

COMPOSTOS DA *Cannabis sativa* NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSONBruno Victor Ferreira¹Joelma Coelho Pina²Daniella da Silva Porto Cavalcanti²

RESUMO: A busca por um tratamento efetivo da Doença de Parkinson (DP) é um dos maiores desafios enfrentados pelos profissionais de saúde, levando em conta que os tratamentos farmacológicos provocam diversos efeitos colaterais e discinesias a longo prazo. Embora ainda não exista cura para a doença, nos últimos anos tem se avançado muito nos tratamentos, buscando novas alternativas, associando com fisioterapia, tratamentos fonoaudiológicos, em casos mais graves tratamentos cirúrgicos, nesses casos também podem ser empregados os fitoterápicos, que entra em destaque os compostos derivados da planta *Cannabis sativa*, principalmente o Canabidiol (CBD) e o delta-9- tetrahydrocannabinol (THC), vem ganhando notoriedade nos últimos tempos no ramo das doenças neurológicas. Objetivo deste estudo foi analisar o uso dos compostos derivados da *Cannabis sativa*, canabidiol e THC no tratamento de pacientes acometidos pela Doença de Parkinson. Foi feito um levantamento bibliográfico nas bases de dados Google Acadêmico, PUBMED, SCIELO, tendo como descritores: Canabidiol; THC; Doença de Parkinson. Os resultados sugeriram que o uso com dosagem individualizada, após anamnese e exames investigativos do paciente, melhora a qualidade de vida, aumentando a neuro proteção dos neurônios, bem-estar emocional, diminuição nos sintomas não motores, sendo uma promissora alternativa para a DP. Porém, faz-se necessário uma maior abrangência de estudos dos derivados dessa planta medicinal, fazendo um acompanhamento em longo prazo, avaliando benefícios e efeitos colaterais para desenvolver medicamentos seguros e eficazes no tratamento da DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Maconha. *Cannabis sativa*.

**THE IMPORTANCE OF THE CLINICAL PHARMACIST IN THE SAFE
AND RATIONAL USE OF MEDICINES IN THE HOSPITAL
SCOPE**

ABSTRACT: The search for an effective treatment of Parkinson's Disease (PD) is one of the biggest challenges faced by health professionals, taking into account that pharmacological treatments cause several side effects and long-term dyskinesias. Although there is still no cure for the disease, in recent years there has been much progress in treatments, seeking new alternatives, associating with physiotherapy, speech therapy, in more serious cases, respiratory treatments, in these cases phytotherapies can also be used, which comes into highlight the compounds derived from the *Cannabis sativa* plant, mainly Cannabidiol (CBD) and delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), which have been gaining notoriety in recent times in the field of neurological diseases. The aim of this study was to analyze the use of compounds derived from *Cannabis sativa*, cannabidiol and THC in the treatment of patients affected by Parkinson's disease. A bibliographic survey was carried out in the Google Scholar, PUBMED, SCIELO databases, using the following descriptors: Cannabidiol; THC; Parkinson's disease. The

¹ Acadêmico do curso de Farmácia do Centro Universitário Alfredo Nasser.

² Professora do Centro Universitário Alfredo Nasser.

results suggest that the use with individualized dosage, after anamnesis and investigative examinations of the patient, improves the quality of life, increases neuroprotection of neurons, emotional well-being, decreases non-motor symptoms, being a promising alternative for PD. However, a greater range of studies on derivatives of this medicinal plant is needed, with long-term follow-up, evaluating effects and side effects to develop safe and effective drugs in the treatment of PD.

Key-words: *Parkinson's disease. Marijuana. Cannabis sativa.*

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a patologia degenerativa mais frequentes que acometem o Sistema Nervoso Central (SNC). Fisiologicamente caracterizada pelo acometimento dos neurônios dopaminérgicos da substância negra do cérebro, podendo também ocorrer inclusões de corpúsculos ou neutritos de Lewy nos neurônios sobreviventes, resultando diminuição na produção do neurotransmissor dopamina. Estudos apontam que sua etiologia possa estar ligada a alterações e distúrbios genéticos, fatores ambientais, agentes químicos, dentre outros (DOS SANTOS *et al.*, 2010).

A DP é uma doença neurológica crônica, progressiva e degenerativa que acomete parte da população mundial. É uma doença caracterizada por distúrbios dos movimentos. Os sintomas que mais acometem os pacientes são: tremor em repouso, rigidez muscular, bradicinesia, podendo causar morte dos neurônios dopaminérgicos (MARQUES; DANTAS; DE SOUSA, 2023).

Um relatório publicado pela OMS no ano de 2022, indica que DP é um distúrbio neurológico que mais cresceu nos últimos anos, dados indicam de cerca de 5,8 milhões de pessoas são afetadas por esse distúrbio, que levou a morte de cerca de 329.000 pessoas até o ano 2000, que esse número duplicou nos últimos 20 anos (MARQUES; DANTAS; DE SOUSA, 2023). A doença em geral acomete a população na maioria dos casos, predominantemente sexo masculino, faixa etária de 65 anos, 1% a 2% da população mundial, no Brasil a prevalência é 3% na sua população (DOS SANTOS *et al.*, 2010).

Apesar de ainda não existir a cura para doença e nem processos que retardam a neuro degeneração, nos últimos anos tem se avançado muito no tratamento. A levodopa é o medicamento mais eficiente no tratamento dos sintomas, podendo utilizá-la individualmente ou em associação com outros medicamentos, como os agonistas dopaminérgicos como ropinerol, carbegolina, pramipexol, lisuruda, rigotina, outros medicamentos empregados são os inibidores da MAO, amantadina, selegilina, rasagilina, para diminuir a degradação periférica da Levodopa,

inibidores da COMT para diminuir a degradação da Levodopa no SNC e diminuir os efeitos colaterais, podendo ser empregado também o uso de anticolinérgicos. A Levodopa mesmo sendo o tratamento mais eficaz e mais utilizado, pode acarretar efeitos colaterais precoces ou tardios em cerca de 80% dos pacientes em tratamento, levando a flutuações motoras, discinesia, distúrbios psicológicos (DOS SANTOS *et al.*, 2010).

O tratamento farmacológico paciente com Parkinson, deve ser associado a outros tipos de terapia, tais como o acompanhamento fisioterápico e fonoaudiológico, com intuito melhorar as funções diárias que o paciente tem dificuldades de realizar, impactando na melhora da qualidade de vida do paciente e seus familiares. Em alguns casos a cirurgia de estimulação cerebral podem ajudar na diminuição de tremores e rigidez (DOS SANTOS *et al.*, 2010).

Para além dos tratamentos convencionais a OMS vem buscando soluções, incluindo a fitoterapia como alternativa terapêutica, utilizando a *Cannabis sativa*, na melhora dos sintomas do Parkinson, sendo que 80% dos países subdesenvolvidos reconhece a *C. sativa*, com potencial medicinal na doença (MARQUES; DANTAS; SOUSA, 2023). Estudos e estatísticas apontam que a *C. sativa* é a substância psicoativa mais utilizada no mundo, em especial por pessoas entre 15-64 anos, estima-se que mais de 188 milhões de pessoas sejam usuários de sua forma recreativa, o que representa cerca de 3,8% da população mundial (DOS SANTOS BRITO; LIMA; SANTOS, 2022).

Maconha popularmente conhecida no Brasil, a *C. Sativa*, com intuito medicinal pode ser empregada como adjuvante nos tratamentos da DP. Por ser relacionada como droga de abuso ilegal e ilícita em muitos países, sofre discriminação por conta dos seus efeitos psicotrópicos. Estudiosos da área afirmam que desde as antigas civilizações utilizavam a maconha em seus rituais religiosos, empregando também no uso medicinal, para aliviar as dores, como antiemético, relaxamento, sono dentre outras finalidades, tendo em conta o aspecto cultural. Tem o aspecto da dependência, mas esse motivo não pode sobrepor os benefícios, visto que está ligado a um problema de saúde pública (DOS SANTOS BRITO; LIMA; SANTOS, 2022).

