o número de pessoas afetadas pela DP aumentou em 118%, totalizando 6,2 milhões de casos no mundo (GBD, 2017).

A DP é caracterizada por apresentar sinais como bradicinesia, tremor em repouso, rigidez muscular e instabilidade postural. Além dessas características, muitos pacientes apresentam ainda hiposmia, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, entre outros sintomas (Antony *et al.*, 2013). Junior *et al.*, (2019) explicam que patologicamente a DP se caracteriza pela morte precoce de neurônios produtores de dopamina na porção compacta da substância negra do mesencéfalo. Assim sendo, o tratamento da DP é o uso de medicamentos que aumentam as concentrações cerebrais de dopamina ou estimulam diretamente os receptores da mesma, sendo, portanto, a levodopa (L-DOPA) um dos medicamentos mais utilizados por esses pacientes.

A L-DOPA é convertida em dopamina e consegue reduzir os sintomas motores da doença, no entanto o que tem se observado é que a terapia a longo prazo é limitada, pois com a progressão da DP os efeitos benéficos diminuem e aparecem os problemas relacionados ao medicamento, como as discinesias e distonia que causam movimentos involuntários, descontrolados e repetitivos nesses pacientes. (Gutierrez-Valdez *et al.*, 2013).

Como não existe um medicamento que funcione efetivamente para todos os pacientes e que amenize os efeitos colaterais, surge então a necessidade de encontrar uma nova alternativa medicamentosa, tal como os canabinoides. Atualmente o uso clínico da *cannabis sativa* na DP tem chamado atenção de pesquisadores e profissionais da saúde, visto que diversos pacientes relataram que após o uso de canabinoides os problemas motores e não motores estão sendo controlados e conseqüentemente há uma melhora significativa na qualidade de vida, já que estes agora podem fazer atividades que antes eram inviáveis (Erga; Grodem; Alves, 2022).

O uso medicinal da *Cannabis sativa* no tratamento da DP tem sido uma alternativa natural e desde a antiguidade os efeitos terapêuticos da *cannabis sativa* são bem conhecidos,

possibilitando um melhor entendimento e uso adequado da mesma, quando feito sob acompanhamento médico e farmacêutico. Uma infinidade de metabólitos secundários pode ser extraído desta planta e a maioria deles é usado para fins medicinais por muitas culturas. Atualmente, mais de 400 compostos químicos foram isolados da *cannabis sativa* e entre eles mais de 100 fitocanabinoides foram encontrados, sendo que os mais abundantes são o tetrahydrocannabinol (THC), responsável pelo efeito psicotrópico associado a *cannabis sativa* e também o constituinte não psicoativo canabidiol (CBD) (Cassano *et al.*, 2020).

De acordo com a literatura, os efeitos farmacológicos dos fitocanabinoides são resultado de interações entre esses compostos presentes na *cannabis sativa* e os receptores canabinoides CB1 e CB2, componentes do sistema endocanabinoide, que são encontrados em diversas partes do corpo. Ao analisar as concentrações de canabinoides com finalidade terapêutica, seja na planta ou nas formulações feitas em laboratório, deve-se avaliar com qual intuito essas substâncias com propriedades farmacológicas serão utilizadas, já que apesar dos efeitos terapêuticos da *cannabis sativa*, a exposição a altas concentrações, principalmente do THC, pode acarretar em efeitos tóxicos nos pacientes, causando eventos psicológicos e efeitos adversos que afetam quase todos os sistemas do corpo (Breijyeh *et al.*, 2021).

Portanto, este trabalho foi realizado a fim de mostrar os estudos que já existem nessa área e assim permitir que novas pesquisas sejam realizadas envolvendo esse tema tão importante e que nem sempre tem a atenção necessária. Ademais, é necessário que cada vez mais sejam explorados os benefícios da *cannabis sativa*, já que essa é uma planta que pode ser usada para fabricação de medicamentos que irão controlar significativamente os sinais e sintomas relatados pelos pacientes que sofrem com a DP.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo geral:

- Fazer uma revisão exploratória sobre o uso da *cannabis sativa* no tratamento da DP.

2.2. Objetivos específicos:

- Dissertar sobre o uso medicinal da *cannabis sativa*;
- Compreender a DP;
- Correlacionar a utilização das substâncias extraídas da *cannabis sativa* com a melhora dos sinais e sintomas da DP;
- Discorrer sobre a legislação a respeito do uso da *cannabis sativa* para fins medicinais.

3. METODOLOGIA

3.1. Método

O presente estudo foi realizado através de uma revisão bibliográfica, com característica exploratória e abordagem qualitativa. A busca foi feita em materiais científicos a fim de exemplificar como as substâncias extraídas da *cannabis sativa* melhoram significativamente os sinais e sintomas da DP.

3.2. Estratégia de busca

A coleta de informações foi conduzida por meio da pesquisa de documentos científicos eletrônicos publicados no período entre 2013 e 2023. O levantamento dos estudos ocorreu nas bases de dados Pubmed/MedLine, Periódicos CAPES e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Além disso, foi feita uma busca manual através da análise das referências presentes nos artigos selecionados. A pesquisa abrangeu artigos, dissertações e teses nos idiomas inglês, português e espanhol. Para a identificação dos documentos relevantes, foram empregados os seguintes termos-chave: "Canabinoides", "Canabidiol", "Tetrahydrocannabinol", "Fitocannabinoides" e "DP". Na base de dados PubMed/MedLine, os termos utilizados foram: "medical cannabis", "cannabinoids", "Parkinson's" e "Parkinson's disease".

