

# POTENCIAL FARMACOLÓGICO DOS CANABINÓIDES NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM A DOENÇA DE PARKINSON

Franciely da Costa Alves<sup>1</sup>  
Wesley Candido Santos<sup>2</sup>  
Vicente Emanuel de Oliveira Melo<sup>3</sup>  
Ibrahim Vieira Rocha<sup>4</sup>

## RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurológico, que abrange diversos subtipos clínicos em sua variedade de natureza epidemiológica e genética. Há evidências de que medicamentos a base de canabinóides são importantes e possuem certo efeito promissor sobre o mecanismo de distúrbios que ocasionam a DP, proporcionando ao paciente um alívio nos sintomas motores específicos, assim como no retardo na progressão da doença devido às características neuroprotetoras dos compostos resultantes do *Cannabis sativa* Lineu. Para o estudo foram realizadas buscas em bases de dados como o Google acadêmico, Scielo, PubMed e Science Direct. Os resultados possuem uma relevância tanto em estudos pré-clínicos e clínicos, pois a partir de testes feitos em animais foi averiguado que o canabidiol exerce efeito neuroprotetor como composto antioxidante, agindo através de um mecanismo independente do receptor canabinóide. Em pacientes portadores de DP após a utilização de *C. sativa* L, os mesmos apresentaram melhoras em relação aos sintomas motores, demonstrando assim evolução em seu quadro clínico. Em estudos clínicos, não foi detectado nenhum efeito psicótico pela utilização do canabidiol, mas, como o tetrahydrocannabinol é o principal constituinte responsável pelo efeito psicotrópico, alguns pacientes relataram tais efeitos como paranoia, sonhos e pesadelos, assim como alucinações cénicas. As informações apresentadas sugerem que o *C. sativa* L. possui ação terapêutica promissora no tratamento da DP. Portanto, pesquisas precisam ser realizadas para melhor embasamento de segurança a cerca da administração nos pacientes, contribuindo em uma melhora na qualidade de vida dos mesmos e sendo proposto em formas farmacêuticas eficientes.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson, Cannabis sativa Lineu, Tetrahydrocannabinol, Canabidiol.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) foi descrita por James Parkinson em 1817, como uma condição característica de movimentos involuntários com força muscular diminuída nos membros inferiores e superiores. Este ainda relata propensão de curvatura de tronco para frente e aceleração do ritmo de caminhada, com preservação dos sentidos e do intelecto. A patologia envolve múltiplas regiões cerebrais resultando em sintomas motores e não motores (FERREIRA-JUNIOR, *et al.*, 2019; FILHO, *et al.* 2019).

<sup>1</sup> Graduando do Curso de Farmácia da Faculdade Rebouças-FRCG, francielycst@hotmail.com;

<sup>2</sup> Graduando do Curso de Farmácia da Faculdade Rebouças-FRCG, wesleycandido1@gmail.com

<sup>3</sup> Graduando do Curso de Farmácia da Faculdade Rebouças-FRCG, vicenteemanuelomelo@gmail.com;;

<sup>4</sup> Professor orientador: Mestre em Ciências farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba-UEPB, ibrahim.rocha@hotmail.com.

Em complemento, pode-se afirmar que a DP constitui-se como um distúrbio neurológico, que abrange diversos subtipos clínicos em sua variedade de natureza epidemiológica e genética, além disso, consta-se como um transtorno neurodegenerativo crônico com incidência de 1-2% na população mundial acima de 65 anos e, com prevalência estimada de 3,3% no Brasil (SANTOS; HALLACK; CRIPPA, 2019; RIEDER, 2020).

Patologicamente, a morte precoce dos neurônios dopaminérgicos no SNC leva a deficiência de dopamina nos gânglios de base, especificamente na região denominada substância negra, ocasionando à redução deste neurotransmissor no corpo estriado. Além desse mecanismo relacionado com a degradação da dopamina, outras alterações podem ser mencionadas com o intuito de contribuir na sintomatologia da doença, dessa forma, a patogênese molecular subjacente não interage só com os gânglios de base e sim de múltiplas vias e mecanismos, como proteostase da  $\alpha$ -sinucleína, função mitocondrial, estresse oxidativo, homeostase do cálcio, transporte axonal e neuroinflamação. Desta maneira, alguns sintomas podem ser motores e não motores, sendo os sintomas motores que incluem tremores de repouso, rigidez muscular, bradicinesia e acinesia, além da marcha parkinsoniana e redução na expressão facial. Já os sintomas não motores, destaca-se a depressão, alterações cognitivas, alteração na qualidade da voz e distúrbios autonômicos (FERREIRA-JUNIOR, *et al.*, 2019; FILHO, *et al.*, 2019; SANTOS; HALLACK; CRIPPA, 2019; RIEDER. C.R., 2020).