A DP promove a neurodegeneração e o surgimento de efeitos extrapiramidais: tremores, rigidez, movimentos involuntários, que podem trazer como consequências dificuldades de locomoção e quedas, com isso impacta na qualidade de vida do paciente e de seus familiares. Além disso, o tratamento farmacológico, de uso contínuo, promove dependência e tolerância, faz com que o tratamento se torne menos eficaz, e inseguro para o paciente. A tolerância também pode acarretar o aumento das dosagens, que pode piorar problemas motores, promover alucinações, com isso inviabilizar o cotidiano do paciente e de seus familiares. Diante disso

justifica a necessidade de novas pesquisas em tratamentos que enfatizem a diminuição dos efeitos colaterais e associação com dose dependente e atuação na neuro degeneração.

Objetivo deste estudo foi analisar o uso dos compostos derivados da *Cannabis sativa*, Canabidiol e THC no tratamento de pacientes acometidos pela Doença de Parkinson.

2 METODOLOGIA

Foi feito um levantamento bibliográfico nas bases de dados Google acadêmico, PUBMED e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), em língua portuguesa e inglesa, utilizando-se como descritores: Doença de Parkinson; Maconha; Cannabis Medicinal. Como critério de seleção foram considerados os artigos com dados bibliográficos que abordam sobre as novas opções de tratamentos na Doença de Parkinson e informações específicas correlacionadas ao assunto. Foram pesquisados 59 artigos científicos e publicações, sendo eles selecionados 26 artigos científicos, 1 tese de doutorado e 1 tese de mestrado. E em seguida foi realizada leituras analíticas para ordenar as informações. No período de 2006 a 2023.

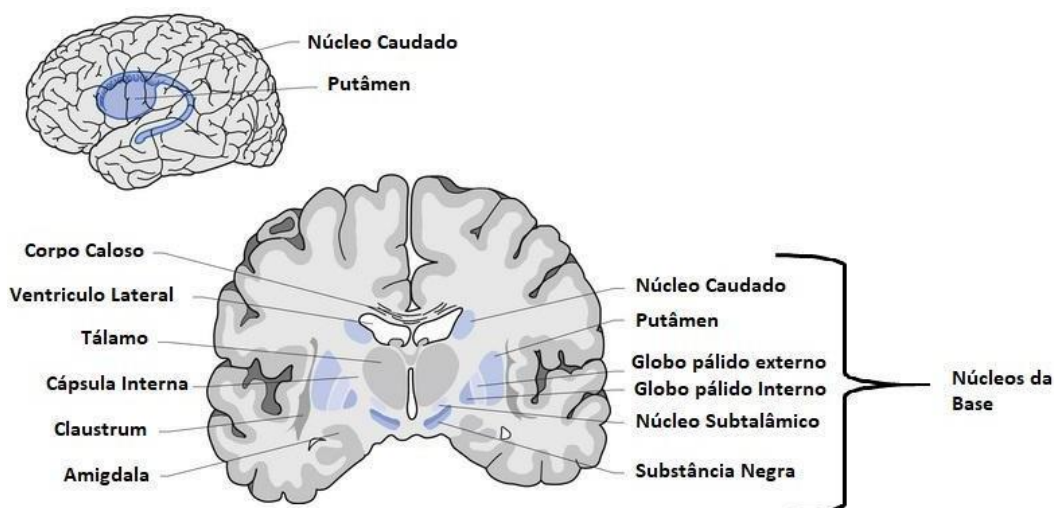
3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Caracterização e diagnóstico da Doença de Parkinson

Doenças neurodegenerativas (DN) ocorrem por morte de células responsáveis pelo funcionamento do sistema nervoso central (SNC), ocorrendo perda de função. São fundamentais para o funcionamento do SNC. Dependendo da DN em casos graves, paciente pode perder funções fisiológicas, motoras e cognitivas (BRANDÃO; ARAUJO; COIMBRA, 2015).

Na DP a sua fisiologia pode ser compreendida pela divisão de aspectos moleculares, anatômicos e bioquímicos. Anatomicamente suas estruturas têm papel de atuação no sistema motor, a doença afeta e maior parte os núcleos da base e suas conexões. A estrutura subcortical é composta por núcleos neuronais, no total de 5 são: substância negra, putâmen, núcleo subtalâmico, núcleo caldado, globo pálido (interno e externo) (Figura 1). Esses núcleos neuronais juntos formam um complexo de interconexões que coordena e modula a execução dos movimentos, também exerce função no humor e aspectos cognitivos (GOMES, 2019).

Figura 1: Corte Coronal dos Núcleos da Base.



Fonte: (GOMES, 2019).

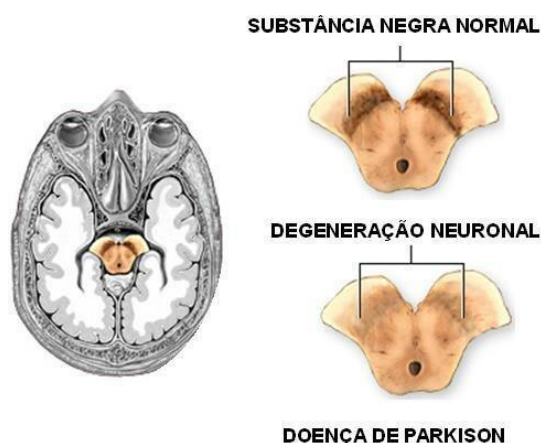
Os núcleos da base (Figura 1) são as principais estruturas afetadas pela DP. As principais regiões acometidas são a substância negra, Núcleos da Base estriado, globo pálido e suas conexões de saída para o tálamo e sucessivamente para o córtex motor (GOMES, 2019).

Evidente que as disfunções motoras sejam atribuídas pela falta do suprimento de dopamina para os neurônios gabaérgicos dos gânglios da base que ocasionam comprometimento nigro-estriatal e lesões focais motoras no córtex cerebral (lobo frontal). Com isso provoca anomalias dos movimentos voluntários (DE BRITO; DE SOUZA, 2019).

Dopamina é um neurotransmissor que atua em abundância nos núcleos da base (núcleo caudado e putâmen), e seus receptores estão acoplados a proteína G (função na formação de AMP cíclico) dividido em 5 tipos de receptores, sendo 3 inibitórios e 2 excitatórios na função inibir ou ativar a produção de AMP cíclico, responsáveis pela motricidade dos núcleos da base. Dopamina é sintetizada a partir tirosina (primeiramente L-dopa, sofre ação da enzima Tirosina hidroxilase convertendo em dopamina) dos melanócitos localizada na substância negra, é armazenada no estriado, predominantemente no putâmen. Quando à uma redução de cerca >25% na atividade neuronal dopaminérgicas, ocorre um aumento de acetilcolina circulante (sintetizada nos axônios dos neurônios muscarínicos a partir da acetil-coenzima A e colina com ação da enzima Colina-O-Acetil-Transferase), esse processo leva o desequilíbrio entre esses neurotransmissores, que posteriormente ativa contrações musculares involuntárias (DE BRITO; DE SOUZA, 2019).

A neuromelanina ou substância negra (Figura 1) é um pigmento escuro, insolúvel e complexo, agrega-se nos neurônios dopaminérgicos (denominados também, núcleos catecolamínicos localizado tronco cerebral ou mesencéfalo). A neuromelanina é uma substância que é um subproduto da degradação das catecolaminas noradrenalina e dopamina, associada a lipídios, proteínas e metais circulantes, esse pigmento é depositado em organelas citoplasmáticas e rodeada por uma dupla membrana. Estudos indicam que o aumento de metais circulantes, metais livres, radicais livres ou aumento do oxigênio reativo contribui para a inflamação dessa área, que ativam as micróglia (função similar dos glóbulos brancos no SNC), que danificam os neurônios dopaminérgicos, isso pode ser uma causa dessa morte neuronal ocasionando diminuição da substância negra (Figura 2) (DE BRITO; DE SOUZA, 2019).