3.3. Critérios de inclusão e exclusão

Os títulos e resumos dos trabalhos foram analisados e selecionados de acordo com critérios de inclusão pré-estabelecidos para determinar sua relevância em relação ao tema abordado. Foram escolhidos os artigos que investigassem o uso terapêutico da *cannabis sativa* no contexto da DP, estudos observacionais relacionados à utilização de *cannabis sativa* em pacientes com DP e artigos que relatassem como os pacientes com Parkinson se sentiam em relação ao uso da *cannabis sativa* para tratar seus sinais e sintomas. Foram excluídos artigos antigos, comentários, editoriais, pesquisas em idiomas que não fossem em português, inglês ou espanhol, bem como artigos que não estivessem integralmente disponíveis. Dos 50 artigos que foram analisados para o levantamento bibliográfico 36 artigos foram excluídos e 24 utilizados para o presente estudo.

4. RESULTADOS

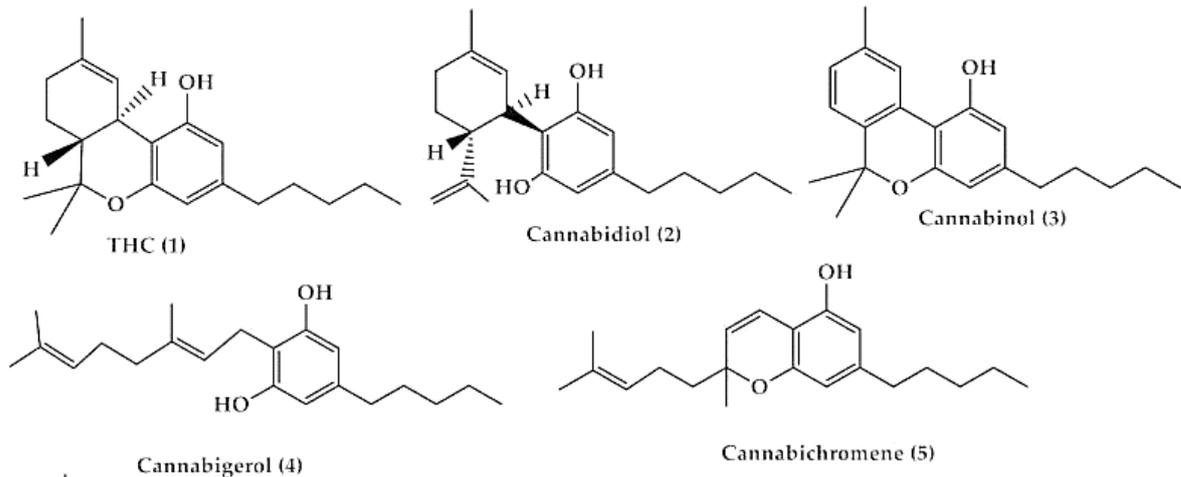
4.1. *Cannabis Sativa*

A *cannabis sativa* conhecida popularmente como maconha é uma das plantas mais antigas utilizadas pelo homem, há relatos de seu uso na Ásia Central há cerca de 12.000 anos, além de relatos de uso na China e em outros países. Estudos presentes na literatura relatam que muitos indivíduos fazem uso da *cannabis sativa* como forma de diminuir os níveis de estresse e reduzir a ansiedade (Silva; Freitas, 2021). Ademais, foram feitas descobertas recentes sobre as propriedades medicinais da *cannabis sativa* afirmando potenciais aplicações de seu uso no tratamento de várias doenças, como glaucoma, depressão, esclerose múltipla, Alzheimer e DP. (Elsohly *et al.*, 2017).

Cannabis é o nome botânico referente a um gênero dentro da família Cannabaceae, esse gênero inclui três espécies, *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* e *Cannabis indica*, entretanto, a espécie *cannabis sativa* é a única que é reconhecida por todos os estudiosos da área, visto que ainda não há um consenso em relação a existência das outras espécies. Uma característica bastante comum na *cannabis sativa* é a presença de compostos secundários, conhecidos como canabinoides ou mais especificamente fitocanabinoides, que são as substâncias extraídas da planta que interagem com o sistema endocanabinoide. Entre os mais de 400 compostos químicos que já foram isolados da *cannabis sativa* mais de 100 são fitocanabinoides, entre eles

o tetrahydrocannabinol, o canabidiol e ainda os canabinoides minoritários como canabinol, canabigerol e canabicromeno (Figura 1) (Schilling; Melzer; McCabe, 2020).

Figura 1. Estruturas químicas dos compostos fitocannabinoides que podem ser extraídos da *cannabis sativa*.



Fonte: Breijyeh et al. (2021)

O tetrahydrocannabinol foi isolado e identificado como um importante composto psicoativo na década de 1960, desde então ele é o principal e mais potente composto psicoativo da *cannabis sativa*. Esse fitocanabinoide é um dos responsáveis pelo efeito medicinal, sendo bastante utilizado como antiemético, anti-inflamatório, e no auxílio da redução da dor neuropática e crônica (BREIJYEH *et al.*, 2021). O canabidiol por sua vez é o segundo fitocanabinoide mais abundante e é um dos principais componentes sem efeitos psicoativos da planta, correspondendo a quase 40% do extrato de *cannabis sativa*. O CBD assim como o THC apresenta efeitos anti-inflamatórios, além de ser neuroprotetor, antipsicótico e anticonvulsivante (Fischedick, 2017).

