

O uso de canabinóides no tratamento da Doença Parkinson: revisão sistemática da literatura

The use of cannabinoids in the treatment of Parkinson's disease: a systematic review of the literature

Resumo: A *Cannabis* vem sendo utilizada no tratamento de diversas doenças bem como de forma recreativa ao longo do tempo. Por outro lado, observa-se no cenário atual o crescimento de pesquisas acerca do uso dessa planta no tratamento da Doença de Parkinson (DP). O presente estudo objetivou realizar uma revisão sistemática sobre o uso de derivados do *Cannabis sp* no tratamento da DP. O caminho metodológico percorrido foi de um levantamento bibliográfico teórico descritivo da *Cannabis*, seu efeito no organismo, definição da DP e o emprego da *Cannabis* na DP e apresentação de uma tabela reunindo os estudos encontrados acerca da *Cannabis* e DP, através da ferramenta PRISMA (Revisões Sistemáticas e Meta-Análises). Os resultados obtidos foram: foram achados um total de 205 estudos que, após a filtragem pelo PRISMA, foram analisados 19 artigos, com humanos, animais e células do corpo em que 17 apresentaram efeitos positivos e dois efeitos negativos. Dentre os achados positivos se encontram: diminuição das dores, melhora da capacidade motora, diminuição da fadiga e atenuação cognitiva. Dentre os achados negativos apresentam-se: não melhora de nível de dor e no distúrbio do sono. É importante ressaltar que as dosagens, os meios de admissão e os estágios em que o sujeito se encontra na DP são variados. Conclui-se que Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) provoca efeito relaxante, euforizante, analgésico e anti-inflamatório e cannabidiol (CBD), ocasiona efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, antiespasmódico, antioxidante, antipsicótico e ansiolítico, fazendo que ambos canabinóides de fato auxiliem na melhora de diversos sintomas da DP.

Palavras-chave: *Cannabis sp*; Tetraidrocanabidiol; Canabidiol, Doença de Parkinson.

Abstract: Cannabis has been used in the treatment of several diseases as well as recreationally throughout time. On the other hand, the current scenario shows the growth of research on the use of this plant in the treatment of Parkinson's disease (PD). The present study aimed to conduct a systematic review on the use of Cannabis sp derivatives in the treatment of PD. The methodological path followed was a descriptive theoretical bibliographic survey of Cannabis, its effect on the body, definition of PD and the use of Cannabis in PD and presentation of a table gathering the studies found on Cannabis and PD, through the PRISMA tool (Systematic Reviews and Meta-Analyses). The results obtained were: a total of 205 studies were found that, after filtering by PRISMA, 19 articles were analyzed, with humans, animals and body cells in which 17 presented positive effects and two negative effects. Among the positive findings are: pain reduction, improved motor skills, fatigue reduction, and cognitive attenuation. Among the negative findings were: no improvement in pain level and sleep disturbance. It is important to note that the dosages, the means of admission and the stages in which the subject is against in PD are varied. It is concluded that Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) causes relaxing, euphorizing, analgesic and anti-inflammatory effects and cannabidiol (CBD) causes analgesic, anti-inflammatory, antispasmodic, antioxidant, antipsychotic and anxiolytic effects, making both cannabinoids indeed help in the improvement of several PD symptoms.

Keywords: *Cannabis sp*; Tetrahydrocannabinol; Cannabidiol; Parkinson Disease.

Introdução

A *Cannabis* é uma planta comumente conhecida como maconha e *marijuana*. A principal hipótese sobre a origem do seu cultivo pelos humanos é na Ásia Central, sendo difundida ao longo dos tempos através da migração. Inicialmente, a *Cannabis* era consumida com os alimentos, utilizada em rituais religiosos sendo chamada de “Planta dos Deuses” e, mais recentemente, como fonte de tratamento farmacológico e uso recreativo (1).

Entretanto, mesmo que a sua utilização seja antiga, no Brasil é proibido o consumo, plantio e importação da planta desde 2006. Segundo Barros e Peres (2), a proibição do uso da *Cannabis* no Brasil tem sua origem no processo de escravidão do país enquanto Colônia portuguesa. Logo, haviam punições para os hábitos da população negra dentre eles o consumo da *Cannabis*.

A primeira Lei, tanto mundial, quanto brasileira, que proibia oficialmente a maconha, conhecida na época como “pito de pango”, foi em 1830, pela Câmara Municipal do Rio de Janeiro. Dando continuidade a tal proibição, em 1938 foi assinado decreto-lei nº 89 (3), que tem como finalidade a fiscalização dos entorpecentes, incluindo a *Cannabis*. Em 2006, aprovou-se a Lei Antidrogas (4), que torna crime a importação, exportação, produção, guarda e consumo da *Cannabis*.

Assim, devido a proibição e o englobamento da *Cannabis* como droga ilícita, o uso farmacológico da planta no Brasil ainda passa pela resistência de sua utilização, sendo necessária a permissão das esferas governamentais. Apenas em 2022 foi aprovada a Resolução RDC nº 660 (5) para importação de produtos derivados da *Cannabis* para tratamento de saúde, podendo ser possível após a autorização da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

Apesar de tais percalços e obstáculos, a *Cannabis* tem se mostrado uma planta promissora no tratamento de diversas doenças, como a Doença de Parkinson. Dessa forma, a doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, sendo a segunda mais recorrente. A DP foi denominada em referência a James Parkinson, o primeiro a descrever as manifestações. Dentre os principais sintomas estão a degeneração da substância negra, perda dos neurônios dopaminérgicos e danificação dos movimentos corporais (6).

Porém, apesar de não ter cura, a DP é tratável para uma melhora de vida do paciente, com tratamentos alternativos como por exemplo com *Cannabis*. Essa associação foi possível devido a existência dos receptores de canabinóides presentes no organismo e capazes de se

ligar a canabinoides endógenos e exógenos. Sabe-se que alguns dos canabinóides presentes na *Cannabis* atuam como neuroprotetores, proporcionando efeito anti-oxidante, relaxante e anti-inflamatório para os sintomas da DP (7, 8, 9).