Figura 2: Mesencéfalo e Substância negra.



Fonte: (MARQUES; DANTAS; DE SOUZA, 2023). Comparação do mesencéfalo normal e com diminuição da quantidade da substância negra.

No núcleo caudado suas principais projeções advêm pelo córtex cerebral (inclusão córtex motor). Os núcleos da base têm função inibitória. A parte neuronal do globo pálido interno e a parte reticulada da substância negra possui atividade basal inibindo seus alvos no tálamo, que por si controla atividade exacerbada no córtex motor. O núcleo da base e seu processamento abrange duas vias principais, via indireta (conecta núcleo caudal, globo pálido interno e substância negra; intermediada por retransmissões pelo globo pálido externo e pelo núcleo subtalâmico, seu modo de ativação por estímulos externo para o interno) e via direta. O funcionamento e ativação dessas vias são coordenadas pela dopamina (neurotransmissor) da

substância negra para o núcleo caudado, que tem função sobre o tálamo permitindo o controle adequado e equilibrado do córtex motor (GOMES, 2019).

A via direta é ativada pelos receptores dopaminérgicos D1 e D2, sendo excitatório e inibitório respectivamente, as projeções corticais ativam o núcleo caudal na presença de dopamina, a via direta ativa a porção talâmica, promovendo movimentos; A via indireta retira a inibição basal que também promove movimentos. O funcionamento adequado por essas vias onde ocorrem o início e modulação dos movimentos, a falta de dopamina diminui atividade dessa via nigroestriatal, diminuindo ação sobre atuação do estriado (núcleo caudal), que leva a bradicinesia (dificuldade em realizar movimentos voluntários e promove a lentificação de reflexos e movimentos do corpo) (GOMES, 2019).

Sinais bioquímicos e moleculares correspondem ao erro no envelopamento e agregação citoplasmática da proteína α -sinucleína gera o desenvolvimento de corpos de Lewy nos neurônios (podendo ocasionar demência); Outro sinal é o déficit na enzima Tirosina Hidroxilase precursora da produção de dopamina, diminuindo a produção do mesmo, essas alterações fazem diminuição dos transportadores de dopamina saindo da substância negra para as vias de transdução nigroestriatal, a neuro degeneração avança para as camadas dorsal, ventral e medial, os agregados proteicos acumulados exacerbadamente geram neurotoxicidade e morte neuronal (GOMES, 2019).

Outro sintoma que acomete a DP é a rigidez corporal, ocorre por conta da degeneração de axônios que compõe e partem da substância negra, no mesencéfalo, para o núcleo caudal, com déficit de dopamina causa degeneração dos núcleos da base, essa deficiência resulta em efeitos extrapiramidais, que projetam sintomas periféricos, em ênfase na rigidez muscular, com diminuição das funções corporais e movimentos acabam ocorrendo hipertrofia de fibras musculares vermelhas e atrofia de fibras musculares, que se relaciona com o aumento anormal do tônus muscular (músculo perde capacidade de estiramento aumentando a rigidez devido a constante estímulo de contração muscular), diminuição da força, por conta do desuso dessas unidades motoras físicas (GOMES, 2019).

Mais um sintoma que acomete a DP é o tremor, previamente descrita ação combinadas de dois circuitos neuronais, o circuito cerebelo-tálamo-cortical que realiza a hiperpolarização do núcleo ventro-lateral posterior do tálamo pela via gerando tremores, posteriormente o circuito estriado-tálamo-cortical que sofre perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra, que resulta na excitação de neurônios do núcleo subtálmico, que leva a contração muscular involuntária, além disso relacionado com fatores emocionais, ansiedade, estresse, pode agravar o quadro de tremores (GOMES, 2019).

O funcionamento perfeito da marcha humana advém de um resultado harmônico entre o SNC (sistema nervoso central), sistema periférico, sistema neuromuscular e esquelético, em associação com a flexibilidade muscular, estática e dinâmica, que favorecem o alinhamento biomecânico e desempenho. As alterações no SNC podem acarretar diminuição na qualidade de vida o paciente. Quando o paciente da DP começa apresentar os sintomas cardinais da enfermidade, estima-se que ocorreu uma perda de 40% a 60% dos neurônios dopaminérgicos e uma redução na atividade da dopamina em cerca de 80%. Os distúrbios associados a patogenia da doença são estabelecidos a síndrome parksoniana ou rígido acinético: instabilidade postural, acinesia, tremor em repouso. O maior comprometimento do agravamento da doença, Camptocormia (curvatura anormal), síndrome da cabeça caída, Síndrome de Pisa (curvatura lateral do corpo e da cabeça) (DE BRITO; DE SOUZA, 2019).

Tais alterações na musculatura ocorrem diminuição da mobilidade do quadril, joelhos, tornozelos, vertebrae, perda de força muscular, modificações no arco escapular e pélvico, assimetrias corporais e diminuição da flexibilidade (DE BRITO; DE SOUZA, 2019).

O diagnostico clinico é realizado com acompanhamento de um profissional médico qualificado, que realizara anamnese para investigação do quadro clinico do paciente. Baseado especificamente nos sinais e manifestações clinicas da doença, não existem exames laboratoriais específicos para sua determinação, embora exames laboratoriais de imagem, RM de crânio, TC de crânio, imagem molecular o estudo do transportador de dopamina no estriado, auxiliam no diagnostico diferencial (UCHIDA; BAKERLOV; SCORZA, 2021).

Possuem 6 características básicas motoras significantes clinicas a ser observadas para o diagnóstico clínico: Tremor em repouso (tremor de rolar pílulas ou contar dinheiro; também comum queixo, lábios e língua; tremor nas mãos pode ser sinal precoce, quando a ausência de outros sinais; também podendo ser agravado pelo estresse); Rigidez (rigidez no tônus muscular, resistência a movimentos similar roda dentada); Anormalidade Postural (Podem ocorrer tardiamente no curso da doença; inclinação da cabeça; quadris e joelhos fletidos, braços mantidos para frente); Bradicinesia (Lentidão e perda dos movimentos automáticos; acomete cerca de 75% dos pacientes; perda de expressão na face, frequência ao piscar diminuída; sentar se imóvel, fala baixa; dificuldade de escrever, tendência arrastar os pés ao andar e lento, dificuldade deglutição); Perda de reflexos postural (quedas e dificuldades de ficar em pé); Congelamento (incapacidade de realizar movimentos ativos, ocorre subitamente por alguns segundos, podendo afetar as pernas ao andar, as pálpebras ou a fala) (MOREIRA *et al.*, 2007).

O parkinsonismo pode ser dividido em grupos conforme a sua etiologia: Primário ou idiopático: (Doença de Parkinson); Secundário ou adquirido: (vascular, trauma e tumor;

infecções, toxinas, medicamentos como os antipsicóticos, reserpina, alfametildopa, metoclorapramida); Parkinsonismo plus, no qual existem outros achados neurológicos (como por exemplo: degeneração nigroestriatal, paralisia supra nuclear progressiva, Síndrome de Shy-Drager (BRANDÃO; ARAUJO; COIMBRA, 2015).

Alguns estudos apontam sua etiologia da forma idiopática, apontam problemas psicológicos, estresse emocional, outros estudos apontam teoria do estresse oxidativo, que se baseia na formação de moléculas instáveis no organismo interagindo com outras moléculas e gerando oxidação, degradação, que pode ocorrer em alguns casos morte celular (BARBOSA *et al.*, 2022). Pacientes da DP possuem marcadores estresse oxidativo com concentrações elevadas, como a co,o nitro-tirosina e carbonilas proteicas, e também níveis baixos em enzimas antioxidantes como tioredoxina, tioredoxinaredutase, peroxirredoxina, glutationaperoxidase, ferritina e transferrina (BRANDÃO; ARAUJO; COIMBRA, 2015).