Bridgeman e Daniel (2017) relatam que para maior parte da população a terapia com uso de *cannabis sativa*, por ser à base de plantas, não é vista como muito diferente de um tratamento com medicamento fitoterápico ou suplemento natural, já que atualmente existe também inúmeras evidências que comprovam que a *cannabis sativa* é realmente útil em diferentes doenças, principalmente quando os sintomas não melhoram com o uso outras terapias. Além disso, estudos recentes mostram que a *cannabis sativa* vem sendo bastante aceita pelo fato de ser relativamente segura, com poucas mortes relatadas devido seu uso e baixa intoxicação, quando usada de maneira correta e com acompanhamento.

Assim como os suplementos fitoterápicos ou qualquer outro medicamento, o uso da maconha de forma indiscriminada pode apresentar riscos à saúde, incluindo efeitos psicoativos, intoxicantes e prejudiciais. De modo geral, alguns dos principais efeitos adversos apresentados pelo uso dos canabinoides variam de leve a letal e dependem do modo de administração. Os efeitos leves apresentados são euforia, taquicardia, distorção visual, amplificação sensorial, boca e olhos secos. Já os sintomas mais graves são observados com maior frequência nos indivíduos que fazem uso da maconha de forma recreativa, havendo a possibilidade de ter contaminantes presentes que podem vir a causar ataques de pânico e psicoses e o ato de fumar pode ainda ocasionar queimaduras por inalação, broncoespasmos e a síndrome do desconforto respiratório agudo, resultando em alguns casos na hospitalização do indivíduo (Sheikh, 2023).

Os efeitos colaterais do medicamento à base de *cannabis sativa* estão principalmente relacionados ao THC. A dose diária equivalente total do THC geralmente deve ser limitada a no máximo 30 mg/dia e preferencialmente em combinação com o CBD, para evitar desenvolver tolerância e não causar sequelas psicoativas. Por outro lado, o CBD apresenta uma potência menor em comparação ao THC e pode exigir doses significativamente mais altas para fornecer seus benefícios adicionais no alívio da dor, redução da inflamação e pra atenuação da ansiedade e taquicardia associadas ao THC (Maccallum; Ethan, 2018).

Ao fazer uso terapêutico de *cannabis sativa* é importante implementar estratégias para minimizar os efeitos colaterais. No caso do THC, os efeitos adversos podem ser evitados ao iniciar com doses baixas e realizar um aumento gradual das preparações de *cannabis sativa*, a abordagem geral na prescrição médica é que se deve começar com doses baixas e mesmo com o decorrer do tratamento manter-se em pequenas doses. Além disso, uma outra maneira de equilibrar os efeitos colaterais do THC é fazer sua combinação com o CBD, visto que muitos pacientes que usam a maconha de forma medicinal optam por produtos com predominância de CBD e doses mínimas de THC, a fim de obter melhorias nos sintomas e na qualidade de vida com o mínimo de efeitos adversos possíveis (Breijyeh *et al.*, 2021).

É indubitável que o uso medicinal da *cannabis sativa* tem recebido cada vez mais atenção e apoio em diversos países. No entanto, ainda existem muitos desafios a serem enfrentados para que a sua utilização seja mais bem compreendida e aceita, sendo que um dos principais obstáculos é a falta de conhecimento sobre os benefícios da maconha para o tratamento de diferentes doenças. Uma pesquisa feita pelo DataSenado demonstrou que 75% dos entrevistados apoiam a fabricação de medicamentos à base de *cannabis sativa* pela indústria farmacêutica e são favoráveis à sua distribuição gratuita pelo Sistema Único de Saúde. Entretanto a maior parte dos indivíduos responderam também que não conhecem alguém que

faça uso dessa medicação e tampouco sabem para quais doenças específicas ela pode ser utilizada, conforme mostrado nos gráficos abaixo (Oliveira, 2021).