Diante a causa da patologia a farmacoterapia da DP é basicamente paliativa, tendo apenas o objetivo de restaurar os níveis fisiologicamente normais da dopamina no corpo estriado. Atualmente para o tratamento terapêutico da DP podem-se citar diversos meios como: a terapia de reposição da dopamina usando o seu precursor, a levodopa, além da estimulação direta dos receptores dopaminérgicos no corpo estriado por agonistas da dopamina, utilizam-se também, mecanismos que influenciem no metabolismo fisiológico da dopamina por meio de inibidores da monoamina oxidase-B, DOPA descarboxilase ou catecol-O-metiltransferase (PESSOA, *et al.*, 2018; FERREIRA-JUNIOR, *et al.*, 2019).

Em contrapartida, por mais que os fármacos antiparksonianos utilizados para aumentar as concentrações intracerebrais de dopamina ou estimularem os receptores de dopamina sejam referência para o tratamento de sintomas motores da DP, os mesmos não apresentam a característica de serem neuroprotetores ou modificadores da doença, com isso conclui-se que esses medicamentos são mais eficazes durante estágios iniciais da doença. Além disso, o uso prolongado pode causar tolerância, comprometendo assim a eficácia, que será reduzida, ou seja,

pode ser responsável por provocar o desenvolvimento de complicações como flutuações motoras e discinesias (RIEDER C. R. 2020).

Considerando os efeitos pararelos ocasionados pela terapêutica da DP, a terapia mais poderosa utilizada desde 1960, caracterizada como a levodopa, constata-se em sua utilização que a mesma possui uma alta incidência de complicações motoras, caracterizando de 24% a 89% dos pacientes com o desenvolvimento de discinesias após exposição contínua em longo prazo deste medicamento (PESSOA, *et al.*, 2018).

De acordo com o exposto, evidencia-se que é necessário que novos modelos terapêuticos sejam explorados a fim de conquistar terapêuticas completas para o tratamento da DP, logo, há evidências de que fármacos a base de canabinóides, que constituem-se seletivamente para diferentes alvos no sistema de sinalização canabinóides, são importantes e possuem um efeito promissor sobre o mecanismo de distúrbios que ocasionam a DP, e assim, proporcionar ao paciente com DP, um alívio nos sintomas motores específicos, assim como no retardo na progressão da doença devido às características neuroprotetoras dos compostos (fitocannabinóides) resultantes do *C. sativa L.* (FERNÁNDEZ-RUIZ; 2009).

Os derivados da planta *C. sativa L.*, incluindo  $\Delta 9$  tetra-hidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD), são uma classe interessante de agentes com potencial eficácia em várias doenças, incluindo câncer, glaucoma e múltipla esclerose. Dentre os constituintes da *C. Sativa L.*, o CBD corresponde a 40 % de sua constituição química. Esta planta, quando utilizada com a finalidade recreativa, produz em seus usuários ações alucinógenas, disfóricas, sonolência, dentre outros efeitos, os quais estão relacionados ao principal constituinte  $\Delta 9$ -THC, sendo seu precursor o CBD, que pode ser empregado com finalidades terapêuticas e por outro lado não possui efeitos psicotomiméticos (ROBSON, 2013; PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014; LI, *et al.*, 2020).

Portanto, a utilização de compostos derivados da *C. Sativa L* apresenta grandes benefícios para a vida desses pacientes. E assim, o propósito desta revisão da literatura é analisar os fatores que envolvem a DP, além de procurar achados importantes sobre uso medicinal do *C. sativa L.* para a terapêutica do paciente com DP, evidenciando a melhoria na qualidade dos mesmos.

## METODOLOGIA

Para a elaboração da revisão da literatura sobre a DP e a sua farmacoterapia, realizou-se a busca por publicações a respeito da temática, em base de dados como o Google acadêmico,

Scielo, PubMed e Science Direct. Delimitando-se a busca a partir de descritores como Treatment OR Therapeutics, Tetrahydrocannabinol OR Cannabidiol, Parkinson. .

