

**UniAGES  
Centro Universitário  
Bacharelado em Fisioterapia**

**GABRIELA CARVALHO CEZAR SILVA**

**O USO DOS CANABINOIDES EM DOENÇA DE PARKINSON:  
revisão integrativa da literatura**

**Paripiranga  
2021**

**GABRIELA CARVALHO CEZAR SILVA**

**O USO DOS CANABINOIDES EM DOENÇA DE PARKINSON:  
revisão integrativa da literatura**

Monografia apresentada no curso de graduação do Centro Universitário AGES, como um dos pré-requisitos para a obtenção do título de bacharel em Fisioterapia.

Orientador: Prof. Me. Fabio Luiz Oliveira de Carvalho

Paripiranga  
2021

	Silva, Gabriela Carvalho Cezar, 1999
	O Uso de Canabinoides na Doença de Parkinson: uma revisão integrativa da literatura / Gabriela Carvalho Cezar Silva – Paripiranga, 2021.
	71 f.: il.
	Orientador: Profº. Me. Fabio Luiz Oliveira de Carvalho Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) – UniAGES, Paripiranga, 2021.
	1. Canabinoides 2. Doença de Parkinson I. O Uso de Canabinoides na Doença de Parkinson: uma revisão integrativa da literatura . II. UniAGES.

**GABRIELA CARVALHO CEZAR SILVA**

**O USO DOS CANABINOIDES EM DOENÇA DE PARKINSON: revisão  
integrativa da literatura**

Monografia apresentada como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em Fisioterapia à Comissão Julgadora designada pela Coordenação de Trabalhos de Conclusão de Curso do UniAGES.

Paripiranga, 01 de dezembro de 2021.

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Fabio Luiz Oliveira de Carvalho  
UniAGES

Prof. Dalmo de Moura Costa  
UniAGES

Prof. Igor Macedo Brandão  
UniAGES

Dedico este trabalho à minha mãe, por ter sido o melhor exemplo que eu poderia ter,  
por todos os valores que me ensinou e pela compaixão que eu desejo compartilhar  
na vida pessoal e profissional.

## AGRADECIMENTOS

À inteligência universal que comanda o mundo, que muitos chamam de Deus, por me dar o privilégio da vida; eu espero cumprir minha missão em paz e peço que as provações deem uma amenizada.

À minha mãe, pelo esforço, pela coragem e pelo exemplo que sempre foi; por ter sido minha melhor amiga por tantos anos e que eu desejo que esteja em um bom lugar, sentindo muito orgulho de mim.

Aos meus avós, pelo apoio incondicional e por todas as orações, Nossa Senhora deve estar aliviada com a minha graduação.

Às minhas primas, Bianca e Juliana, por sempre estarem dispostas a me escutar, me dar os melhores conselhos e fazer com que eu sempre me sinta acolhida.

A Tereza, pela calma e tranquilidade que me faz perceber que tudo tem um lado positivo e, no final, tudo vai ficar bem.

À Tia Dadá, por ter sido sempre uma terceira mãe para mim, que sempre demonstrou cuidado e me diverte sempre que estamos juntas.

A toda minha família, tios e primos, que sempre me apoiaram, torceram e torcem por mim; eu sou muito grata por nascer na nossa família e por todas as experiências que passamos juntos.

Aos meus pequenos primos, Thauanny, Pedro Henrique, Anthony, Samuel e Tainá, por me proporcionarem alegria todas as vezes que brincamos, me permitindo encontrar minha criança interior.

Aos meus amigos do busão, muito obrigada pelas conversas e pela bagunça que duravam todo o caminho de Pombal até Paripiranga, em especial, a Erielson, Gustavo, Lara, Paulo Henrique, Marcos, Milena e Clemerson.

Aos meus colegas de curso, que viraram amigos e eu sinto muito carinho e admiração, em especial, a Maria, Damirles, Júlia, Kethley, Aline, Izabella, Lara, Clara, Fernanda, Wilson e Ketlin.