Pessoas saudáveis o organismo tende a eliminar estas moléculas indesejáveis através de defesas antioxidantes, mas, na DP ocorre um acúmulo destes radicais na substância negra do cérebro que por sua vez pode levar o desencadeamento ou agravamento do processo degenerativo (BRANDÃO; ARAUJO; COIMBRA, 2015).

Na DP os sintomas psicóticos, depressão e outros transtornos psicológicos são comuns em vários tipos de pacientes. O manejo desta condição é um grande desafio para tratamento clínico. Por vários fatores: A redução da dose da medicação antiparkinsoniana geralmente pode piorar sintomas motores; Uso em conjunto dos antipsicóticos convencionais pode piorar ainda mais o quadro motor (CRIPPA; ZUARDI; HALLAK, 2010).

Embora existam opções atuais de tratamento disponíveis para a doença de Parkinson, há uma necessidade crescente de tratamentos farmacológicos que possam abordar as limitações dos tratamentos atuais e melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com a doença.

3.2 Tratamento farmacológico convencional do Parkinson

Vários fatores devem ser considerados ao escolher o melhor tratamento para o paciente levando em conta os fatores de risco para o desenvolvimento de complicações comportamentais e motores. O objetivo melhorar capacidade funcional e a melhora da qualidade de vida dos pacientes diagnosticados (BARBOSA *et al.*, 2022).

No estágio inicial da síndrome parkinsonismo o tratamento consiste em usar doses mínimas de Levodopa mais terapias combinadas, que resultem máxima capacidade funcional, que não aumentem o risco de complicações motoras. Levodopa é o medicamento mais eficaz

quando se fala no tratamento de sintomas. A dose deve ser mantida o mais baixa possível para manter sua boa função, com intuito de reduzir complicações motoras. Descobriu-se na década de 1970 que adicionar inibidor de dopa descarboxilase (Carbidopa), para reduzir o metabolismo periférico com isso diminuir os efeitos adversos e melhora dos sintomas (BARBOSA *et al.*, 2022).

Levodopa apresenta melhor potência nos cuidados da síndrome parksoniana, pois sua característica lipofílica, consegue atravessar a barreira hematoencefálica, melhorando sintomas, diferentemente da dopamina não atravessa barreira hematoencefálica. Sua absorção via oral é muito baixa, cerca de apenas 1% será absorvido, sendo necessário a combinação com outros fármacos para que aumente sua biodisponibilidade. A progressão da doença faz que seu uso se torne menos eficaz, necessário aumento de dose, isso pode acarretar risco de efeitos colaterais, como alucinações, piora no quadro motor, podendo até ocorrer uma degeneração neural prematura (FIALHO *et al.*, 2019).

As complicações motoras associadas ao uso crônico da Levodopa ainda não são bem elucidadas, teorias incluem: degeneração neuronal pré-sináptica levando ao tampão insuficiente da levodopa liberada; alterações pós-sinápticas no número do receptor de dopamina e sua sensibilidade, parcialmente causada por alterações pré-sinápticas; e alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Também associações com ansiolíticos e antipsicóticos podem desencadear problemas motores (BARBOSA *et al.*, 2022).

Cerca de 40% dos pacientes, após 4-6 anos de uso da Levodopa, sintomas como flutuações motoras, discinesia (movimentos involuntários) são exacerbados. Na tentativa de reverter esses sintomas outras classes medicamentosas estão sendo utilizados em estágios avançados da doença como agonistas de dopamina, inibidores de monoaminaoxidase (MAO) e catecol-O-metiltransferase (COMT), para ser gerido ao início da doença ou junto ao L-DOPA nos estágios mais avançados (FIALHO *et al.*, 2019).

Inibidores Catecol-O-Metiltransferase (COMTI). Quando a descarboxilação periférica é bloqueada pela Carbidopa a próxima via metabólica da levodopa é a COMT. Os COMTI bloqueiam as enzimas que degradam a dopamina, prolongando os benefícios da levodopa, melhorando sua biodisponibilidade. A Entacapona é o medicamento, prolonga o efeito antiparkinsoniano da Levodopa e também permitem a redução da dose de levodopa, diminuindo os efeitos colaterais (BARBOSA *et al.*, 2022).

Inibidores da monoamina-oxidase (IMAO), a MAO no cérebro desempenha o papel de degradação de dopamina. Três inibidores da MAO estão disponíveis para o tratamento da DP:

selegilina, rasagilina e safinamida. Com isso aumenta a biodisponibilidade de serotonina da fenda sináptica (BARBOSA *et al.*, 2022).

A classe mais antiga de medicamentos para tratar a DP são os anticolinérgicos, bloqueadores da acetilcolina (ACTH). Reduzem a atividade colinérgica contribuindo para restabelecer o equilíbrio entre a atividade colinérgica e dopaminérgica. Os efeitos colaterais mais comuns desse bloqueio, que incluem boca seca, visão turva, constipação e dificuldade para esvaziar a bexiga (BARBOSA *et al.*, 2022).

Os agonistas dopaminérgicos atuam diretamente nos receptores dopaminérgicos, existem duas subclasses de receptores ergolina e não ergolina. No Brasil existem apenas agonistas não ergolina disponível para tratamento, utilizada como monoterapia inicialmente com intenção de retardar a introdução a levodopa, e também utilizada como adjuvante da levodopa em pacientes que apresentam flutuações motoras (BARBOSA *et al.*, 2022).

A Amantadina, originalmente usada como medicamento antiviral, foi fortuitamente reconhecida como um tratamento para a DP. Este medicamento aumenta a liberação de dopamina e bloqueia a recaptação de dopamina (BARBOSA *et al.*, 2022).

A classe dos antipsicóticos sendo classificados em típicos e atípicos, sendo que a distinção dessas 2 classes nem sempre é clara, essencial leva em consideração a afinidade desses compostos pelos receptores D2 (dopaminérgicos) com risco induzido ativação de efeitos motores indesejáveis. O antipsicóticos típicos que contem maior afinidade por esse tipo de receptor, com seu uso crônico produzem efeitos motores graves, em alguns caso podendo levar a DP medicamentosa, não pode ser prescrito essa classe para portadores da DP, pode levar a discinesia tardia, em contra partida os antipsicóticos atípicos apresentam menor afinidade por esses tipos de receptores podem ser empregados na terapia, fazendo necessário a habilidade do profissional de saúde tendo em vista escolher o melhor tratamento para o paciente (PEDRAZZI *et al.*, 2014).

3.3 Terapias não farmacológicas

Em países subdesenvolvidos, como no Brasil, quando um paciente recebe o diagnóstico da DP, isso tem impacto na vida pessoal do paciente, com perda de autonomias, dificuldade de realizar tarefas diárias, na maioria dos casos paciente recebe ajuda de um membro familiar, que normalmente não está preparado e nem habilitado para os cuidados com paciente, os familiares são motivados pela disponibilidade e boa vontade para ajudar na causa. Essas mudanças no

estilo de vida do paciente, todos os envolvidos podem ser afetados, mudando a ordem de prioridades, pois a progressão da doença aumenta a demanda de cuidados para com o paciente (NAVARRO-PETERNELLA; MARCON, 2010).

As dificuldades diárias, convivência familiar, alterações na marcha, falta de equilíbrio, dentre outros sintomas, esse quadro acaba gerando um grande estresse no ambiente familiar, pois não é apenas o paciente que vai encarar as mudanças, nisso gera a necessidade de implementação de programas educacionais e direcionado não apenas na educação do paciente, mas também no reflexo impacto na vida dos familiares, em vista de melhorar a relação familiar e qualidade de vida do paciente e dos cuidadores (NAVARRO-PETERNELLA; MARCON, 2010).