Gráficos 1, 2, 3, 4 - Ilustrando a porcentagem dos indivíduos entrevistados

Gráfico 1

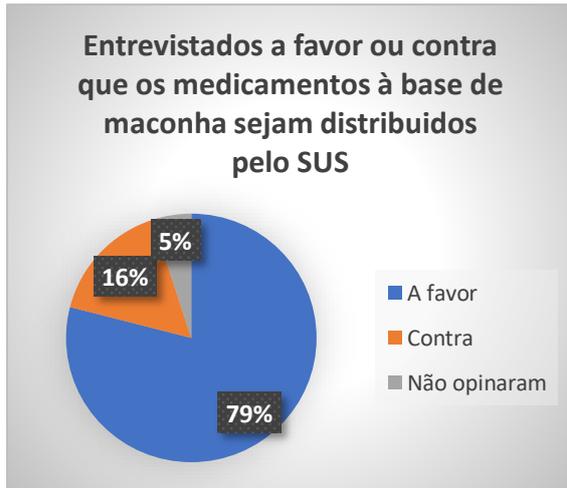


Gráfico 2

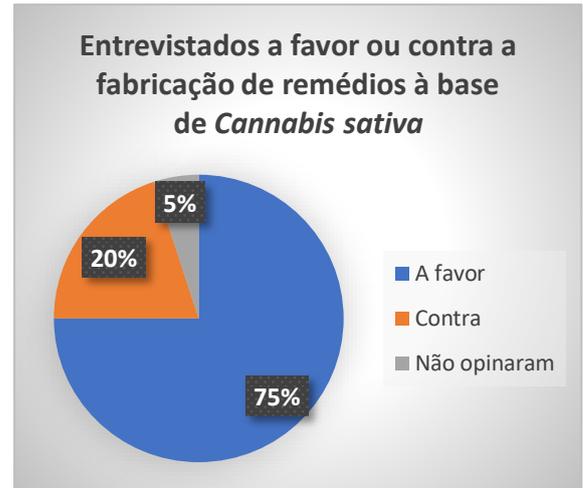


Gráfico 3

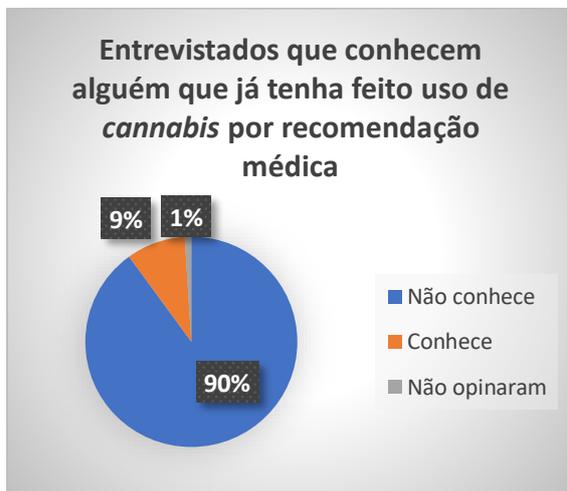
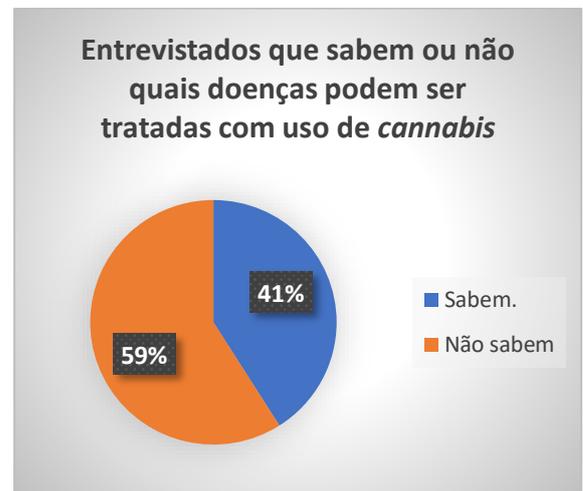


Gráfico 4



Fonte: DataSenado (2019). Elaborado pela própria autora.

Para avançar nesse campo, é fundamental investir em educação e divulgação sobre os usos medicinais da *cannabis sativa*, esclarecendo os mitos e as dúvidas que ainda existem em torno do assunto, além de promover mais pesquisas clínicas e estudos científicos para entender melhor os efeitos da maconha medicinal em diversas patologias e, assim, oferecer um

tratamento mais seguro e eficaz para aqueles que precisam. Além disso, há uma confusão generalizada entre o uso medicinal e recreativo da maconha, já que muitas pessoas ainda associam a planta apenas ao consumo recreativo e não estão cientes das diferentes formas de uso e dos benefícios terapêuticos que ela pode proporcionar (Breijyeh *et al.*, 2021).

Outro desafio é a questão regulatória e a legalização, já que em muitos países o uso da maconha ainda é proibido ou bastante restrito, o que dificulta a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos à base de *cannabis sativa*. A legalização é fundamental para permitir o acesso seguro e controlado à maconha medicinal, por isso, já existem leis rígidas que garantem um melhor controle do uso desses medicamentos. As leis brasileiras não permitem o cultivo da planta, exceto por decisão judicial em casos específicos, e isto significa que os medicamentos serão importados, o que de certa forma acaba resultando em produtos com preços elevados e que estarão acessíveis apenas para uma pequena parte da população brasileira. O que comprova que ainda existe um grande caminho pela frente até que a *cannabis sativa* seja aceita pela população e usada de maneira mais acessível pelos que necessitam (Cury *et al.*, 2020).

4.2. Doença de Parkinson

As doenças neurodegenerativas representam uma das principais causas de óbito nas nações desenvolvidas, caracterizando-se pela perda de neurônios, sobretudo em regiões do sistema nervoso central (SNC). O aumento da expectativa de vida e prevalência dessas enfermidades têm crescido rapidamente em todo o mundo e existem evidências que indicam que o estresse oxidativo (EO) e a inflamação, que estão interligados e dependentes entre si, desempenham um papel fundamental na patogênese dessas doenças (Viana *et al.*, 2022).

O EO possui um papel crucial no envelhecimento e ocorre quando a atividade das enzimas antioxidantes não é suficiente para compensar a geração de espécies reativas de oxigênio. Além dos fatores ambientais e genéticos, o EO também é um fator que contribui para a neurodegeneração, já que os radicais livres atacam as células neurais, causando perda funcional e sensorial. Dessa forma, as espécies reativas de oxigênio podem ser responsáveis por uma série de condições patológicas, como é o caso da DP (Cassano *et al.*, 2020).