Aos meus companheiros de estágio hospitalar, João Witor e Mônica, pelos meses divertidos, de troca e de aprendizagem que passamos juntos, muito obrigada por deixarem os ambientes mais leves.

Aos meus preceptores, Angela, Leiza, Álvaro, Isabel e Ernani, por terem passado tanto conhecimento e por serem exemplo de profissional que eu almejo ser.

À minha dupla, Vitória, por sempre estar comigo em todos os momentos, pela confiança e amizade maravilhosa que a gente construiu e eu espero que só cresça cada vez mais.

Ao Centro Universitário AGES, que proporcionou o começo de uma jornada, que eu espero que seja muito longa na Fisioterapia, e por me tornar uma profissional de excelência a partir dos ensinamentos de professores maravilhosos, que eu tive a sorte de ser aluna.

Ao meu coordenador e orientador, Prof. Fabio Luiz, humano e de grande competência profissional, por ter sido um profissional brilhante desde o início do meu caminho na graduação.

Aos meus demais professores e excepcionais fisioterapeutas, Giselle Dosea, Beatriz Benny, Elenilton Souza, Erika Santana e Maria Fernanda, pela contribuição para minha formação acadêmica e por compartilharem experiências de vida que irei levar comigo em minha trajetória como fisioterapeuta, me tornando uma profissional humana e podendo ver meus futuros pacientes com um olhar biopsicossocial.

Muito obrigada!

A menos que modifiquemos nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo.

Albert Einstein

## RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é uma das doenças neurológicas mais conhecidas e estudadas por conta da sua característica neurodegenerativa. O processo de neurodegeneração evolui lentamente em algumas áreas do sistema nervoso, principalmente, na substância negra, adquirindo como consequência a perda de neurônios dopaminérgicos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) liberou o uso de canabidiol em algumas condições neurológicas, por conta disso, a Academia Brasileira de Neurologia criou um documento em que avalia o uso do canabidiol em algumas doenças neurológicas. Sendo assim, esta pesquisa tem como objetivo geral compreender o uso de canabinoides na Doença de Parkinson e, como objetivos específicos, compreender o que são e como os canabinoides se comportam no organismo humano; discutir o uso de canabinoides na sociedade contemporânea; entender como se entende a relação entre a legislação brasileira e o uso de canabinoides; assimilar qual o seu papel na neurologia, especialmente como tais substâncias podem intervir e ajudar pacientes diagnosticados com Doença de Parkinson. A pesquisa exposta trata de uma revisão integrativa da literatura e de caráter qualitativo, despontando como um processo em que é necessária uma síntese capaz de agregar e difundir conhecimento acerca do tema proposto. Para a concretização do estudo aqui proposto, os seguintes descritores foram aplicados: “canabinoides” e “Parkinson”, em idiomas como português, inglês e espanhol. A monografia foi produzida entre os meses de agosto e novembro de 2021, uma vez que foi nesse intervalo em que foi realizada uma pesquisa organizada perante o conteúdo do estudo. Os estudos pesquisados deveriam ter como limite temporal, no que se refere ao período de publicação, os anos de 2011 e 2021, com exceção da utilização de três obras clássicas anteriores ao ano de 2011, tendo sido consultados em bases de dados como: *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed). Na relação entre a Doença de Parkinson e os canabinoides, é visível que os estudos utilizados para a construção deste trabalho de conclusão de curso têm resultados conflitantes e complexos justamente pelas tentativas dos pesquisadores em encontrar dosagem e administração correta para a patologia. Logo, mais ensaios clínicos controlados por placebo, duplo-cegos e randomizados com uma quantidade maior de pacientes com DP são primordiais para identificar a eficácia e quais mecanismos estão envolvidos no potencial terapêutico dos canabinoides na Doença de Parkinson.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Parkinson. Canabinoides. Doenças neurodegenerativas. Tratamento.