## REFERENCIAL TEÓRICO

Os canabinóides de acordo com pesquisas pré-clínicas, apresentam potencial sintomático e neuroprotetor para inúmeras patologias, tanto neurológicas como para os distúrbios de movimento, devido à grande variedade de ações neuroprotetoras, antineuroinflamatórias e antioxidante, sendo assim propostos como possíveis agentes terapêuticos para distúrbios neurodegenerativos. Como, por exemplo, a doença de Alzheimer (DA), onde as ativações dos endocanabinóides evidenciam a redução do estresse oxidativo, da neuroinflamação e da apoptose relacionada à doença. Podendo ser eficaz para o tratamento de espasticidade relacionada à esclerose múltipla e a dor central e espasmos dolorosos. E para a DP, sendo demonstrado que alguns canabinóides possuem atividades antioxidantes, além de poder aliviar alguns sintomas parkinsonianos, de tal modo parar ou retardar a neurodegeneração (KLUGER, *et al.*, 2015; SUERO-GARÍCA, *et al.*, 2015).

No âmbito fisiológico, a DP é um distúrbio neurodegenerativo progressivo explícito pela apresentação de disfunções monoaminérgicas múltiplas, incluindo especificamente as alterações nos neurônios dopaminérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e noradrérgico, tendo como principais índices os sinais como rigidez, acinesia, bradicinesia, tremor e instabilidade postural, além disso, considera-se que a sua etiologia seja idiopática, provendo de fatores ambientais e genéticos (SOUZA, C. *et al.*, 2011).

Do ponto de vista genético, a DP pode ter relação com mutações genéticas em diferentes genes, como Parkin, PINK1, DJ-1, LRRK2, GBA e ATP13A2, podendo estar envolvido em vários tipos de parkinsonismos, bem como a DP (FERREIRA-JUNIOR, *et al.*, 2019).

O estresse oxidativo contribui para a degeneração cerebral nos ataques das células cerebrais, com isso, o desequilíbrio na produção do estresse oxidativo ocasiona a DP, por meio dos radicais livres que danificam às proteínas e o DNA, ativando processos inflamatórios e consequentemente a apoptose da célula (CASSANO, T. *et al.* 2020).

O processo de envelhecimento traz consigo acometimentos de órgãos e tecidos que ocasionam uma maior prevalência de doenças crônicas, dessa forma, o avanço da idade está estreitamente ligado à distúrbios neurodegenerativos como a DP, devido à degeneração cerebral, principalmente a morte de neurônios dopaminérgicos que acontece de forma acelerada

com o passar dos anos nos pacientes. Considerando que os sintomas parkinsonianos ocorrem devidos à perda gradual dos neurônios dopaminérgicos do menéfal, atrofiando regiões que necessitam do neurotransmissor dopamina como é o caso da dos gânglios de base. Com isso, ocorre a disfunção da via nigro-estriatal, designada como a principal fisiopatologia da DP (FERREIRA *et al.*, 2010; SOUZA *et al.*, 2011; FILHO *et al.*, 2013; FILHO *et al.*, 2019).

A farmacoterapia para a DP é destinada precisamente para os sintomas motores da doença, tendo à importância no estabelecimento à reposição dopaminérgica. Entretanto, os sintomas não motores, geralmente não respondem à terapia utilizada para os sintomas motores relacionado com a reposição dopaminérgica, além do mais, alguns sintomas não motores podem ser agravados, impactando negativamente na qualidade de vida dos pacientes com a DP. Conseqüentemente, os sintomas não motores se designam como os mais desgastantes e debilitantes para o acometido pela DP que com o passar dos anos, tendem aumentar a amplitude, logo, os sinais como a hiposmia, distúrbios do sono, complicações na deglutição e gastrointestinais, ansiedade e depressão, dor, disfunção sexual, alucinações e psicoses, transtornos do impulso, comprometimento cognitivo e demência, são os mais pertinentes sintomas não motorizados da doença. Neste caso, as indigências contemporâneas no tratamento medicamentoso da sintomatologia da DP incluem comprometimentos motores axiais que não respondem à dopamina e sintomas não motores, como demência, depressão, ansiedade, psicose e dor. (GONZAGA; CARVALHO; CARVALHO, 2018; RIEDER, 2020).