Ao longo da maior parte da história, a DP era uma condição considerada rara. Em 1855, cerca de quarenta anos após o Dr. James Parkinson ter feito a primeira descrição da doença, aproximadamente 22 pessoas entre 15 milhões na Inglaterra e no País de Gales faleceram devido a essa enfermidade, já em 2014 o número de indivíduos no Reino Unido afetados por essa doença aumentou significativamente, chegando a cerca de 5.000 a 10.000 entre uma

população de 65 milhões de pessoas, ou seja, em menos de dois séculos uma condição que antes era rara passa a se tornar comum (Dorsey *et al.*, 2018).

Atualmente, dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstram que cerca de 4 milhões de pessoas em todo o mundo são diagnosticadas com a DP, o que equivale a aproximadamente 1% da população mundial com idade igual ou superior a 65 anos. O que se percebe é que com o aumento da expectativa de vida e o envelhecimento da população esse número poderá dobrar até o ano de 2040, sendo que no Brasil, a estimativa é de que já existem mais de 200 mil pessoas vivendo com essa condição (Brasil, 2022).

A DP faz parte do grupo das sinucleinopatias, caracterizadas pelo acúmulo anormal da proteína alfa-sinucleína no SNC, onde essa proteína se agrega de maneira anômala nos tecidos neurais, formando os chamados corpos de Lewy, que são uma característica patológica desse grupo de doenças. A acumulação dos corpos de Lewy ocorre antes dos sinais de morte neuronal, representando um processo lento de neurodegeneração que se espalha por diferentes áreas do sistema nervoso, incluindo a substância negra pars compacta, que resulta na perda de neurônios dopaminérgicos e nos sintomas motores da doença, cuja gravidade está relacionada à extensão da neurodegeneração (Cabreira; Massano, 2019).

Fonoff (2020) menciona que hoje já se conhece muitos detalhes sobre essa doença, incluindo seu desenvolvimento, sintomas e opções de tratamento. No entanto, identificar quem tem maior probabilidade de desenvolver a doença ainda não é possível, tornando a prevenção do Parkinson um desafio. Outro ponto importante é que com os avanços feitos nos últimos anos já se sabe que cerca de 15% das pessoas com a DP têm algum grau de parentesco com um indivíduo afetado pela doença e estima-se que cerca de 5% de todos os indivíduos com Parkinson possuem alguma alteração genética relacionada à essa condição.

Devido a morte progressiva dos neurônios dopaminérgicos na DP, é fundamental que seja feita a reposição de dopamina, sendo a levodopa a terapia convencional mais utilizada pelos pacientes. A maioria dos indivíduos com Parkinson que iniciam o tratamento com levodopa experimenta benefícios funcionais, com controle dos sintomas motores e alguns não motores, permitindo que estes mantenham uma qualidade de vida aceitável. Entretanto, após um período de tratamento com levodopa, surgem diversos problemas, como flutuações motoras e não motoras, discinesias, distonias e uma combinação de ambos. As complicações não motoras podem variar de problemas comportamentais a problemas sensoriais, autonômicos e cognitivos, o que torna o tratamento desafiador (Chaudhuri *et al.*, 2018).

A falta de um medicamento que aliviasse os sinais e sintomas da DP levaram muitos pacientes a buscar terapias alternativas ou complementares. Foram realizadas pesquisas nos

Estados Unidos e das pessoas entrevistadas 40 a 85% dos pacientes já usaram terapias complementares e quase dois terços dos pacientes estariam dispostos a utilizar (Donley *et al.*, 2019). Surge então um interesse cada vez maior por parte dos profissionais da saúde, especialmente no campo da neurologia, em relação ao potencial terapêutico da maconha e de compostos químicos derivados de canabinoides, como uma opção de terapia alternativa para tratar esses pacientes com a DP (Kluger *et al.*, 2015).

4.3. Uso de *Cannabis sativa* na Doença de Parkinson

Nos últimos anos vem existindo um grande interesse no sistema endocanabinoide como uma via molecular envolvida na fisiopatologia da DP. O conhecimento de que os fitocannabinoides podem interagir com o sistema endocanabinoide do cérebro levou ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas direcionadas a esse sistema. O sistema endocanabinoide do SNC desempenha um papel importante na regulação de inúmeras funções fisiológicas, incluindo o humor, a cognição, o controle motor, o comportamento alimentar e a dor (Bassi *et al.*, 2017).

Diversos estudos têm explorado o papel dos canabinoides em diferentes condições patológicas e alguns medicamentos à base de canabinoides já foram aprovados para uso clínico em sintomas como dor, anorexia, espasticidade, náusea induzida por quimioterapia e encefalopatias. Além disso, pesquisas pré-clínicas sugerem que esses medicamentos podem melhorar os sintomas motores associados a DP e também a outras condições neurológicas (Bassi *et al.*, 2017).

O sistema endocanabinoide é formado basicamente por dois principais receptores canabinoides receptor canabinoide 1 e 2 (CB1 e CB2), dois neurotransmissores endocanabinoides, anandamida e 2- araquidonilglicerol (2-AG) (Figura 2), e enzimas que auxiliam no funcionamento desse sistema. Os receptores CB1 estão predominantemente localizados no SNC, enquanto que os receptores CB2 são principalmente expressos nos tecidos do sistema imunológico (Guerrero; Millán, 2019)

Figura 2- Receptores e neurotransmissores endocanabinoides



Fonte: Ciências e Cognição (2018).