Esse quadro clínico do paciente e as dificuldades, acabam gerando estresse emocional, diminuição da confiança, baixo autoestima, depressão, que podem acabar piorando o quadro clínico do paciente, o paciente tem um grande impacto em sua vida, por conta da perda de liberdade, menor independência, necessitar de cuidados básicos. Nesses casos as famílias tendem a desempenhar um papel importante e fundamental, uma boa convivência familiar, diálogos sinceros, comprometimento e envolvimento, contribuem para melhora das condições de vida. A parceria familiar gera a possibilidade de experimentarem que o paciente não está só, que leva o paciente não perder a esperança de lutar contra a doença (NAVARRO-PETERNELLA; MARCON, 2010).

Os profissionais de saúde não podem deixar e incentivar e divulgar essa perspectiva, pois ainda não a cura disponível, os cuidados se tornam prioridade na qualidade de vida, estabelecendo a importância de promover adaptações e mudanças coerentes no cotidiano de vida para uma boa interação de todos (NAVARRO- PETERNELLA; MARCON, 2010).

Enquanto não há cura para a doença de Parkinson, o tratamento envolve medidas farmacológicas, com foco de aumentar a biodisponibilidade de dopamina circulante, a levodopa como principal tratamento, incluem também medidas complementares, terapia ocupacional, fisioterapia e fonoterapia (DOS SANTOS, 2010).

A uma melhora significativa na bradicinesia com o tratamento farmacológico, geralmente o tremor apresenta pouca melhora. Recentemente, pacientes que apresentam tremores fármaco resistentes, que apresenta piora no quadro de tremores nos intervalos das doses da medicação e discinesias severas, existe uma nova modalidade de tratamento, a cirurgia com implantação de um eletrodo estimulador cerebral profundo (Deep Brain Stimulation-DBS), implantado nos núcleos da base, mais especificamente no núcleo subtalâmico e ou no globo pálido interno, no tratamento da rigidez e bradicinesia, ou também no tálamo, para o

tratamento dos tremores, com estímulos acima de 100Hz, de maneira crônica nessas regiões. Esse tratamento tem apresentado na maioria dos casos, melhoras significativas a curto e médio prazo, pois o procedimento é apenas estimulatório, não trata a neuro degeneração. Os efeitos colaterais desse procedimento incluem aqueles relacionados ao operatório, podendo levar a piora da função cognitiva, sintomas psiquiátricos, alterações oculares e da fala. Com o sucesso do procedimento, pacientes fármaco resistentes, apresentam melhora significativa nos sintomas motores, equilíbrio, até na fala (UCHIDA; BAKERLOV; SCORZA, 2021).

Temos também empregado como adjuvante no tratamento a fisioterapia, a parte da reabilitação se compreende em realizar exercícios motores, treinamento da marcha (com ou sem estímulos externos), terapia de relaxamento, treinamento de atividades diárias. Fisioterapia também focada na educação do paciente e familiares sobre a importância da terapia do exercício físico. A critério dos profissionais serão avaliados os sintomas neurológicos, o grau de comprometimento do paciente, para desenvolver o melhor tipo de fisioterapia para o paciente (DOS SANTOS, 2010).

A intervenção fisioterápica não abrange apenas a parte de exercícios físicos, junto dever ser somado com a terapia fonoaudiológica (terapia ocupacional e convencional), abrangendo estímulos visuais, somato-sensitivos e auditivos (DOS SANTOS, 2010). A proposta fisioterápica tende a realizar atividades que envolvam a flexibilidade, alongamento, fortalecimento da musculatura, coordenação motora, equilíbrio e mobilidade, transferências, cognição, exercícios respiratórios, condicionamento, com intuito de promover a maior independência do paciente (SILVA; PELA, 2019).

A proposta fonoaudiológica com intuito de melhorar a comunicação oral e de forma geral do paciente, procuram melhorar o loudness (diminuição da intensidade da voz), redução dos tremores, redução astenia (fraqueza) e ou rugosidade vocal, melhora nos aspectos prosódicos, equilíbrio ressonantal, visando melhorar a articulação e expressão, o aumento da coordenação pneumofono articulatória e dos tempos fonatórios (um apoio respiratório mais eficiente), essas coordenações ajudam a controlar o momento de expiração e uma velocidade da fala mais eficiente (SILVA; PELA, 2019).

Outra proposta que se apresenta como alternativa ao tratamento farmacológico e não farmacológico para o tremor e a rigidez, é a utilização dos derivados da *Cannabis sativa*, o Canabidiol e o THC.

3.4. Tratamento terapêutico alternativo do Parkinson com *Cannabis sativa*

A *C. sativa* é um arbusto, antes classificada como *Moraceae*, recentemente classificada como *Cannabaceae*, é uma droga vegetal e medicinal, com propriedades psicotrópicas que pode ser empregada na terapia de várias doenças, rituais religiosos e também na alimentação desde os tempos mais antigos (MARQUES; DANTAS; DE SOUSA, 2023). O primeiro relato como uso medicinal foi descrito no continente asiático, especialmente na China (descrito na primeira farmacopeia conhecida no mundo) isso a mais de 2700 a.C. com aplicabilidade constipação, distúrbios no sistema reprodutor feminino, dores reumáticas, malária, anestesiar pacientes durante processos cirúrgicos (RAMOS, 2021). É uma planta que possui espécimes masculinos e femininos. A planta masculina geralmente morre após polinizar a planta feminina. A potencialidade medicinal da CS está ligada ao grande número de substâncias químicas foi encontrado em estudo sobre a planta, a classe que se destaca são os fitos canabinóides (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Existem 3 espécies de cannabis mais estudadas, A *Cannabis sativa* que possui uma maior concentração de THC e menor de CBD, a *Cannabis indica* que possui níveis médios de THC e CBD, e a *Cannabis ruderalis* baixos níveis de THC e altos níveis de CBD e CBN, (**Figura 3**) além de várias outras subespécies e inúmeras plantas para o cultivo. Diversos compostos formados no metabolismo secundário da planta, em alvo geral os fitos canabinóides, recentes estudos indicam a presença de mais de 545 compostos presentes na planta (RAMOS, 2021).

Figura 3: Espécimes de Cannabis pertencentes a família *Cannabaceae*.

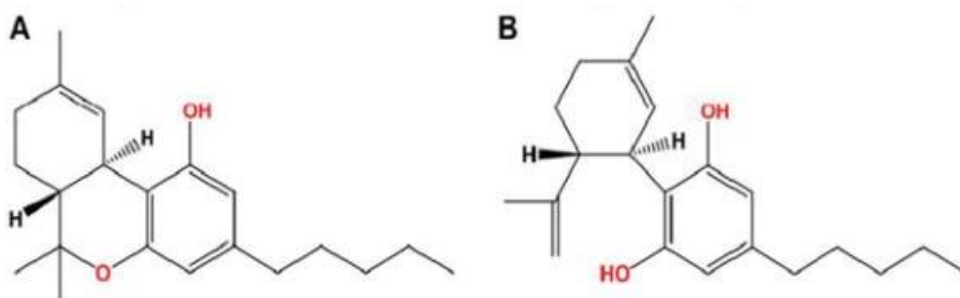


Fonte: <https://www.eirhealth.com/pt/o-que-e-o-cbd>. Diferenças entre espécies pelo clima

Os terpenos fenólicos ou canabinóides, foram classificados em 11 subclasses de acordo com sua estrutura química, Canabitriol (CBT), Canabielsoína (CBE), Canabinoldiol (CBND),
V.9, n 01, 2023, ISSN:24479330

Canabicromeno (CBC), Canabiciolol (CBL), delta-8-trans- tetrahydrocannabinol (delta 8 THC), delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), Canabinol (CBN), Canabidiol (CBD), Canabigerol (CBG), mais alguns tipos diversos. THC e CBD são os mais estudados recentemente, THC como o constituinte psicoativo, e o CBD que não apresenta efeitos psicoativos significantes (Figura 4). Diversos estudos atualmente indicam que os compostos da Cannabis desempenham efeitos, antieméticos, estimulante do apetite, analgesia, euforizante, anti-inflamatório, anticonvulsivante e sedativo (RAMOS, 2021).