Os princípios ativos do *C. sativa L.*, como o  $\Delta^9$ -THC, o CBD e o tetrahydrocannabinol, são tipos de canabinóides naturais, sendo o mecanismo de ação desses compostos na atuação da ativação do sistema endocanabinoide, por meio de receptores específicos, designados de receptores canabinóides. Esses receptores permitem a liberação de catecolaminas, especificamente o glutamato. A ativação dos endocanabinóides pode auxiliar na ação neuroprotetora relacionada por meio de mecanismo diretos, sem a necessidade do receptor, além da ativação das cascatas anti-inflamatórias nas células da Glia por meio dos receptores CB-2R e propriedades anti-excitotóxicas anti-glutamatérgicas (BUHMANN *et al.*, 2019; FILHO *et al.*, 2019).

Os principais receptores canabinóides são de dois tipos, CB1 e CB2, além de compostos endocanabinóides como N-aracdonoil etanolamina ou anandamida, e 2-aracdonoil glicerol ou 2-AG são encontrados em significativas concentrações em áreas cerebrais envolvidas com o processamento e execução de movimentos motores do corpo como os gânglios de base. Com isso, vale salientar que CB-1R e CB-2R são receptores acoplados a proteínas G, que inibem a

atividade do adenil-ciclase via  $G_0 / G_i$ , influenciando assim a liberação de neurotransmissores como glutamato, dopamina e acetilcolina. Este também pode agir em neurotransmissores serotoninérgico, GABAérgico (ácido  $\gamma$ -aminobutírico), NMDA (N- metil- d- aspartato) e opioides também são modulados através de mecanismos indiretos (SANTOS; HALLACK; CRIPPA, 2019; BUHMANN *et al.*, 2019).

O receptor CB-1R tem sua localização primordial no sistema nervoso, tendo altas concentrações no hipocampo, córtex de associação, cerebelo, gânglios da base, na medula espinhal e nos nervos periféricos. Em contraste com o receptor CB-2 está em sua maior localizada no sistema gastrointestinal, assim como no tecido linfático e no sistema nervoso periférico. Porém também pode ser localizado no SNC, como nos neurônios do núcleo dorsal do nervo vago, no núcleo ambíguo, assim como no trigêmeo espinhal e nas células micróglia. Tendo em vista a distribuição anatômica os receptores variam de ação, com isso os CB-1R são responsáveis pela euforia, efeitos antioxidantes, antieméticos, analgésicos, antiespasmódicos e ações estimuladoras do apetite. Enquanto o CB-R2, sua estimulação é atribuída ao efeito anti-inflamatório e ações imunomoduladoras dos canabinóides (BUHMANN *et al.*, 2019; CASSANO, *et al.*, 2020).

A evolução da DP modifica o sistema endocanabinóide por meio de alterações neuroquímicas, como: a diminuição das concentrações dos receptores nas fases iniciais da doença; nas fases mais avançadas, pode ocorrer o aumento da expressão dos receptores e de endocanabinóides, sugerindo assim, uma possível utilização dos fitocanabinóides para o tratamento da DP, conforme analisado em estudos em animais e clínicos em humanos. Porém apesar da utilização na clínica e nas diversas pesquisas a respeito dos canabinóides e, seu respectivo efeito sobre a DP, vale salientar que não há informações suficientes e bem esclarecidas a respeito da eficácia e principalmente da segurança sobre pacientes que possuem o diagnóstico da DP (BUHMANN *et al.*, 2019 SANTOS; HALLACK; CRIPPA, 2019).

O CBD apresentou em estudos em animais sua atuação principalmente na DP como neuroprotetor, assim como evidenciou ação anti-inflamatória e antioxidante, preveniu a neurotoxicidade e a hiperfosforilação da proteína *tau*, também está promovendo a neurogêneses no hipocampo de ratos que foram submetidos à inoculação de peptídeo humano  $\alpha\beta$  no líquido cerebrospinal. Além disso, em estudos clínicos o CBD em doses orais, combinadas com antiparkinsonianos, demonstraram redução de sintomas psicóticos, melhora da mobilidade, o bem-estar emocional, a cognição, a comunicação e o desconforto corporal em comparação com o placebo. O CBD não possui ação direta nos receptores canabinóides. Tendo efeito agonista

em outros receptores como 5-hidroxitriptamina canais semelhantes ao potencial do receptor transitório (TRP), receptores  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) ativados por proliferador de peroxissomo (FILHO, *et al.*, 2019; BUHMANN *et al.*, 2019; FERREIRA-JUNIOR *et al.*, 2020).