Os receptores endocanabinoides são abundantes em áreas cerebrais responsáveis pelo processamento e controle dos movimentos corporais. Estudos em animais e seres humanos revelam que o sistema endocanabinoide sofre alterações neuroquímicas durante o decorrer da DP, incluindo uma diminuição na quantidade de receptores CB1 nas fases iniciais da doença, seguida de um aumento na expressão dos receptores CB1 e CB2 nas fases intermediárias e mais avançadas da DP (Dos Santos; Hallak; Crippa, 2019).

Além dos neurotransmissores endocanabinoides, há também os fitocanabinoides que atuam como ligantes para os receptores. Alguns estudos mostram que enquanto o THC atua como um agonista parcial nos receptores CB1 e CB2 do sistema canabinoide endógeno, produzindo efeitos psicoativos e moduladores da dor, o canabidiol apresenta afinidade relativamente baixa pelos sítios ortostáticos desses receptores e pode ainda inibir a ligação do THC aos receptores CB1 por meio de um mecanismo que ainda é desconhecido (Lucas *et al.*, 2018). No entanto, outros estudos pré-clínicos adicionais sugeriram que tanto drogas agonistas quanto antagonistas do receptor CB1 podem ser potencialmente utilizadas para tratar os sintomas motores da DP. Isso possivelmente ocorre devido à complexidade funcional da distribuição desses receptores, dos endocanabinoides nessas áreas e também por causa da variação na quantidade destes receptores a depender da fase da DP (Santos; Hallak; Crippa, 2019).

Um estudo piloto realizado em pacientes com DP revelou que doses orais de CBD variando de 150 a 400 mg por dia, combinadas com agentes antiparkinsonianos tradicionais, resultaram em uma redução dos sintomas psicóticos, já em outro ensaio clínico subsequente, a administração de 300 mg diários de CBD demonstrou melhorar a mobilidade, o bem-estar emocional, a cognição, a comunicação e o desconforto corporal em comparação com o placebo. Os autores sugerem que esse efeito pode estar associado às propriedades ansiolíticas, antidepressivas e antipsicóticas do CBD. Como há uma boa tolerância em humanos, esses

efeitos positivos observados tornam o canabidiol uma alternativa promissora para a farmacoterapia da DP (Chagas *et al.*, 2014; Junior *et al.*, 2019).

Uma pesquisa realizada na internet pela Fundação Michael J. Fox envolveu 454 pacientes com a DP e descobriu-se que dois terços desses pacientes já experimentaram *cannabis sativa* em algum momento, e um terço deles continuou utilizando como forma de tratar vários sintomas dessa doença. Ademais, os pacientes relataram melhorias na memória, humor e fadiga como resultado do uso da *cannabis sativa* (Kindred *et al.*, 2017). Além disso, de acordo com Balash *et al.*, 2017 uma entrevista realizada em Israel com 47 pacientes, também observou resultados positivos após o uso da *cannabis sativa*, onde a maioria dos pacientes relatou redução de quedas, de rigidez e tremores, assim como alívio de sintomas não motores, como dor, humor e qualidade do sono.

A literatura científica tem demonstrado que a combinação do THC junto ao CBD tem apresentado um efeito neuroprotetor superior em comparação com a administração individual desses compostos. No entanto, é importante um conhecimento aprofundado para compreender melhor qual a dose, o tempo necessário e a proporção de THC e CBD que pode ser administrada com segurança. Além disso, os efeitos a longo prazo da administração de compostos externos, como o THC ou CBD, em comparação com os componentes naturais do sistema endocanabinoide, como a anandamida e o 2-AG, ainda não foram estudados profundamente e, por isso existe a necessidade de mais pesquisas para entender melhor os efeitos e a segurança desses compostos antes de sua aplicação clínica (Cooray *et al.*, 2020).

4.4. Legislação sobre o uso medicinal da *cannabis sativa*

Em dezembro de 2020, a Comissão de Narcóticos da Organização das Nações Unidas (ONU) realizou a reclassificação da *cannabis sativa*, passando a reconhecer o seu valor medicinal. Essa reclassificação possivelmente eliminou algumas barreiras processuais que dificultavam a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos à base de *cannabis sativa*. Entretanto, é importante ressaltar que essa reclassificação não afetou o uso recreativo da maconha nem promoveu sua legalização, pois a substância continuará sob estrito controle internacional. Essa reclassificação reflete o reconhecimento cada vez maior do potencial terapêutico da *cannabis sativa*, mas também evidencia que é necessário regulamentar seu uso de maneira cuidadosa e controlada para garantir sua segurança e minimizar possíveis abusos (Organização Mundial de Saúde, 2020).

O uso de canabinoides para analgesia e como antiemético e antiespasmódico já recebeu aprovação de órgãos reguladores, como o *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, *Health* no Canadá e também da Agência Europeia de Medicamentos (Breijyeh *et al.*, 2021). Já no Brasil, a publicação da RDC 660 publicada em março de 2022 autorizou a importação de produtos derivados da *Cannabis sativa* por pessoa física, para uso próprio no tratamento de diversos problemas de saúde. Os pacientes agora tem permissão legal para importarem os medicamentos que contém o CBD e o THC. Para que o paciente possa importar e fazer uso dos produtos derivados dessa planta é necessário que ele se cadastre junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio de um formulário eletrônico disponível no Portal de Serviços do Governo Federal. O cadastramento é feito em nome do paciente ou de um responsável legal e a aprovação do cadastro estará sujeita à avaliação da ANVISA (Brasil, 2022).