Figura 4: Estrutura química dos compostos canabinóides.



Fonte: (Patricio *et al.*, 2020). **A** – Delta-9-THC **B** – Canabidiol

Os canabinóides naturais são derivados da planta *C. sativa*, que possui como principais compostos ativos alvos de estudos, o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), o canabidiol (CBD) dentre outros. Seu mecanismo de ação dos fitos canabinóides baseia-se na ativação do sistema endo canabinóide, através de receptores canabinóides, que resulta na liberação de neurotransmissores. No SNC são encontrados dois tipos de receptores canabinóides, o CB1, predominante no SNC, e o CB2, que constitui o principal receptor nos tecidos periféricos (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Os receptores CB1 estão localizados no SNC, em áreas que podem mediar grande parte dos efeitos que afetam as funções cognitivas, dor e memória de curto prazo (córtex cerebral e hipocampo), controle e coordenação motora (gânglios de base e cerebelo), hipotermia e hiperfagia (hipotálamo). São também encontrados na medula espinal, gânglios da medula dorsal, sistema nervoso entérico, adipócitos, células endoteliais, hepatócitos, tecido muscular e trato gastrointestinal (HONORIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Já os receptores CB2 são expressos principalmente nos tecidos imunes periféricos, e como medula óssea, baço, linfonodos e nas células B, micróglia e macrófagos, onde a ativação pode levar a respostas imunossupressoras (RIBEIRO *et al.*, 2021).

Os receptores CB1 e CB2 fazem parte da família dos receptores acoplados à proteína G. A ligação entre o agonista e o seu receptor irá desencadear uma cascata de sinalização intracelular resultando tanto na inibição da adenilato ciclase e dos canais de cálcio voltagem dependente, como também na ativação dos canais de potássio e proteínas quinase ativadas por mitógenos (MAP quinases) (HONORIO; ARROIO; SILVA, 2006). O THC liga-se igualmente em ambos receptores, os outros canabinóides apresentam maior ou menor afinidade por um ou outro receptor. Assim, inicialmente foi isolada uma molécula muito semelhante ao Δ^9 -THC que ganhou o nome de anandamida (N-aracdonil-etanolamina). (BONFA; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008).

Os canabinóides endógenos produzidos a partir de derivados dos fosfolipídios, e até o momento foram identificados 5 tipos, noladina, virodamina, N-aracdonil dopamina, anandamida (N-aracdonil-etanolamina, AEA), o 2-aracdonilglicerol (2-AG), com destaque nos estudos a 2-AG e anandamida. Estudos apontam que os endo canabinóides possuem papel na modulação da neurotransmissão, agindo como transmissores retrógrados, nos processos fisiológicos, incluindo a cognição, a dor, regulação do sistema endócrino, função metabólica, processos motivacionais e emoções (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

Neurônios dopaminérgicos são modulados pelo sistema endo canabinóide. Os receptores CB1 e os neurotransmissores endo canabinóides 2-AG e anandamida são abundantes em vias dopaminérgicas, incluindo o estriado, onde atuam como um sistema de feedback retrógrado nos terminais nervosos pré-sinápticos glutamatérgicos e ácido γ -aminobutírico (GABA) para modular a transmissão de dopamina. Anandamida e 2-AG são responsáveis por estimular a liberação de dopamina na casca do núcleo accumbens (NAc). O rimonabanto é um antagonista de receptor CB1, medicamento inibidor de apetite, este efeito é bloqueado pelo antagonista CB1, indicando que os efeitos dopaminérgicos dos endo canabinóides envolvem CB1 Receptores (BLOOMFIELD *et al.*, 2016).

Os níveis de 2-AG e anandamida endógenos são regulados por suas enzimas, amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e lipase monoacilglicerol (MAGL) e pelo transportador endo canabinóide (RIBEIRO *et al.*, 2021). Os endocanabinóides atuam apenas sobre demanda, não são armazenados em vesículas, serão acionados quando necessário, liberados

imediatamente sobre ativação pós sinápticas, sua ação é terminada com a captação nas terminações pré-sinápticas (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

As propriedades gratificantes do THC através do aumento da liberação de dopamina e do disparo de neurônios dopaminérgicos são sustentadas por mecanismos de transdução de sinal tendenciosos do receptor CB1 (BLOOMFIELD *et al.*, 2016).

Desde o início, ficou claro que o THC compõe efeitos complexos sobre o sistema dopaminérgico. Os primeiros estudos *in vitro* em roedores usando dopamina radio marcada em sinaptossomos descobriram que o THC causou aumento da síntese de dopamina. No entanto, os efeitos sobre a absorção de dopamina produziram resultados conflitantes, com evidências de ambos os aumentos diminuição dose-dependente. Posteriormente, foram descobertos efeitos bifásicos e trifásicos do THC, em que baixas doses de THC produziram aumentos na conversão de tirosina em dopamina, mas altas doses de THC resultaram em diminuição da síntese de dopamina (BLOOMFIELD *et al.*, 2016).

Pacientes com DP severamente afetados, em que a terapia padrão não se mostra eficaz, os derivados da *C. sativa* podem ser associados aos tratamentos farmacológicos para controlar de forma adequada os sintomas da doença. Um estudo realizado com camundongos a utilização crônica de THC após a lesão unilateral dos neurônios dopaminérgicos provocado propositalmente em laboratório para estudo, promoveu uma recuperação importante no comprometimento da transmissão dopaminérgica, diminuindo a morte celular dopaminérgica. Receptor CB2, com sua ativação o qual confere efeitos anti-inflamatórios, gerando possível potencial neuro protetor na DP (DOS SANTOS; HALLAK; CRIPPA, 2019).

O THC interrompe os sistemas de sinalização retrógrada endo canabinoide finamente ajustados devido à especificidade temporal e neuronal dos endo canabinóides sobre o THC. O THC também modula alostericamente os receptores opioides, que podem fornecer rotas indiretas adicionais para alterar a transmissão da dopamina. dopamina (BLOOMFIELD *et al.*, 2016).

Os compostos canabinóides encontrados na *C. sativa*, tanto THC e CBD, interagem com receptores endocanabinoides que fazem parte da proteína G. A ativação desses receptores afeta a ação de vários neurotransmissores, como o GABA, glutamato, serotonina, dopamina, acetilcolina, noradrenalina, opioides endógenos, isso em condições normais no organismo. Os efeitos psicotrópicos induzidos pelo THC são atribuídos pela ativação exacerbada dos receptores CB1, sendo isso efeitos limitantes a sua utilização clínica. O CBD tem pouco ou nenhum efeito sobre esses receptores CB1, por não apresentar efeitos psicoativos abre um amplo espectro em suas propriedades terapêuticas (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

A ativação aguda dos receptores CB1 resulta em ações no organismo como, catalepsia, hipotermia, diminuição da atividade motora e analgesia. O estímulo exacerbado com o THC ou seus análogos, os efeitos podem incluir relaxamento físico, mudança na percepção de espaço e tempo, euforia leve, diminuição da capacidade de raciocínio e aumento do apetite (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

O THC em uso crônico em altas concentrações, os efeitos colaterais incluem disfunção cognitiva, taquicardia, xerostomia, sedação, ataxia, podendo levar a dependência e imunossupressão, na adolescência pode apresentar o risco de desenvolver esquizofrenia no indivíduo com predisposição genética (CELESTINO; MARCONATO; LOPES, 2021).