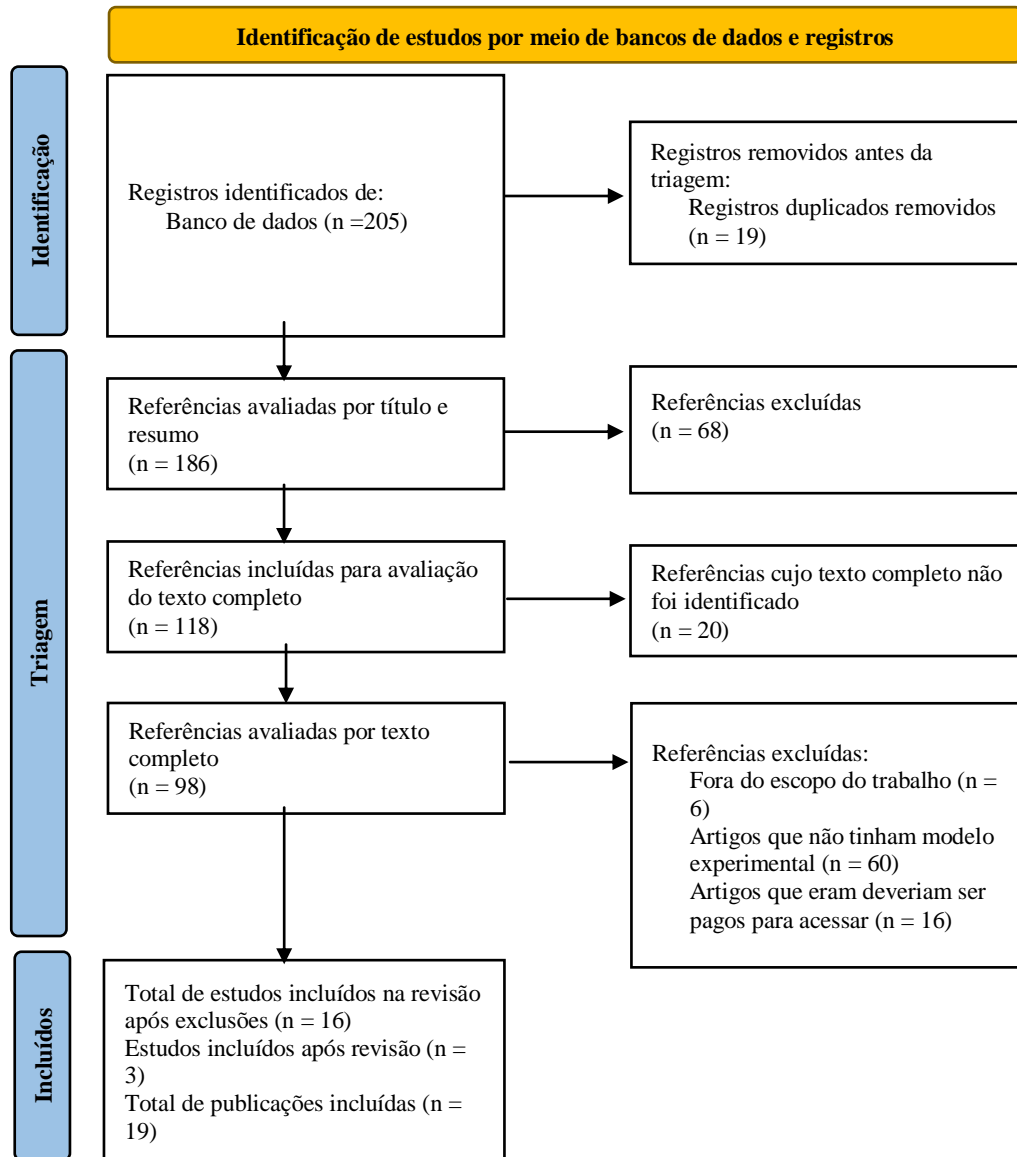
Portanto, o presente estudo tem como pergunta norteadora quais são os efeitos terapêuticos advindos da utilização farmacológica da *Cannabis* no tratamento da Doença de Parkinson?. O objetivo geral do presente trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso de derivados da *Cannabis sp* no tratamento da doença de Parkinson.

Materiais e métodos

A presente pesquisa trata-se de uma revisão sistemática da literatura, dividida em duas partes. No primeiro momento, foi feita uma revisão teórica sobre a *Cannabis*, o sistema endocanabinoide, a doença de Parkinson e os efeitos do tratamento com canabinoide na doença de Parkinson. Após a escolha dos artigos, os mesmos foram analisados e catalogados considerando cinco tópicos, 1) generalidades *Cannabis*; 2) canabinóides; 3) sistema endocanabinóide; 4) doença de Parkinson - fisiopatologia e tratamentos convencionais e 5) uso dos canabinoides no tratamento de Doença de Parkinson.

No segundo momento, foi utilizada a ferramenta Revisões Sistemáticas e Meta-Análises, PRISMA (10), para descrever o caminho percorrido até os resultados, compilados em 19 pesquisas. Como podemos observar no diagrama 1, os 205 registros encontrados foram pesquisados nas bases de dados PubMed, BSV (Biblioteca Virtual em Saúde) e CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) periódicos, através das palavras-chave canabinoide and (e) Doença de Parkinson. Os critérios para inclusão na pesquisa foram: (a) data de publicação a partir de 2000; (b) ser um modelo experimental; (c) ter como método principal de tratamento com canabidiol. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos não disponibilizados na íntegra, artigos que necessitam de um custo adicional para acessá-lo, artigos publicados anteriormente ao ano 2000, artigos que não se encaixaram no tema pesquisado e pesquisas que não tenham modelo experimental.

Diagrama 1: Fluxograma descritivo da pesquisa bibliográfica teórica feita através de banco de dados e registros.



BATISTA; SILVA; SALAZAR, 2023.

Revisão bibliográfica

Generalidades *Cannabis* e sua aplicabilidade

Do ponto de vista biológico, a *Cannabis* é uma planta que pertence ao reino *Plantae*, do segmento das urticales, da família das *cannabaceae*. A referida família tem dois gêneros, sendo eles: *Humulus* e a *Cannabis*. Ambas se diferenciam devido aos compostos mais predominantes, a forma de crescimento e as características morfológicas. Segundo Bonini *et al* (11), a *Cannabis sativa L.* originalmente cultivada na Ásia Central (Índia e China) tem sido utilizada de diversas formas, como fonte fibrosa, óleos, medicina e cultos religiosos. Na composição química ativa da *Cannabis*, os elementos presentes são: canabinóides, terpenóides, flavonóides e alcalóides. O composto mais ativo da *C. sativa L.* são os canabinóides e existem mais de 104 encontrados atualmente (12).