O Tetra-hidrocanabinol (THC) é o principal agente psicoativo presente na *C. sativa L* este exerce os seus efeitos mais proeminentes nos receptores: CB1 encontrado principalmente no cérebro e em alguns periféricos tecidos, e o CB2, encontrado principalmente em tecidos, também podem estar expressos em células neurogliais. O composto  $\Delta^9$ -THC in vitro consegue ativar os receptores CB-1R e CB-2R, sendo análoga a substância endógena anandamida, que fisiologicamente, interage com maior afinidade pelos receptores CB-2R, pela metabolização pelo CYP3A4 (BUHMANN *et al.*, 2019; LOTAN *et al.*, 2014).

Estudos pré-clínicos e clínicos, apontam que substâncias terapêuticas que agem nos receptores CB-1R, são úteis no tratamento dos sintomas motores da DP, podendo ser explicada pela complexidade anatômica e funcional da distribuição e quantidade dos receptores e das substâncias endocanabinóides. Ainda mais, os efeitos terapêuticos para a DP dos canabinóides podem ser justificados pelas propriedades antioxidantes, anti-excitatórias e anti-inflamatória, que não apenas envolve os receptores, assim como por outros mecanismos particulares dos compostos da *C. Sativa. L.* os agonistas e antagonistas dos receptores CB1 também podem melhorar os efeitos de discinesia induzida por L-dopa em pacientes com a DP, reduzindo os sintomas parkinsonianos (VAN VLIET *et al.* 2008; SANTOS; HALLACK; CRIPPA, 2019).

Apesar da baixa presença de estudos com bases em evidências suficientes para a utilização do cannabis em distúrbios do movimento, há sinais de que a utilização da planta em forma de extrato ou especialmente do CBD possa minimizar sintomas não-motores da DP como a psicose, distúrbios de sono, gerando melhora na qualidade de vida do paciente. Entretanto, a utilização para pacientes com distúrbio de movimento só é indicada quando os tratamentos convencionais não dispõem o efeito esperado, ocasionando comprometimento da qualidade de vida (BRUCKI, *et al.*, 2015).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos que remontam a utilização de fitocanabinóides, demonstram resultados conflitantes. No entanto, algumas características esperanças foram identificadas, tanto em estudos pré-clínicos como em clínicos. Com isso, foram organizados para melhor entendimento de acordo com o grupo de estudo.

## AVALIAÇÃO DE RESULTADOS DE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS:

Um estudo realizado em animais para avaliarem o efeito canabinóides nas funções motoras produziram efeitos colidentes. Com isso, os agonistas dos receptores CB-1R indicavam efeitos benéficos na redução da acinesia, comprometimento motor e o tremor. Porém, os pesquisadores também descrevem que houve uma piora no quadro da bradicinesia após a administração de  $\Delta^9$ -THC ou do agonista canabinóide levonantradol em primatas.

Demostrou também, efeitos significantes em 9 saguis (*Callitrix jacchus*) que após indução de sintomas parkinsonianos por meio da administração de 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) num período de dez dias foi interrompido e então administrados o  $\Delta^9$ -THC, observando melhora na locomoção e coordenação (BUHMANN *et al.*, 2019; VAN VLIET, *et al.*, 2008).

Em estudos com saguis (*Callitrix jacchus*) tratados com  $\Delta^9$ -THC após indução de sintomas parkinsonianos por meio da administração de 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), averigou-se melhora na locomoção e coordenação (VAN VLIET, *et al.*, 2008).

A indução em ratos *sprague-dawley* o modelo de doença parkinsoniana e administração do  $\Delta^9$ -THC, demonstrou atividade antagonista do receptor CB1, produzindo assim a neuroproteção de neurônios dopaminérgicos nas espécies em estudo por sua ação antioxidante, além de demonstrar aumento dos níveis de glutamato no núcleo estriado. Assim como, foi demonstrado em modelo animal de DP que CBD exerce um efeito neuroprotetor como composto antioxidante agindo através de um mecanismo independente do receptor CB (VAN VLIET, *et al.*, 2008; GARCÍA, *et al.*, 2011; FERNÁNDEZ-RUIZ, *et al.*, 2013).