Ainda que os efeitos no sistema, não sejam bem elucidados, estudos mostraram que a junção dos canabinóides CBD e THC, tem um considerável valor terapêutico. Existe no Canadá o medicamento Sativex, que possui porções similares, em forma de spray, absorvido pela mucosa oral. Esse medicamento é empregado na rigidez muscular de pacientes com esclerose, dores neuropáticas. Embora há poucos estudos na área da DP, últimas pesquisas revelaram a ação do Canabidiol com capacidade terapêutica na doença. Seus efeitos são caracterizados como, neuroprotetor, cardiovascular, antiepilético, estimulante do apetite, anti-inflamatório, imunossupressor, efeitos benéficos na ansiedade, distúrbio do sono, depressão, podendo desempenhar um excelente papel na vida do portador da DP (MARQUES; DANTAS; DE SOUSA, 2023).

O CBD interage especificamente com os receptores CB2, apresenta espécie de agonismo inverso, o CBD também apresenta afinidade por outros tipos de receptores no organismo, receptor potencial transiente melastina (TRPM), receptor de potencial transiente vanolóide (TRPV), receptor órfão ligado a proteína G, receptor de potencial transiente proteínas transmembranas ancrinas (TRPA), receptores gama ativados pelo proliferador de peroxissomo (PPAR γ), receptor serotoninérgico (5-HT1A) (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

Os efeitos psicotrópicos do THC podem ser diminuídos com associação de outros canabinóides, atenuando seus efeitos, com isso pode se conferir os efeitos terapêuticos. Estudos indicam que não é preciso o uso a longo prazo para alívio do medo, melhorando os sintomas psicóticos que o CBD ao ser administrado de forma isolada ou com baixas quantidades de THC é potencialmente eficaz (RIBEIRO *et al.*, 2017). CBD pode ter efeitos ansiolíticos derivando da redução da expressão respostas de defesa do organismo, como diminuição das respostas taquicardias e pressores. Isso ocorre devido ação de ativadora dos receptores serotoninérgicos 5-HT1A. (MEDEIROS; DE SOUZA RIBEIRO; TRAJANO, 2021).

Os derivados da *C. sativa* exercem melhora significativa dos sintomas não motores, tremor em repouso, discinesia, acinesia, bradicinesia, melhora na rigidez muscular. A complicada interação entre o sistema dopaminérgico e o sistema endocanabinoide como precursor pode-se elucidar a organização desses sistemas na doença de Parkinson (DOS SANTOS; HALLAK; CRIPPA, 2019).

O CBD tem ação como antagonista dos canais de cálcio voltagem dependentes do tipo T(VGCCt). Tremores da síndrome parksoniana dependem da condutância por esses canais VGCCt. Isso leva ação prejudicada dos movimentos. As melhores tremores desaparecem com o bloqueio desses canais, observado com drogas antagonistas seletivas. Ação antagonista do CBD melhora os tremores (RIBEIRO *et al.*, 2017).

O CBD também pode ter aplicação anti-inflamatória para o SNC. Um estudo com ratos submetidos a tratamento experimental com CBD mostrou redução de morte mediada por caspase-3 resultante do excesso de lipídios e inflamação ocasionada por interferons, redução da morte celular induzida por estresse do retículo endoplasmático e redução do descolamento de células e produção de espécies reativas de oxigênio que causam oxidação celular. A inflamação nesses casos está associada a uma série de patologias incluindo acidente vascular cerebral, desmielinização e neuro degenerações (RIBEIRO *et al.*, 2021).

O CBD e suas propriedades, amplamente estudadas por diversos pesquisadores, tem amparado a ciência com resultados que demonstram o amplo espectro de ação da substância em diferentes sistemas, além de seu efeito protetor em doenças neurodegenerativas, tais como o Alzheimer, o Parkinson, Huntington e outras. Sua eficácia como agente neuro protetor, anti-inflamatória e antioxidante já foi estudada. O estudo demonstrou que o CBD preveniu a neurotoxicidade e a hiperfosforilação da proteína tau, e promoveu neuro gênese no hipocampo de ratos que foram submetidos a inoculação de peptídeo que induz a síndrome parksoniana (DOS SANTOS; HALLAK; CRIPPA, 2019).

Um estudo realizado em 2017, em Israel, Rabin Medical Center, com 47 pacientes homens e mulheres, com idade de variada de 39 a 87 anos em pacientes que tem diagnóstico entre 8 e 10 anos, uma licença foi concedida a cada um dos participantes para fazerem o uso de cannabis medicinal, selecionado a partir de um questionário os pacientes qualificados nos critérios desenvolvidos para o teste, em maioria os pacientes optaram pela forma fumada, as doses diárias variadas 0,5-0,9g, os testes foram realizados por 3 meses. 66% relataram melhora nas quedas, 73% relataram melhora nos tremores, 72% melhora da rigidez muscular, 62% melhora para dormir, 48% melhora na discinesias, 81% melhora das dores, 76% melhora na depressão dentre outros parâmetros (BALASH *et al.*, 2017).

Um estudo desenvolvido pelo jornal de associação da Associação Alemã de Parkinson, distribuiu questionários, avaliando os conhecimentos dos pacientes portadores da DP sobre o uso de cannabis medicinal, 1348 questionários foram analisados. A redução da dor e câibras musculares foi relatada por mais de 40% dos usuários de cannabis. Rigidez/acinesia, congelamento, tremor, depressão, ansiedade e síndrome das pernas inquietas melhoraram subjetivamente em mais de 20% e a tolerabilidade geral foi boa. A melhora dos sintomas foi relatada por 54% dos usuários que aplicaram CBD oral e 68% que inalaram cannabis contendo THC. Em comparação com a ingestão de CBD, a inalação de THC foi relatada com mais frequência como reduzindo a acinesia e a rigidez. O interesse em usar a cannabis foi relatado por 65% dos não usuários (YENILMEZ *et al.*,2021).

Um estudo realizado em 2014, participantes foram selecionados a partir de uma amostra inicial de 119 pacientes acompanhados no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, avaliados por um neurologista, um psiquiatra e um neuropsicólogo por um período de 24 meses, foram selecionados 21 pacientes com DP sem demência e sem distúrbios psiquiátricos, dividido em 3 grupos, placebo, recebendo doses puras do extrato de CBD 75mg/dia e 300mg/dia. Os estudos apontaram que o uso do CBD 300mg/dia teve um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes melhora dos sintomas não motores (tremores, rigidez, discinesia), em contra partida os pacientes que foram tratados com placebo, não apresentaram nenhuma melhora significativa nos sintomas. (CHAGAS *et al.*,2014).

O Estudo torna se evidente a relevância da *C. sativa* com finalidades terapêuticas, devido aos compostos presentes, passou a ser considerada como uma opção alternativa para diversas doenças, utilização em dores crônicas, DP, doença de Alzheimer, náuseas em pacientes quimioterápicos, estimulante do apetite, escleroses (CELESTINO; MARCONATO; LOPES, 2021).

No Brasil, o uso medicinal da *C. sativa* ou de seus derivados ainda é limitado. Em 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) liberou o uso medicinal de CBD após análise de diversos estudos clínicos, os quais demonstraram a possibilidade do uso terapêutico da substância. Atualmente a lista de produtos à base de canabidiol para uso farmacoterapêutico conta com 11 produtos, disponíveis para importação mediante prescrição médica, avaliados e aprovados pela ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 17/20150 (ANVISA,2018).

Em 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o desenvolvimento de produtos advindos da Cannabis sativa, prevalecendo à aprovação da

Resolução no dia 10 de março de 2020. De acordo com o regulamento, o produto somente deve ser comercializado atendendo a um receituário médico de controle especial e sua importação está aprovada na RDC 335/2020, podendo ser solicitada através do preenchimento de um formulário eletrônico, disponível na plataforma de serviços do Governo Federal (DOS SANTOS BRITO; LIMA; SANTOS, 2022).