A classificação das espécies de *Cannabis* tem sido alvo de discussão visto que cada autor defende uma classificação. Assim, a taxonomia da *Cannabis* até 2005 era:

Cannabis sativa L

Cannabis indica Lam

Cannabis ruderalis Jan

Cannabis sativa L. var. spontanea Vav

Cannabis sativa L. subsp. sativa var. sativa

Cannabis sativa L. subsp. sativa var. spontanea Vavilov

Cannabis sativa L. subsp. indica Lam. var. indica Lam

Cannabis sativa L. subsp. indica Lam. var. kafiristanica Vavilov

Diante disso, Hilling (13) propôs uma nova classificação da *Cannabis* a qual ainda continua em vigor. Para o autor, ela pode se dividir em: *C. sativa* e *C. indica*. Há uma possível terceira classificação, a *ruderalis*, que pode ser encontrada na Ásia Central e que é menos usada na parte ocidental do globo. A *Cannabis* também é usada para confeccionar materiais fibrosos resistentes, servindo como matéria-prima.

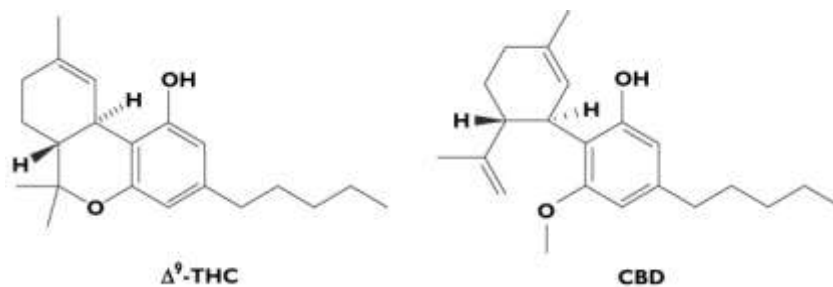
Além disso, a *Cannabis* é popularmente conhecida na sociedade pelo seu uso recreativo, com o nome de maconha. Por outro lado, a *C. sativa* vem sendo utilizada para o tratamento farmacológico contra o câncer, epilepsia, esquizofrenia e Doença de Parkinson,

dentre outros. O tratamento dessas doenças com *Cannabis* é possível devido as propriedades de alguns canabinoides que promovem efeitos analgésicos, sedativos e antioxidantes (1, 14).

Canabinoides e mecanismo de ação

De acordo com McPartland e Russo (15), os canabinóides são parte do grupo denominado de C21, que correspondem os fitocannabinóides produzidos pela *Cannabis*. Segundo os autores, os mais importantes fitocannabinóides e suas propriedades são: 1) Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) que produz efeito relaxante, euforizante, analgésico e anti-inflamatório; 2) cannabidiol (CBD), promove efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, antiespasmódico, antioxidante, antipsicótico e ansiolítico; 3) cannabinol (CBN), oxidativo efeito sedativo e antibiótico; 4) canabicromeno (CBC), anti-inflamatório, antibiótico e antifúngicos; 5) canabigerol (CBG), anti-inflamatório, antibiótico e antifúngico; 6) Δ -8-tetrahydrocannabinol (Δ -8-THC), propriedades parecidas com o Δ -9-THC, porém, com menos psicoatividade, mais estabilidade e antiemético; 7) tetra-hidrocanabivarina (THCV), analgésico e euforia (15). Dentre tais fitocannabinóides, os componentes que se destacam são o THC e CBD, que são considerados responsáveis pelos efeitos recreativos e terapêuticos da planta, respectivamente tendo suas fórmulas apresentadas na figura 1.

Figura 1: Estrutura química do Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) e do Canabidiol (CBD).



Fonte: 16. Adaptado por BATISTA; SILVA; SALAZAR, 2023.

Como mencionado anteriormente, a *Cannabis* desde os primórdios teve aplicações terapêuticas. Os canabinoides mencionados acima são constituintes já conhecidos e utilizados para diversas aplicações farmacológicas. Além desses, Russo (17) descreve que ainda há outros canabinoides com potencial terapêutico. Dentre eles estão: a), o nabilone é um canabinóide sintético parecido com o THC, mas que possui maior potência do que o supracitado. Entretanto, diferente do THC, o nabilone tem menos probabilidade de causar sensação de euforia.

Ele está sendo usado no Canadá, Reino Unido e Austrália para diminuir náusea em quimioterapia; b) levonantradol® é um canabinóide sintético criado pela empresa *Pfizer* e cujo principal efeito terapêutico é a diminuição da dor, porém, ainda são necessários mais estudos para verificação dos efeitos adversos; c) o ácido ajulémico (CT3) é um canabinoide que tem sido utilizado como analgésico e anti-inflamatório (15); d) o dexamabinol (HU-211) um canabinoide sintético desenvolvido a partir do Δ^8 -THC que não possui efeito psicoativo. Ele possui propriedade antioxidante e anti-inflamatória. e ainda está sendo estudado; e) o HU-308 que foi criado sinteticamente pela pesquisa israelense *Raphael Mechoulam's* laboratórios, sendo observados os efeitos do canabinóide em animais de experimentação. Dentre os efeitos terapêuticos divulgados estão a inibição da defecação, diminuição da pressão arterial, efeito anti-inflamatório e analgésico e f) o SR141716 (rimonabanto) que possui efeito anti-obesidade, agindo na redução da fome (15).

Sistema Endocanabinoide

Segundo Fonseca *et al* (18), o Sistema Endocanabinóide (ECS) possui a função de homeostasia para com outros sistemas do organismo dos seres humanos. O ECS está formado por compostos endógenos parecidos com endocanabinóides (tetrahydrocannabinol), seus receptores canabinóides (CB1 e CB2) e as enzimas inclusas no processo de metabolismo. Anteriormente se acreditava que o THC exercia seus efeitos através da associação com as membranas celulares. Porém, posteriormente, percebeu-se a interação com receptores específicos, denominados de receptor canabinóide 1 (CB1) e receptor canabinóide 2 (CB2). Verificou-se também que enquanto o CB1 encontra-se em abundância no sistema nervoso central (SNC), o CB2 está localizado comumente em órgãos e tecidos periféricos.

De acordo com Paiva (19), o CB1 pode ser encontrado nas camadas internas do bulbo olfativo; hipocampo; estriado lateral; núcleos estriatais; cerebelo; prosencéfalo; certos núcleos do tronco cerebral; medula espinhal; áreas do córtex cerebral; septum; amígdala; hipotálamo ventromedial; subnúcleo lateral do núcleo interpeduncular; núcleo parabraquial; núcleo do tracto solitário; corno dorsal da medula; baixa densidade no tálamo; demais núcleos do tronco cerebral e corno ventral da medula. O CB1 é geralmente achado em regiões relacionadas com a motricidade, funções cognitivas e entre outros. Além disso, eles são encarregados pela maior parte dos efeitos psicotrópicos. No SNC, podem ser localizados no processo pré-sináptico e, às vezes, no pós-sinapse e glia. Importante ressaltar que o CB1 também foi encontrado em regiões periféricas, como gordura, fígado, pâncreas e músculo esquelético.