## AVALIAÇÃO DE RESULTADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS

Em um estudo exploratório duplo cego, com 21 pacientes com DP, a utilização por 6 **semanas** de CBD, na posologia de 75mg/dia ou 300mg/ dia, foi avaliado um efeito de bem estar, na mobilidade, entretanto não foi demonstrado melhorias nos sintomas motores (CHAGAS, *et al.*, 2014)

Em uma pesquisa auto-administrada envolvendo 207 pacientes com a DP, a fim de verificar o uso passado e atual de alternativas complementares e individuais fornecidas em um formato de lista para o gerenciamento de sintomas relacionadas a DP. Com isso, nove relataram o uso da maconha para o tratamento de sintomas. Ademais, 5 relataram uma relevante melhora em sintomas. Em particular, 5 pacientes relataram melhora nos sintomas motores e na qualidade de vida, contudo, ninguém relatou piora de sintomas ou efeitos colaterais relacionados ao uso do Cannabis (FINSETH T. *et al.*, 2015).



A utilização da *C. sativa L* em um estudo com humanos obteve resultados que acusaram serem animadores. Pode-se citar que o estudo observacional com a participação de 22 pacientes israelenses com idade média de 65 anos, demonstrou evolução motora significativa em cerca de 30% dos pacientes que utilizaram a *C. sativa L* por meio do fumo, dessa maneira, relatou-se uma melhora nos sintomas como tremor, rigidez e bradicinesia e também nos aspectos não motores: sono e dor. Estes pacientes fazem o uso de medicamentos como levodopa, rasagilina, amantadina, selegilina, sendo os de maiores prevalência no estudo para o Parkinson. Vale destacar, que se observou ainda a necessidade de obter um produto tecnicamente elaborado para melhorar sua administração de princípios ativos isolados, a fim de evitar reações paralelas com a utilização da droga vegetal do *C. sativa L*, (LOTAN *et al.*, 2014)

Da mesma forma, de acordo com uma avaliação anônima baseada na Web entre pacientes com a DP e esclerose múltipla (EM), 76,3% dos pacientes com a DP, foi relatada uma melhora dos pacientes com DP, em relação à utilização da *C. sativa L*, ocasionando impactos benéficos no humor, memória, fadiga e obesidade nesses pacientes, assim como 47,8% informaram que foi reduzida a prescrição de medicamentos desde começo da utilização da maconha (KINDRED, J. *et al.*, 2017).

Observa-se também que os pacientes que consumiam meia colher de chá de folhas frescas ou secas da *C. sativa L* por via oral apresentaram resultados promissores como alívio leve ou substancialmente de seus sintomas em geral (45%), melhora do tremor quando estava em repouso (30,6%), bradicinesia (44,7%) e rigidez muscular (37,7%) (VENDOVERÁ, *et al.*, 2004).

E para aqueles pacientes que utilizavam a planta in natura, constatou-se que após 30 minutos do consumo de maconha alguns pacientes com a DP, relataram melhora significativa da linha de base nos escores motores médios (UPDRS total) e dor (índice total de classificação da dor, escala visual analógica). Observou-se também que o limiar de dor fria, que é o ponto mínimo em que o calor causa dor, foi diminuído de forma significativa nos membros mais afetados. Além disso, o limiar médio da dor, após longo prazo de 14 semanas, diminuiu significativamente no membro mais afetado em todos os pacientes que utilizaram a terapia (SHOHET, *et al.*, 2017).

## **RESULTADOS A CERCA DE EFEITOS ADVERSOS:**

Entretanto, achados a respeito de decorrências inesperada na utilização de fitocanabinóides, foram identificados como efeitos gastro-intestinais e cardiovasculares, além

de sonolência, tontura, náusea, vômito, taquicardia, hipotensão, boca seca, diarreia, perda de equilíbrio ou fadiga, bem como sintomas psiquiátricos como desorientação confusão, alucinações e humor alterado podem ser ocasionados por meio dos efeitos adversos a cerca da utilização de canabinóides contendo o THC. Além disso, o paciente pode ter a tolerância em pouco tempo. Diante o estudo sobre o THC exibiu efeitos colaterais como sintomas psicóticos em 6 dos 28 pacientes que utilizaram o *C. sativa L.*, ocasionando o abandono á utilização (BUHMANN *et al.*, 2019; LOTAN *et al.* 2014).