A RDC 327/2019 fala a respeito e define as condições e procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabiprodutivos. Produtos licenciados à base de CBD e THC derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis sativa, devem ser comercializados com especificações, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahidrocanabinol (THC). Os produtos poderão conter teor de THC acima de 0,2%, desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais, cuidados paliativos: a assistência ativa e integral a pacientes cuja doença não mais responde ao tratamento curativo, visando em especial a garantia da melhor qualidade de vida, tanto para o paciente como para seus familiares. O profissional médico que tem compromisso com o paciente, sua atuação visa restabelecer a saúde, o bem estar ou prevenir a doença; dentre outras considerações (ANVISA, 2019).

Figura 5: Variedade de produtos disponíveis para importação no Brasil



Fonte: Apresentação - WE 29-21 - Autorização Sanitária de Produtos de Cannabis.pdf — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (www.gov.br). Apresentações disponíveis para importação, para diversas finalidades terapêuticas variadas, acompanhamento médico, em consideração as regulamentações da RDC 327/2019

RDC 335/2020 Resolução estabelece 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. Para importação e uso de Produto derivado de *Cannabis sativa* os pacientes devem se cadastrar junto à Anvisa, por meio do formulário eletrônico para a importação e uso de Produto derivado de *C. sativa*, disponível no Portal de Serviços do Governo Federal. A aprovação do cadastro dependerá da avaliação da ANVISA. Para o cadastramento é necessário apresentar a prescrição do produto por profissional legalmente habilitado contendo obrigatoriamente o nome do paciente e do produto, posologia, data, assinatura e número do registro do profissional prescritor em seu conselho de classe. O cadastro é válido por 2 anos; dentre outras considerações (ANVISA, 2020).

Considerações para RDC 24/2011. Fica aprovado o regulamento técnico que estabelece os requisitos para o registro e a renovação de registro de medicamentos específicos, nos termos desta Resolução. RDC 26/2014. Define as categorias de medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico e estabelece os requisitos mínimos para o registro e renovação de registro de medicamento fitoterápico, e para o registro, renovação de registro e notificação de produto tradicional fitoterápico (ANVISA, 2011)

3. CONSIDERAÇÕES

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. É caracterizada pela perda progressiva de neurônios produtores de dopamina no cérebro, levando a uma série de sintomas motores e não motores, incluindo tremores, rigidez e declínio cognitivo. Embora existam vários medicamentos e terapias disponíveis para controlar os sintomas da doença de Parkinson, eles geralmente têm eficácia limitada e podem causar efeitos colaterais significativos. Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente no potencial da *Cannabis sativa* como tratamento para a doença de Parkinson.

Este levantamento bibliográfico fornecerá uma visão geral da doença de Parkinson e seus tratamentos atuais, explorará o potencial da *Cannabis sativa* no tratamento da doença de Parkinson e discutirá as considerações regulatórias e de segurança do seu uso para o tratamento da doença de Parkinson.

REFERÊNCIAS

BALASH, Y. *et al.* Medical cannabis in Parkinson disease: real-life patients' experience. *Clinical Neuropharmacology*, v. 40, n. 6, p. 268-272, 2017.

BARBOSA, E. R. *et al.* How I treat Parkinson's disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, p. 94-104, 2022.

BLOOMFIELD, M. A. P. *et al.* The effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. **Nature**, v. 539, n. 7629, p. 369-377, 2016.

BONFÁ, L.; VINAGRE, R. C. O.; FIGUEIREDO, Núbia Verçosa de. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 58, p. 267-279, 2008.

BRANDÃO, R. S.; ARAÚJO, G.; COIMBRA, J. Doença de Parkinson–suas características fisiopatológicas sob as perspectivas dos profissionais da área da saúde. 2015. p.1-14. Curso de Biomedicina. **Anais Simpósio NIPPROMOVE**.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC Nº 24**, DE 14 DE JUNHO. DE **2011**.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC Nº 26**, DE 16 DE JUNHO DE **2011**

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC Nº 327**, DE 9 DE. DEZEMBRO DE **2019**.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC Nº 335**, DE 24 DE JANEIRO DE **2020**.

CELESTINO, L. K.; MARCONATO, M. L.; LOPES, B. E. R. MACONHA NA SAÚDE: Uma revisão bibliográfica sobre uso terapêutico da Cannabis sativa. **Revista da Saúde da AJES**, v. 7, n. 13, 2021.

CHAGAS, M. H. N. *et al.* Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 11, p. 1088-1098, 2014.

CRIPPA, J. A. S.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E. C. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, p. 556-566, 2010.

DE BRITO, G. M. R.; DE SOUZA, S. R. G. Distúrbios motores relacionados ao mal de Parkinson e a dopamina. **Revista Uningá**, v. 56, n. 3, p. 95-105, 2019.

DOS SANTOS BRITO, A.; LIMA, A. N.; SANTOS, J. S. O uso de maconha no tratamento da Síndrome de Parkinson. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. 439-442, 2022.

DOS SANTOS, V. V. *et al.* Fisioterapia na doença de Parkinson: uma breve revisão. **Rev. bras neurol**, v. 46, n. 2, p. 17-25, 2010.

DOS SANTOS, R. G.; HALLAK, J. E. C.; CRIPPA, J. A. S. O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. **Revista de Medicina**, v. 98, n. 1, p. 46-51, 2019.

FIALHO, T. R. S. *et al.* Farmacoterapia da doença de parkinson-uma revisão bibliográfica. SEMOC-Semana de Mobilização Científica-Alteridade, Direitos Fundamentais e Educação, **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.9, p. 588-596, 2019.

GOMES, A. C. M. 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, Universidade Federal Integração Latino-americana.**

HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA, A. B. F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. **Química nova**, v. 29, p. 318-325, 2006.

MARQUES, J. C. S.; DANTAS, L. A.; DE SOUSA, T. L. Eficácia do canabidiol (Cannabis sativa L.) no tratamento da doença de Parkinson. **Brazilian Journal of Science**, v. 2, n. 1, p. 98- 107, 2023.

MEDEIROS, D. N.; DE SOUZA RIBEIRO, J. F.; TRAJANO, L. A. S. N. Psicose induzida por

drogas recreativas: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, p. 21-59, 2021.

MOREIRA, C. S. *et al.* Doença de Parkinson: como diagnosticar e tratar. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 2, n. 2, p. 19-29, 2007.

NAVARRO-PETERNELLA, F. M.; MARCON, S. S. A convivência com a doença de Parkinson na perspectiva do parkinsoniano e seus familiares. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 31, p. 415-422, 2010.

Patricio, F.; Moral-Andrade, A. A.; Patricio-Martínez, A.; Limón, I. D. Cannabidiol as a therapeutic target: evidence of its neuroprotective and neuromodulatory function in Parkinson's disease. **Frontiers in Pharmacology**, v.11, p.595-635, 2020.

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

PERNONCINI, K. V.; OLIVEIRA, R. M. M. W. Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da Cannabis sativa. **Uningá Review**, v. 20, n. 3, 2014.

RAMOS, P. M. M. Dosagem de fitocanabinoides em extratos medicinais de Cannabis e no sangue de pacientes submetidos à terapia canábica. 2021. Tese de Doutorado. **Universidade Federal da Integração Latino-Americana**.

RIBEIRO, G. R. *et al.* Potencial uso terapêutico dos compostos canabinoides–canabidiol e delta-9-tetrahidrocanabinol. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. 253-310, 2021.

SILVA, K. M. R.; PELA, S. M. Atuação Interdisciplinar de Fisioterapia e Fonoaudiologia a Pacientes com Doença de Parkinson. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 16, n. 43, p. 219-223, 2019.

SILVA, M. T. *et al.* Eficácia do canabidiol na melhora da qualidade de vida do paciente com Parkinson: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. 91-101, 2021.

UCHIDA, C. G. P.; BAKERLOV, R. M.; SCORZA, C. A. Doença de Parkinson: uma perspectiva neurofisiológica. **Revista Neurociências**, v. 29, p. 1-17, 2021.

YENILMEZ, F. *et al.* Cannabis in Parkinson's disease: the patients' view. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 11, n. 1, p. 309-321, 2021.