Com relação, ao receptor CB2, ele está localizado no sistema imunológico, apesar de ser encontrado no SNC na microglia e pós-sinapse. Assim, podem ser achados em macrófagos, osteoclastos, osteoblastos, linfócitos e células NK, mastócitos queratinócitos da epiderme e nas células epiteliais dos folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas exócrinas (19).

É importante ressaltar que os agonistas endógenos se ligam ao CB1 e o CB2 do sistema endocanabinóide formando uma rede de comunicação. A ativação expressiva desses receptores no tecido adiposo regula a lipogênese e aumenta a expressão de genes que afetam o metabolismo dos lipídeos, e também dos carboidratos. Todos esses aspectos desde a atuação no tecido e regulação da lipogênese são importantes para o controle do peso corporal e da síndrome metabólica (20).

Outro dado importante é que, os receptores canabinóides pertencem à superfamília dos receptores de membrana ligados a proteína G e a ativação deles inibe a adenilato- ciclase, o que consequentemente provoca o fechamento dos canais de cálcio e abertura dos canais de potássio, com estimulação de proteínas quinases. O CB1 é considerado o maior receptor GPCR (receptores acoplados a proteínas G) no cérebro com predominância nos neurônios pré-sinápticos, presente também no sistema nervoso periférico (20).

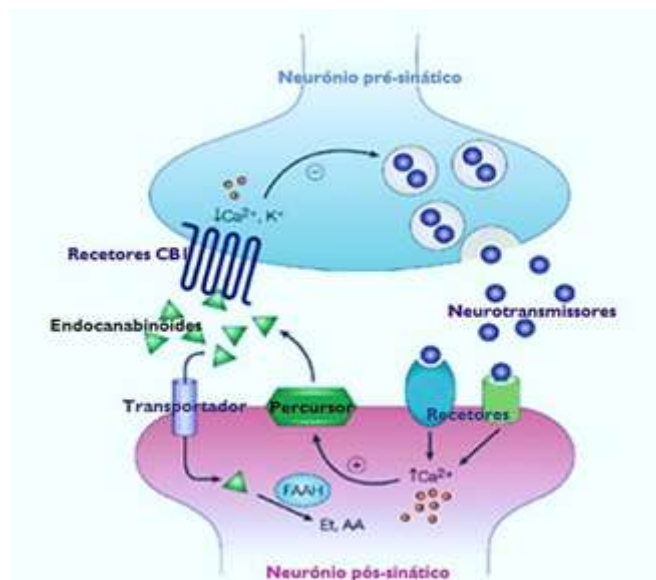
Fisiologicamente, um dos endocanabinóides que ativa os receptores canabinóides CB1 é anandamina (AEA). A síntese da AEA é mediada por uma fosfolipase específica e outra lipase. Após serem sintetizados, os endocanabinóides são degradados, pois não são armazenados (18). Além disso, quando o CB1 é ativado, o fígado é estimulado – sem esta, existe uma dosagem pequena de endocanabinóides que, com a ativação, acontece o fenômeno inverso – provocando um aumento das enzimas (Acetil-CoA), a carboxilase (ACCase), ácidos graxos e lipogênese.

O segundo tipo de receptores, CB2, foram detectados nos órgãos e tecidos periféricos. Dentre as moléculas capazes de ativação desses receptores são 2-araquidonilglicerol (2-AG), a virodamina, a N-araquidonildopamina e o 2-araquidonilgliceril éter (18). A ativação, do CB2 altera, em sua maioria, o sistema imunológico, agindo na memória, dor, inflamação, dentre outros (18, 21).

Considera-se que, os endocanabinóides agem como mensageiros cerebrais (22). Esse processo inicia-se no neurônio pós-sináptico o que provoca excitação e despolarização. A síntese dos endocanabinóides acontece por meio do influxo de íons de cálcio, estimulando os

fosfolipases. Os endocanabinóides são liberados na fenda sináptica e se ligam aos receptores CB1 (20). Todo o processo do sistema endocanabinóide pode ser visto na figura 4:

Figura 4. Transferência endocanabinóide: liberação de neurotransmissores que se associam aos receptores do neurônio pós-sináptico, havendo dispersão de ECBs e associação com CB1.

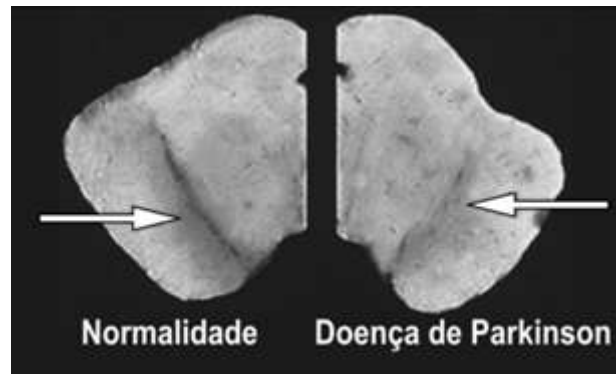


Fonte: 23.

Doença de Parkinson - fisiopatologia e tratamentos convencionais

De acordo com Fialho *et al* (24) e Fischer (25) a Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa, crônica e gradativa. A DP afeta a fabricação de dopamina na substância negra (figura 2) e gânglios basais, provocando a morte dessas células e que levam a danificação dos movimentos corporais. Sem os neurônios dopaminérgicos ocasiona-se uma série de problemas como discinesia, rigidez, bradicinesia, hipotensão ortostática e apresentações psiquiátricas. O maior fator de risco para a doença é a idade avançada, que por sua vez acomete indivíduos a partir dos 55 anos de idade, sendo cerca de 1% de pessoas atingidas dos 55 aos 65 anos, e dos 75 aos 85 anos, cerca de 2,5%, atingindo a maioria do sexo masculino (7, 26).