Um outro avanço no âmbito da legalização da maconha foi a RDC Nº 327 de dezembro de 2019, que permitiu a fabricação de produtos para fins medicinais a partir da importação de matérias-primas extraídas da *cannabis sativa*, destinadas exclusivamente para administração oral ou nasal. Esses medicamentos agora podem ser comercializados por farmácias e drogarias devidamente autorizadas, e os pacientes têm acesso a eles mediante apresentação de prescrição médica. De acordo com essa resolução, é estabelecido que os produtos contendo ativos de *cannabis sativa* devem possuir uma concentração mais elevada de CBD e uma quantidade inferior a 0,2% de THC e, caso haja produtos com teor de THC acima de 0,2%, estes são destinados exclusivamente a pacientes que não têm alternativas terapêuticas ou que se encontram em condições clínicas irreversíveis ou terminais. Essa regulamentação teve o intuito de garantir o acesso controlado e seguro a medicamentos à base de canabinoides, levando em consideração as necessidades específicas dos pacientes e a segurança de seu uso (BRASIL, 2019).

É importante salientar que o uso de *cannabis sativa* e de seus canabinoides sintéticos de maneira irracional pode estar associado a vários efeitos adversos. A exposição a altas concentrações de THC resulta em tontura, sonolência, falta de coordenação motora, convulsões, diminuição do tônus muscular e muitos outros problemas neurológicos e psicológicos. Por isso, o paciente deve estar ciente desses efeitos potencialmente tóxicos ao considerar o uso de canabinoides para fins medicinais e é indubitável que se tenha uma legislação que controle o seu uso de forma segura e racional (Breijyeh *et al.*, 2021).

5. CONCLUSÃO

Ao avaliar os artigos científicos que compuseram essa revisão foi possível perceber que as substâncias derivadas da *Cannabis sativa*, THC e CBD, quando administradas em conjunto e em pequenas doses apresentam efetividade no tratamento da DP. A maior parte dos pacientes com esse distúrbio se mostraram a favor do uso medicinal da maconha para redução dos sintomas motores, como as discinesias e a rigidez muscular, e também para melhoria dos sintomas não motores, incluindo problemas relacionados ao sono e ansiedade. O objetivo principal do uso medicinal da *cannabis sativa* é melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa doença.

Apesar dos avanços do uso da *cannabis sativa* na área medicinal, ainda são necessárias mais pesquisas que definam a dose específica para o tratamento de cada paciente, além de estudos que observem os efeitos a longo prazo desses medicamentos à base de *cannabis sativa*, garantindo maior segurança e eficácia do medicamento. Portanto, é de extrema importância que sejam realizados novos estudos controlados utilizando diferentes dosagens e posologias de CBD e THC, com o objetivo de garantir uma indicação precisa para o seu uso e tentar produzir os resultados benéficos já encontrados. Além disso, esses estudos ajudarão a aprofundar sobre os mecanismos de ação responsáveis por esses efeitos terapêuticos.

Ademais, é importante manter a população ciente dos benefícios que a *cannabis sativa* pode trazer no tratamento de inúmeras doenças, mostrando que seu uso será feito de maneira controlada e de forma legal, a fim de que acabe o preconceito com o uso da maconha e aqueles que necessitam possam se beneficiar sem ser necessário tanta burocracia e barreiras financeiras para ter acesso a um medicamento tão essencial em suas vidas.

6. REFERÊNCIAS

ANTONY, P. M. A. et al. The hallmarks of Parkinson's disease. **The FEBS Journal**, vol. 280, p. 5981-5993, 11 mai. 2013.

BALASH, Yacov et al. Medical Cannabis in Parkinson Disease: Real-Life Patients' Experience. **Clinical neuropharmacology**, vol. 40, p. 268-272, nov. 2017.

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

BRASIL Ministério da saúde. Dia Mundial de Conscientização da DP: avançar, melhorar, educar, colaborar. Biblioteca Virtual em Saúde, 2022. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/11-4-dia-mundial-de-conscientizacao-da-doenca-de-parkinson-avancar-melhorar-educar-colaborar/>. Acesso em: 22 mai. 2023.

BRASIL. RESOLUÇÃO RDC Nº 660, DE 30 DE MARÇO DE 2022. Define “Os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde.” **Ministério da Saúde/ ANVISA**. Publicado em: 31/03/2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-660-de-30-de-marco-de-2022-389908959>. Acesso em: 02 jul. 2023.

BRASIL. RESOLUÇÃO RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019. Dispõe “sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação e estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais”. **Ministério da Saúde/ ANVISA**. Publicado em: 11/12/2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acesso em: 02 jul. 2013.

BREIJYEH, Zeinab et al. Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. **Toxins** vol. 13, Feb. 2021

BRIDGEMAN, M.B.; DANIEL, T. A. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. **Peer-reviewed journal for formulary management** vol. 42, p. 180-188, 2017.

CABREIRA, V.; MASSANO J. Parkinson's Disease: Clinical Review and Update. *Acta Med Port* [Internet], 2019. Disponível em <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/11978>. Acesso em: 23 mai. 2023.

CASSANO, Tommaso et al. From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. **Frontiers in pharmacology**. Mar. 2020.