Em estudos clínicos, não foi detectado nenhum efeito psicótico pela utilização do CBD, mas, como o THC é o principal constituinte responsável pelo efeito psicotrópico, alguns pacientes que utilizaram, experimentaram efeitos psicotrópicos como paranoia, sonhos e pesadelos, assim como alucinações cénicas. Porém, Efeitos cardiovasculares foram associados à utilização do cannabis, Devido à desnervação cardíaca simpática, a capacidade de neutralizar uma queda na pressão arterial aumentando a frequência cardíaca que é limitada em pacientes com DP, logo, esses fatores influenciam a intensidade do impacto que canabinóides possuem na desregulação ortostática (BOUGEA, *et al.* 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DP é um distúrbio degenerativo que possui ampla relação com o envelhecimento humano. Logo, os pacientes mais acometidos são com idade sênior, caracterizada por sintomas motores e não motores influenciando diretamente na qualidade de vida destes pacientes. Com isso, a principal forma terapêutica é basicamente paliativa, incluindo medicamentos como o levodopa, selegilina, dentre outros. Entretanto, há evidências de que esses medicamentos são mais eficazes em estágios iniciais da doença, podendo ocasionar reações adversas, tais como, eficácia reduzida pela utilização á longo prazo destas terapêuticas, e assim, surge à necessidade da busca de novas estratégias terapêuticas que consigam melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

A busca por novas abordagens terapêuticas para a DP é incessante. Com isso, foram observados efeitos farmacológicos importantes oriundos da planta *C. sativa L.* que pela ampla interação com os receptores endocanabinóides, consequentemente evidenciou efeitos promissores sobre os mecanismos patológicos da DP, pois os canabinóides, de acordo com pesquisas pré-clínicas e clínicas, possuem ações neuroprotetoras, antineuroinflamatórias e

antioxidantes, que influenciam diretamente a melhora em doenças neurodegenerativas como a DP.

Como resultados á cerca de estudos pré-clínicos, relatou-se que o efeito dos canabinóides atua na redução do comprometimento motor, tremor e acinesia, assim como melhora na locomoção e na coordenação, demonstrou também ação neuroprotetora de neurônios dopaminérgico, mas também, efeitos antioxidantes.

Em achados relacionados com estudos clínicos os resultados não diferem, constatando melhora de sintomas motores e na qualidade de vida, exemplificando na melhora do bem-estar e na mobilidade, não só impactando no retrocesso de sintomas como tremor, bradicinesia e também em aspectos não motores como o sono e dor. Ademais, impactos benéficos no humor, na memória, fadiga e obesidade, também foram descritos, como também diminuição de sintomas de agitação, espancamento, chutes e pesadelos, foram relatados e até apresentaram a eliminação dos mesmos.

Tendo em vista o exposto, resultados conflitantes foram situados, elevando a necessidade de novos estudos completos acerca desta terapêutica. Logo é fundamental, a necessidade da realização de estudos clínicos abordando melhor esclarecimento sobre o mecanismo de ação, das formulações farmacêuticas mais adequadas e por melhores evidências acerca da sua segurança, para que desse modo, o emprego de medicamentos à base de canabinóides apresentem uma afinidade sobre o risco/benefício adequada, trazendo melhoria na qualidade de vida dos acometidos pela DP

## REFERÊNCIAS

BALASH, Y., et al. **Medical Cannabis in Parkinson Disease : Real-Life Patients ' Experience.** Clinical Neuropharmacology, vol. 40 – no. 6, p.268-272, 2017.

BOUGEA, et al. **Anastasia et al. Medical cannabis as an alternative therapeutics for Parkinsons' disease: Systematic review.** Complementary Therapies in Clinical Practice, vol. 39, p. 01-09, 101154, 2020.

BUHMANN, C. et al. **Evidence for the use of cannabinoids in Parkinson's disease.** Journal of Neural Transmission, vol. 126. p. 913-924, 2019.