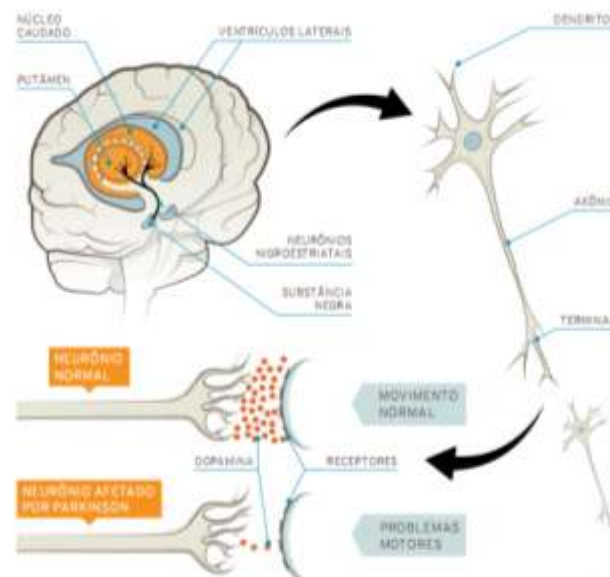
Figura 2: Tomografia da degeneração da substância negra na DP.



Fonte: 25.

Além disso, a fisiopatologia da DP (conforme a figura 3) é dividida em três fatores: anatômicos, bioquímicos e moleculares. Em relação a anatomia, a estrutura subcortical – que é responsável pela coordenação motora e algumas funções cognitivas e de humor – é afetada, sendo essas os núcleos da base (caudado, putâmen, globo pálido, substância negra e núcleo subtalâmico) e suas conexões (7).

Figura 3. Fisiopatologia da DP.



Fonte: 27.

As conexões dos núcleos da base sofrem perda dopaminérgica na substância negra (SNc), causando alterações excitatórias e inibitórias generalizadas. Após a substância negra ser alterada, o resto da cadeia da saída fisiológica também será, o núcleo subtalâmico (STN) capta menos sinais inibitórios do globo pálido externo (GPe) e, assim, encaminha maiores

sinais excitatórios para o globo pálido interno e substância negra reticulada (GPi e SNr). Logo, esse encadeamento leva a inibição do tálamo, o qual manda menos informações excitatórias para o córtex motor, em que, conseqüentemente, leva a rigidez e bradicinesia (7).

De acordo com Gomes (7) e Santos, Hallak e Chippa (8) a degeneração dos neurônios que leva a uma neurotransmissão dopaminérgica defeituosa pode ser tratada através do uso levodopa (L-DOPA), porém, sua administração pode diminuir os efeitos com o passar do tempo e também há a possibilidade de gerar efeitos colaterais graves, como movimentos involuntários (discinesia tardia). Já o tratamento realizado com os canabinoides da *Cannabis sp*, CBD e THC, tem se mostrado eficiente a longo prazo (7, 8).

No Brasil, a ANVISA possui uma relação de medicamentos que podem ser utilizados no tratamento de DP. De acordo com o documento, os fármacos que podem ser utilizados no tratamento de DP são: levodopa/carbidopa; levodopa/benserazida; bromocriptina; pramipexol; amantadina; biperideno; Triexifenidil; selegilina; tolcapona; entacapona. Os resultados esperados para o uso de cada medicamento estão relacionados ao controle sintomático da enfermidade, principalmente na melhoria do sistema motor (28).

Uso dos canabinoides no tratamento de Doença de Parkinson

O uso de *C. sativa* no tratamento da DP obteve maior significação e aceitação após o descobrimento do ECS. Para o tratamento da Doença de Parkinson, os fitocanabinóides mais utilizados são o delta-9-tetraidrocanabinol e canabidiol (8). Segundo Gomes (7), o canabinóide tetraidrocanabinol (THC) liga-se aos receptores CB1 e CB2 através da proteína G. Na fase pré-sintomática da DP, ocorre uma dessensibilização dos receptores de CB1 e posteriormente auxilia no desenvolvimento da enfermidade. Com o uso da *C. sativa*, o THC e o CBD se ligam aos receptores CB1 e CB2 no ECS e isto provocaria liberação ou inibição dos neurotransmissores. Sendo assim, considera-se que os canabinóides agem como agentes neuroprotetivos (7). Diversos autores afirmam que, os canabinoides presentes na *C. sativa* teriam efeito como antioxidante, antiinflamatório, anticonvulsivante e sedativo para os sintomas de DP (7, 8, 9, 29).

Devido ao preconceito sofrido pelo uso recreativo da planta no Brasil e as normativas restritivas, o país ainda não conseguiu aprovar leis nacionais que instituissem o uso da planta de *Cannabis* para o tratamento da DP. O Governador do Estado de São Paulo, Tarcísio Freitas, aprovou em 2023 a Lei nº 17.618 (30), que promove o fornecimento de medicamentos a base de *Cannabis* na saúde pública do Estado, sendo inclusos medicamentos de

canabinóides, canabidiol e tetrahydrocannabinol. Atualmente, apenas a empresa *Prati Donaduzzi* detem a autorização para comercialização do princípio ativo do CBD, sem o composto THC, vendida com a receita tipo azul e custando em torno de dois mil reais (31).

Em relação a eficácia da *Cannabis* no tratamento da Doença de Parkinson, a pesquisa de Barbosa *et al* (29) obteve resultando identificando que o THC pode mediar os efeitos da serotonina. Possuindo efeitos como a proteção cerebral, evitaria a degeneração devido a doença, e a redução de náuseas. Considera-se que o risco de efeitos psicopatológicos graves com o uso de canabinóides pode chegar a 1% isso pode depender da proporção de THC que está presente no tratamento, mas não há relatos de efeitos colaterais graves. Recentemente, estudos apontam que CBD puro no tratamento de pacientes com DP revelaram efeito positivo sobre seus sintomas psicóticos, o sono e a qualidade de vida dos pacientes (29).

Resultados e discussão

Assim, segundo Santos, Hallak e Chippa (8), o uso de *Cannabis* no tratamento da Doença de Parkinson obteve maior aceitação nos últimos anos. Os fitocannabinóides mais utilizados como recursos terapêuticos são o delta-9-tetraidrocanabinol e canabidiol, assim como destacado anteriormente. Devido a essa aceitação, novas pesquisas foram desenvolvidas para melhor entendimento dos benefícios da utilização da *Cannabis*. Assim, a tabela 1 representa a síntese dos resultados encontrados de tais estudos.