CASTRO, LUIS HENRIQUE. SISTEMA ENDOCANABINÓIDE: CONCEITOS, HISTÓRIA E POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS. **Ciências e cognição**, 2018. Disponível em: <https://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/arquivos/4365>. Acesso em: 16 jul. 2023.

CHAGAS M. H et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. **Journal of psychopharmacology**, vol.11, p. 1088-1098, 18 set. 2014.

CHAUDHURI, K. R et al. Motor and Nonmotor Complications of Levodopa: Phenomenology, Risk Factors, and Imaging Features. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, vol. 33, p. 909-919, jul. 2018.

COORAY, R et al. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. **Molecular neurobiology**, vol. 57, p. 4878-4890, 19 ago. 2020.

CURY, R.D.M.; DA SILVA, E.G.; NASCIMENTO, F.P. O sistema endocanabinoide e o potencial terapêutico da cannabis como antiespasmódico: uma revisão da literatura. *Rev. Bras. de Iniciação Científica (RBIC)*, v. 7, n.2, p. 148-170, 2020.

DEUEL, Lisa M.; SEEBERGER, Lauren C. Complementary Therapies in Parkinson Disease: a Review of Acupuncture, Tai Chi, Qi Gong, Yoga, and Cannabis. **Neurotherapeutics**, vol. 17, p. 1434–1455, out. 2020.

DONLEY, Sarah et al. Use and perceived effectiveness of complementary therapies in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders** vol. 58, p. 46-49, jan. 2019.

DORSEY, E Ray et al. “The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic.” **Journal of Parkinson's disease** vol. 8, 2018.

DOS SANTOS R.G; Hallak J. E. C, Crippa J. A. S. The use of cannabidiol (CBD) in the treatment of Parkinson's disease and its comorbidities. **Rev. Med (São Paulo)**, jan.-fev, 2019.

ELSOHLY, M. A. et al. Phytochemistry of Cannabis sativa L. **Progress in the chemistry of organic natural products** vol. 103, p. 1-36, 2017.

ERGA, A.H; GRØDEM, J.M; ALVES, G. Cannabis use in Parkinson's disease: A nationwide online survey study. **Acta Neurol Scand**, 2022.

FISCHEDICK, Justin T. Identification of Terpenoid Chemotypes Among High (*trans*- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol) - Producing *Cannabis sativa* L. Cultivars. **Cannabis and cannabinoid research** vol. 2, p. 34-47, 1 mar. 2017.

FONOFF, E. Parkinson: sintomas, tratamento e diagnostico. Dr Erich Fonoff [blog], 2020. Disponível em: <https://www.erichfonoff.com.br/doenca-de-parkinson/>. Acesso em: 24 de maio 2023.

GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet Neurol**, vol. 16, p. 877-897, 2017.

GUERRERO, R. O. M; MILLÁN S. I. Cannabis y los sistemas exocannabinoide y endocannabinoide. Su uso y controversias. **Gaceta medica de Mexico**, vol. 155, p. 508-512, 2019.

GUTIERREZ-VALDEZ, A. L. *et al.*, The combination of oral L-DOPA/rimonabant for effective dyskinesia treatment and cytological preservation in a rat model of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. **Farmacologia comportamental**, 2013.

JUNIOR N.C.F. *et al.* Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. **Braz J Psychiatry**. Jul. 2019.

KINDRED, J. H *et al.* Cannabis use in people with Parkinson's disease and Multiple Sclerosis: A web-based investigation. **Complementary therapies in medicine**, vol. 33, p. 99-104, ago. 2017.

KLUGER, Benzi *et al.* The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, vol. 30, p. 313-327, mar. 2015.

LOPES, C. T. O. Uso medicinal da Cannabis Sativa no tratamento do Mal de Parkinson, 2021.

LUCAS, C. J. *et al.* The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **British journal of clinical pharmacology**, vol. 84, p. 2477-2482, 2018.

MACCALLUM, C. A; ETHAN B. R. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. **European journal of internal medicine**, vol. 49, p. 12-19, 2018.

OLIVEIRA, N. Cannabis medicinal: realidade à espera de regulamentação. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/infomaterias/2021/07/cannabis-medicinal-realidade-a-espera-de-regulamentacao>. Acesso em: 28 jul. 2023.

OMS - Organização Mundial de Saúde. UN Commission on Narcotic Drugs reclassifies cannabis to recognize its therapeutic uses. Publicado em: 4 dez. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/04-12-2020-un-commission-on-narcotic-drugs-reclassifies-cannabis-to-recognize-its-therapeutic-uses>. Acesso em: 02 jul. 2023.

SCHILLING S.; MELZER R.; MCCABE PF. *Cannabis sativa*. **Current Biology**, vol 30, p. 8-9, 06 jan. 2020.

SHEIKH NK, D. A. Cannabinoids. **StatPearls**. Jan. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556062/>.

SILVA M.L.O.; FREITAS M.T.S. Toxicological analysis of cannabis sativa and its therapeutic benefits. **Brazilian Journal of Development**, vol. 7, p. 63013-63023, jun. 2021.

VIANA, Milena de Barros et al. *Cannabis sativa* and Cannabidiol: A Therapeutic Strategy for the Treatment of Neurodegenerative Diseases? **Medical cannabis and cannabinoids** vol. 5, p. 207-219, 14 nov. 2022.