BUCKI, S. et al **Canabinoides e seu uso em neurologia – Academia Brasileira de Neurologia.** Arq. Neuro-Psiquiatr. vol.73 no.4, p. 371-373. 2015

CASSANO, T. et al. **From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the treatment of Neurodegenerative Diseases.** Rev. Frontiers in Pharmacology, vol 11-no.124, p.01-10, 2020.

CASADIEGO-MESA; LASTRA-BELLO. **Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño.** Rev. facultad de medicina. vol.63 no.3 p. 501-510. 2015

CHAGAS M.H. *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.** Rev. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. vol.39 p.564–56, 2014.

CHAGAS M., ZUARDI AW, TUMAS V, *et al.* **Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial.** *J Psychopharmacol.* 2014;28(11):1088-1098.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J. **The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction.** British Journal of Pharmacology vol.156, p.1029–1040, Mar. 2009.

FERREIRA-JUNIOR, N. C. *et al.* **Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease.** Brazilian Journal of Psychiatry, n. AHEAD, 2019.

FERREIRA, F. et al. **Doença de parkinson: aspectos fisiopatológicos e Terapêuticos.** Rev. Saúde e Pesquisa, vol. 3-no. 2, p. 221-228, 2010

FILHO, P.C.P.T, et al. **Automedicação em idosos: um problema de saúde pública.** Rev. enferm. UERJ, Rio de Janeiro, 2013 abr/jun; 21(2):197-201.

FILHO, M. F.A.C., et al. **Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura.** Rev Brasileira Neurologia. Vol.55-no.2 p. 17-32, 2019.

FINSETH T. 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, p. 01-07. 2015.

GARCÍA, C., et al. **Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Δ9-THCV in animal models of Parkinson's disease.** Rev. Br J Pharmacol. vol 163- no.7, p.1495-1506, 2011

GONZAGA, A.; CARVALHO, F.; CARVALHO, C. **Novas abordagens farmacoterapêuticas para a doença de Parkinson.** Anais-21ª SEMOC, p. 1-12. ISSN 2448-185. 2018.

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

KLUGER, B. et al. **The Therapeutic Potential of Cannabinoids for Movement Disorders.** Movement Disorders. vol. 00, No. 00, 2015.

KOPPEL, B. S. et al. **Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders.** *Rev. Neurology, Estados Unidos*, vol. 82, n. 17, p. 1556–1563, 2014.

LI, H. et al. **Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease.** *Journal Pre-proof*, February 2020.

LOTAN, I., et al. **Cannabis (Medical Marijuana) Treatment for Motor and Non–Motor Symptoms of Parkinson Disease.** *Clinical Neuropharmacology*, vol. 37- no.2, p. 41–44. 2014.

MATOS R. et al. **O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia.** *Revista Virtual de Química*, vol. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

PESSOA, R.R., et al. **Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: a review.** *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, vol.76, no.12, São Paulo, Dec. 2018.

PERNONCINI, K.; OLIVEIRA, R. **Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da cannabis sativa.** *Revista uningá revie*, vol. 20, n. 3, dez. 2014.

PEDRAZZI J. et al. **Perfil antipsicótico do canabidiol.** *Medicina (Ribeirão Preto. Online)*, vol. 47, n. 2, p. 112-119, 2014.

RIEDER, C. R. **Cannabidiol in Parkinson's disease.** *Braz. J. Psychiatry*, vol.42 , no.2 , São Paulo, Mar./Apr. 2020 Epub Mar 16, 2020.

ROBSON, P. J. **Therapeutic potential of cannabinoid medicines.** *Drug testing and analysis*, v. 6, n. 1-2, p. 24-30, 2013.

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)*, vol.98 - no. 1, p. 46-51. 2019.

SUERO-GARÍCA, et al. **Neuroprotective Effect of Cannabinoids in Neurodegenerative Diseases.** *Ars Pharm* vol.56 no.2. 2015.

SHOHET A. et al. **Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease,** *Eur. J. Pain* vol. 21, n-3, p. 486–493, 2017.

SOUZA, C. *et al.* **A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura.** *Rev. Neurociência*. Vol. 19-no.4, p.718-723, 2011.

VAN VLIET SA. *et al.* **Therapeutic effects of  $\delta^9$ -thc and modafinil in a marmoset parkinson model.** *Rev. Eur neuropsychopharmacol*. Vol. 18 no-5, p.383-389. 2008