Tabela 1 – Levantamento bibliográfico de estudos experimentais em humanos, animais e células humanas com canabinóides exógenos e fármacos com componentes de *Cannabis* (CBD, THC, 6-OHDA, Nabilona, e *Cannabis* Medicinal e comuns)

(continua)

| Canabinoide | Dose | Modelo Experimental | Objetivo | Conclusão | Autores |
|------------------|--|-------------------------|---|--|---------|
| Δ^9 -THCV | 2 mg.kg-1 | Ratos | Demonstrar que o Δ^9 -THCV (Δ^9 -Tetraidrocanabivarina) pode aliviar os sintomas associados à DP ao bloquear os receptores CB1 em doses baixas e induzir neuroproteção. | Dadas suas propriedades antioxidantes e sua capacidade de ativar CB2, mas bloquear os receptores CB1, Δ^9 -THCV tem um potencial farmacológico para retardar a progressão da doença na DP e também para melhorar os sintomas parkinsonianos. | 32 |
| CBD e THC | Volume de 10 mL/kg. | Ratos | Investigar se o CBD poderia prevenir a catalepsia induzida por drogas com mecanismos farmacológicos distintos que incluem bloqueio do receptor de dopamina, óxido nítrico sintase (NOS) e agonismo do receptor CB1. | O CBD atenua a catalepsia induzida por drogas com diferentes mecanismos por meio da facilitação da neurotransmissão mediada pelo receptor 5-HT 1A, sugerindo que poderia ser útil no tratamento de distúrbios do estriado. | 33 |
| Canabidiol | As soluções foram dadas em um volume de 1 ml/kg de peso corporal. | 40 ratos | Investigar se o tratamento com CBD atenuaria as deficiências motoras e cognitivas induzidas pela administração repetida de reserpina em ratos. | O CBD é capaz de atenuar as deficiências motoras e cognitivas induzidas pela reserpina, sugerindo o uso desse composto na farmacoterapia da doença de Parkinson e discinesia tardia. | 34 |
| THC, 6-OHDA | Doses variadas de <i>Cannabis</i> , 6-OHDA, L-DOPA com concentrações destiladas de Δ^9 -THC | 42 ratos | Avaliar os efeitos da <i>Cannabis</i> nos distúrbios motores e investigar se ela pode compensar os níveis de proteínas sinápticas estriatais. | O consumo de <i>Cannabis</i> diminuiu significativamente a rotação contralateral induzida por apomorfina, o tempo de viagem do feixe, o tempo de congelamento do feixe e o tempo de catalepsia, mas aumentou significativamente a latência para cair no teste rotarod, tempo de equilíbrio e nível de proteína de PSD-95 e receptor de dopamina D1 no 6-OHDA + grupo da maconha. | 35 |
| THC | MPP ⁺ (5 mM), paraquat (500 μ M) | Células neurais humanas | Investigar as propriedades protetoras do Δ^9 -THC. | Demonstrou-se a regulação positiva do receptor CB1 em resposta direta à lesão neuronal em um modelo de cultura | 36 |

| | | | | | |
|-----------------|---|---|--|---|----|
| | lactacistina (20 µM), todos para observar o efeito neuroprotetivo do canabinóide | | | de células de DP humana e um efeito protetor neuronal direto do Δ^9 -THC. | |
| <i>Cannabis</i> | Fumo por conta própria | 85 pacientes com DP que faziam uso da <i>Cannabis</i> | Avaliar a experiência do uso da <i>Cannabis</i> em portadores de DP. | O presente estudo avaliando o uso espontâneo de <i>Cannabis</i> natural em pacientes com DP sugere que a <i>cannabis</i> pode melhorar os sintomas de DP e L-discinesias induzidas por dopa. | 37 |
| CBD | 75mg ou 300mg | 21 pacientes com DP | Avaliar os efeitos do CBD na DP globalmente. | Encontrou-se um possível efeito do CBD na melhoria das medidas de qualidade de vida em pacientes com DP sem comorbidades psiquiátricas. | 38 |
| CBD | Três pacientes receberam CBD 75 mg/dia e um recebeu CBD 300 mg/dia. Fumar (doses variadas) após passar pela bateria: Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson, escala analógica visual, escala de intensidade da dor presente, Questionário de dor McGill de forma curta, bem como Questionário do Centro de Pesquisa | 4 pacientes com DP | Descrever os efeitos do CBD nos sintomas de RBD (do inglês, distúrbio comportamental do sono) em pacientes com doença de Parkinson. | CBD é capaz de controlar os sintomas da RBD (do inglês, distúrbio comportamental do sono). | 39 |
| <i>Cannabis</i> | | 22 pacientes com DP | O objetivo do presente estudo observacional aberto foi avaliar o efeito clínico da <i>cannabis</i> nos sintomas motores e não motores da DP. | Houve melhora significativa dos escores de sono e dor. Não foram observados efeitos adversos significativos da droga. O estudo sugere que a <i>cannabis</i> pode ter um lugar no arsenal terapêutico da DP. Estudos maiores e controlados são necessários para verificar os resultados. | 40 |

| Nacional sobre Drogas e Álcool da Pesquisa de Cannabis Medicinal | | | | | |
|--|---|--|--|--|----|
| <i>Cannabis</i> | - | 9 pacientes com DP | Fornecer informações sobre o uso e eficácia de CAM (do inglês, Medicina Complementar Alternativa) em pacientes com DP na área metropolitana de Denver, com atenção especial ao uso de <i>Cannabis</i> . | No geral, nosso estudo transversal foi notável por uma alta taxa de utilização de CAM (Medicina Complementar Alternativa) entre pacientes em DP e altas taxas de eficácia auto-relatada na maioria das modalidades de CAM. A cannabis foi raramente usada em nossa população, mas os usuários relataram alta eficácia, principalmente para sintomas não motores. A <i>cannabis</i> melhorou os escores motores e os sintomas de dor em pacientes com DP, juntamente com um efeito dissociado nos limiares de dor ao calor e ao frio. As vias periféricas e centrais são provavelmente moduladas pela <i>cannabis</i> . | 41 |
| <i>Cannabis</i> | 1g de <i>Cannabis</i> , fumar ou vaporizar | 20 pacientes com DP | Este estudo avaliou o efeito da cannabis nos sintomas motores e parâmetros de dor em pacientes com doença de Parkinson (DP). | Constatou-se que a <i>cannabis</i> medicinal melhora os sintomas da DP nos estágios iniciais do tratamento e não causa efeitos adversos importantes neste estudo retrospectivo piloto de 2 centros. A extensão do uso e os efeitos relatados fornecem suporte para o desenvolvimento de drogas mais seguras e eficazes derivadas da <i>Cannabis sativa</i> . | 42 |
| <i>Cannabis Medicinal</i> | Fumo | 47 pacientes com DP | Relatar os resultados de um estudo de entrevista padronizada que avaliou retrospectivamente os efeitos da <i>Cannabis</i> nos sintomas da doença de Parkinson (DP). | A cannabis pode ter impactos positivos no estado de humor, memória, fadiga e obesidade em pessoas com DP e EM (do inglês, esclerose múltipla). | 43 |
| <i>Cannabis</i> | Formas e doses variadas (em alimentos, defumados ou fumar) | 76, 3% dos participantes avaliados possuíam DP | Avaliar o uso de cannabis em DP e EM (do inglês, esclerose múltipla) e comparar os resultados das avaliações auto-relatadas de incapacidade neurológica entre usuários atuais de cannabis e não usuários. | O conjunto de dados obtidos indicou, de modo geral, potencial dos canabinoides em promover incremento da capacidade motora e funcional do paciente com Doença de Parkinson sem apresentar efeito psicoativo. Entretanto, a faixa de dose utilizada não promoveu melhora dos | 44 |
| THC e CBD | 1º dose: 10 gotas de 250µg de THC e 28µg de CBD. 2º dose: 10 gotas do extrato | 4 pacientes com DP | Avaliar o efeito terapêutico de baixas doses de EPCS (Extrato Padronizado de <i>Cannabis sativa</i>) sob a sintomatologia motora no período off, estado clínico funcional e dor em pacientes portadores da Doença de Parkinson. | | 7 |

| | | | | | |
|----------|---|--|--|---|----|
| | correspondiam à 1000µg de THC e 112µg de CBD | | | níveis de dor em nenhum caso. | |
| CBD | 5 a 20–25 mg | 13 pacientes com DP | Investigar a segurança e tolerabilidade de uma gama de doses de canabidiol (CBD). | O CBD, na forma de Epidiolex (fármaco), pode ser eficaz na DP, mas a dose relativamente alta usada neste estudo foi associada a elevações das enzimas hepáticas. | 45 |
| Nabilona | 1º dose: 0,25 mg uma vez ao dia a 1 mg duas vezes ao dia 2º dose: randomizados 1:1 para continuar com nabilona ou mudar para placebo por 4 semanas | 47 pacientes com DP | Avaliar a eficácia e a segurança da nabilona, um análogo sintético do tetrahydrocannabinol, como tratamento para sintomas não motores (SNM) na doença de Parkinson (DP). | Obteve-se eficácia potencial da nabilona para pacientes com DP com SNM (sintomas não motores) perturbador, que parece ser impulsionado por efeitos positivos no humor ansioso e nos problemas de sono noturno. | 46 |
| CBD | 300mg | 24 pacientes com DP | Avaliar os impactos da administração de CBD nas medidas de ansiedade e tremores. | A administração aguda de CBD na dose de 300 mg diminuiu a ansiedade em pacientes com DP e também houve diminuição da amplitude do tremor em uma situação ansiogênica. | 47 |
| Cannabis | Variáveis | Entrevista com 503 pacientes em que 80% tinham informações sobre DP e Cannabis | Descrever o nível de conhecimento sobre o uso de cannabis como terapia alternativa em pacientes com DP, e estimar a prevalência, as características do uso, as fontes de informação, o acesso à cannabis e os resultados percebidos pelos pacientes. | A prevalência do uso de cannabis para fins terapêuticos foi próxima de 30%. Mais informações sobre eficácia e segurança devem ser obtidas. Entretanto, a busca ativa sobre o uso de cannabis deve ser incluída na prática regular, para alertar os pacientes sobre os riscos do uso de substâncias cuja composição, fabricação e efeitos ainda são desconhecidos. | 48 |
| CBD | 75 a 300 mg | 33 pacientes com DP | Avaliar a eficácia e segurança do CBD para RBD (distúrbio comportamental do sono) na DP. | O CBD, como terapia adjuvante, não mostrou redução nas manifestações de RBD em pacientes com DP. Foi observada uma melhora transitória na satisfação do sono com uma dose de 300 mg. | 49 |

Dessa forma, foram analisados 19 estudos que verificaram a eficácia da utilização de *Cannabis* no tratamento da DP. Os desenhos metodológicos das pesquisas, conforme a tabela 1, variaram muito, sendo alguns estudos *in vivo* em humanos, animais e testes *in vitro* células neuronais. Outras variáveis foram a dose dos canabinóides e a via de administração no organismo.

Foram apresentados em apenas dois estudos (49, 7) o impacto negativo do uso de *Cannabis* para o tratamento da DP. Segundo De Almeida *et al* (49), a *Cannabis* como terapia adjuvante não se mostrou eficiente no decaimento das manifestações de distúrbio do sono em pacientes com DP. De acordo com Gomes (7), a dosagem do fármaco (de bases THC e CBD) utilizado no estudo não registrou melhoras no nível de dor.

Em contraste, as demais 17 pesquisas relatam efeitos positivos do uso de *Cannabis* no tratamento da DP. Dentre os mais relevantes, cabe-se destacar: melhoria da capacidade motora; do humor; da memória; diminuição da fadiga; dos sintomas de obesidade; regulação positiva do receptor CB; dores; suprimento da discinesia; atenuação cognitiva; melhora significativa do sono. Importante ressaltar que os estudos não encontraram efeitos adversos graves da *Cannabis* no organismo.

Conclusão

O uso de canabinóides da *Cannabis* no tratamento de DP é possível, como referido anteriormente, devido a eles agirem no sistema endocanabinóide. Os achados das pesquisas são relacionados com a teoria previamente explanada, de que o Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) provoca efeito relaxante, euforizante, analgésico e anti-inflamatório e cannabidiol (CBD), ocasiona efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, antiespasmódico, antioxidante, antipsicótico e ansiolítico, fazendo que ambos canabinóides de fato auxiliem na melhora de diversos sintomas da DP. Por fim, mais pesquisas são necessárias para compreender até que ponto os canabinóides poderiam substituir alguns dos medicamentos de uso tradicional na DP.

Referências

1. Clarke R, Merlin M. Cannabis: evolution and ethnobotany. Univ of California Press, 2016.
2. Barros, André, Peres. Proibição da maconha no Brasil e suas raízes históricas escravocratas. *Periferia* 3.2 (2011).
3. Brasil. Decreto-lei no 891, de 25 de novembro de 1938. Aprova a Lei de Fiscalização de Entorpecentes. Presidência da República, Casa Civil.
4. Brasil. Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006. Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências. Presidência da República, Secretaria-Geral.
5. 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. *Diário Oficial da União*, edição 62, seção 1, página 333. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
6. Cabreira V, Massano J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. *Acta medica portuguesa* vol. 32,10 (2019): 661-670. doi:10.20344/amp.11978.
7. Gomes ACM. Baixas doses de extrato de (Cannabis sativa) no incremento motor e na dor do paciente com doença de Parkinson: uma série de casos. 2019. Dissertação de Mestrado.
8. Santos RGD, Hallak JEC, Crippa JAS. O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. *Revista de Medicina, [S. l.]*, v. 98, n. 1, p. 46-51, 2019.
9. Ferreira-Junior, NC. *et al.* Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. *Brazilian Journal of Psychiatry* [online]. 2020, v. 42, n. 2.
10. Page MJ. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
11. Bonini SA *et al.* Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of ethnopharmacology*, v. 227, p. 300-315, 2018.
12. Lafaye G *et al.* Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues in clinical neuroscience* vol. 19,3 (2017): 309-316.
13. Hillig KW. Genetic evidence for speciation in Cannabis (Cannabaceae). *Genetic Resources and Crop Evolution*, v. 52, n. 2, p. 161-180, 2005.
14. Pernoncini KV, Oliveira RMMW. Usos Terapêuticos Potenciais Do Canabidiol Obtido Da Cannabis Sativa. *Uningá Review, [S. l.]*, v. 20, n. 3, 2014.
15. McPartland JM, Russo, EB. Cannabis and Cannabis Extracts: Greater Than the Sum of Their Parts?. In: RUSSO, Ethan B.; GROTENHERMEN, Franjo, org. *Handbook of cannabis therapeutics: from bench to bedside*. The Haworth Press, Inc, 2006. p. 171-205.
16. Massi P. *et al.* Cannabidiol as potential anticancer drug. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Feb;75(2):303-12.

17. Russo EB, Grotenhermen F. Handbook of cannabis therapeutics: from bench to bedside. The Haworth Press, Inc, 2006.
18. Fonseca BM. *et al.* O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. Acta Farmacêutica Portuguesa, v. 2, n. 2, p. 37-44, 2013.
19. Paiva AGA. O sistema endocanabinóide: recetores canabinóides e fibrose da pele. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal, 2019.
20. Godoy-Matos AF de, Guedes EP, Souza LL de, Valério CM. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2006Apr;50(2):390–9.
21. Lóss ACM, Furlan Junior O, Farias JAM. Sistema Endocanabinoide E Suas Perspectivas Terapêuticas. Unifacvest.
22. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(9):771-784.
23. Poças CS. Canabinóides – Perspetivas no tratamento da Doença de Parkinson. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à Faculdade de Farmácia. Universidade de Coimbra, 2017.
24. Fialho TRDS, Coronato MA, Sant’ana WSD, Pitanga TN. Farmacoterapia da doença de parkinson - Uma revisão bibliográfica / Parkinson’s disease pharmacotherapy - A literature review. Brazilian Journal of Development, [S. l.], v. 7, n. 9, p. 92588–92596, 2021.
25. Fischer BL. Efeitos do treinamento de potência na força muscular de indivíduos com doença de Parkinson. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade de Brasília, Brasília, 2014.
26. Silva TP da, Carvalho CRA de. Doença de Parkinson: o tratamento terapêutico ocupacional na perspectiva dos profissionais e dos idosos. Cad Bras Ter Ocup [Internet]. 2019Apr;27(2):331–44.
27. Santos, Jaqueline Rocha Borges dos. Cânabis: Utilização para a Doença de Parkinson (DP).
28. Ministério da Saúde. **Portaria nº 228, de 10 de maio de 2010.** Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Doença de Parkinson.
29. Barbosa A. *et al.* O potencial terapêutico do Canabidiol em doenças neurodegenerativas. Acta Farmacêutica Portuguesa 10.1 (2021): 84-103.
30. Assembleia Legislativa do Estado De São Paulo. Lei nº 17.618, de 31 de janeiro de 2023. Institui a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de canabidiol, em associação com outras substâncias canabinóides, incluindo o tetrahydrocannabinol, em caráter de excepcionalidade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde pública estadual e privada conveniada ao Sistema Único de Saúde – SUS.
31. Lopes C. Uso medicinal da Cannabis sativa no tratamento do Mal de Parkinson. Centro Universitário AGES, 2021 (Monografia).
32. García C. *et al.* Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Δ^9 -THCV in animal models of Parkinson's disease. Br J Pharmacol. 2011.

33. Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. Cannabidiol attenuates catalepsy induced by distinct pharmacological mechanisms via 5-HT_{1A} receptor activation in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Oct 1;46:43-7.
34. Peres FF. *et al.* Cannabidiol prevents motor and cognitive impairments induced by reserpine in rats. *Frontiers in pharmacology*, v. 7, p. 1-10, 2016.
35. Komeili G, Haghparast E, Sheibani V. Marijuana Improved Motor Impairments and Changes in Synaptic Plasticity-related Molecules in the Striatum in 6-OHDA-treated Rats. *Behavioural Brain Research* 410 (2021).
36. Carroll CB. *et al.* Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) exerts a direct neuroprotective effect in a human cell culture model of Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2012 Oct;38(6):535-47.
37. Venderova K. *et al.* Survey on Cannabis Use in Parkinson's Disease: Subjective Improvement of Motor Symptoms. *Movement Disorders* 19.9 (2004).
38. Chagas MHN. *et al.* Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2014.
39. Chagas MHN. *et al.* Cannabidiol Can Improve Complex Sleep-related Behaviours Associated with Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder in Parkinson's Disease Patients: A Case Series. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 39.5 2014.
40. Lotan I. *et al.* Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. *Clin Neuropharmacol*. 2014.
41. Finseth TA. *et al.* Self-reported efficacy of cannabis and other complementary medicine modalities by Parkinson's disease patients in colorado. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM* vol. 2015.
42. Shohet A. *et al.* Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease. *Eur J Pain*. 2017.
43. Balash Y. *et al.* Medical Cannabis in Parkinson Disease: Real-Life Patients' Experience. *Clin Neuropharmacol*. 2017.
44. Kindred JH. *et al.* Cannabis Use in People with Parkinson's Disease and Multiple Sclerosis: A Web-based Investigation. *Complementary Therapies in Medicine* 33 (2017).
45. Leehey MA. *et al.* Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: An Open Label, Dose-Escalation Study. *Cannabis and cannabinoid research* vol. 5,4 326-336. 15 Dec. 2020.
46. Peball M. *et al.* Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone. *Annals of neurology* vol. 88,4 (2020).
47. De Faria SM. *et al.* Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. 2020.
48. Cerretani D, Collodel G, Brizzi A, Fiaschi AI, Menchiari A, Moretti E, Moltoni L, Micheli L. Cytotoxic Effects of Cannabinoids on Human HT-29 Colorectal Adenocarcinoma

Cells: Different Mechanisms of THC, CBD, and CB83. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(15):5533. <https://doi.org/10.3390/ijms21155533>

49. De Almeida CMO. *et al.* Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord*. 2021.