## ABSTRACT

Parkinson's Disease (PD) is one of the best known and most studied neurological diseases due to its neurodegenerative characteristic. The neurodegeneration process evolves slowly in some areas of the nervous system, mainly in the nigra substantia, resulting in the loss of dopaminergic neurons. The National Health Surveillance Agency (ANVISA) released the use of cannabidiol in some neurological conditions, because of this, the Brazilian Academy of Neurology created a document in which it assesses the use of cannabidiol in some neurological diseases. Therefore, this research has as a general objective to understand the use of cannabinoids in Parkinson's Disease and, as specific objectives, to understand what cannabinoids are and how they behave in the human body; to discuss the use of cannabinoids in contemporary society; to understand how the relationship between Brazilian legislation and the use of cannabinoids is understood; to assimilate their role in neurology, especially how such substances can intervene and help patients diagnosed with Parkinson's Disease. The exposed research is an integrative literature review of a qualitative nature, emerging as a process in which a synthesis capable of aggregating and disseminating knowledge about the proposed theme is needed. To produce the study proposed here, the following descriptors were applied: "cannabinoids" and "Parkinson", in languages such as Portuguese, English and Spanish. The monograph was produced between the months of August and November 2021, since it was during this interval that an organized research was done regarding to the content of the study. The studies researched should have as a time limit, with regard to the period of publication, the years 2011 and 2021, with the exception of the use of three classic works prior to 2011, having been consulted in databases such as: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed). In the relationship between Parkinson's Disease and cannabinoids, it is visible that the studies used to build this course completion work have conflicting and complex results precisely because of the researchers' attempts to find the correct dosage and administration for the pathology. Therefore, more placebo-controlled, double-blind and randomized clinical trials with a larger number of patients with PD are essential to identify the efficacy and which mechanisms are involved in the therapeutic potential of cannabinoids in Parkinson's Disease.

**KEYWORDS:** Parkinson's Disease. Cannabinoids. Neurodegenerative diseases. Treatment.

# LISTAS

## LISTA DE FIGURAS

1: Formas farmacêuticas dos fitocanabinoides.....	19
2: Ilustração da ação endocanabinoide.....	21
3: Divisão do Sistema Nervoso Central.....	34
4: Áreas do Cortéx Cerebral.....	36
5: Anatomia do neurônio.....	40
6: Esquema do impulso nervoso.....	41

## LISTA DE TABELAS

1: Esquematização do processo de aquisição do corpus.....	48
2: Dados analíticos com títulos, autores/anos, métodos e conclusões das pesquisas.....	49

## LISTA DE SIGLAS

5 HT	5-hidroxitriptofano
2-AG	2-araquidonilglicerol
D-AMPH	Dextroanfetamina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPRS	Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve
CB1	Receptor endocanabinoide tipo 1
CB2	Receptor endocanabinoide tipo 2
CBD	Canabidiol
CNFE	Comissão Nacional de Fiscalização de Entorpecentes

DA	Doença de Alzheimer
DNM1L	Dynamin-1-like
L-DOPA	Levodopa
DP	Doença de Parkinson
eCB	Sistema endocanabinoide
GB	Gânglios da base
GP	Globo pálido
GPe	Globo pálido porção externa
GPi	Globo pálido porção interna
LID	Levodopa
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MDS	Sociedade Internacional de Parkinson e Desordens do Movimento
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MTPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina
ONU	Organização das Nações Unidas
PA	Potenciais de ação
SciELO	<i>Scientific Eletronic Library Online</i>
SN	Sistema Nervoso
SNC	Sistema Nervoso Central
SNc	Substância nigra pars compacta
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SNr	Substância nigra pars reticulada
SNT	Núcleo subtalâmico
TEA	Transtorno do Espectro Autista
THC	Tetrahydrocannabinol
TRPV1	Potencial transitório do receptor catiônico da subfamília V membro 1
UPDRS	Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2 DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>18</b>
2.1 Referencial Teórico.....	18
2.1.1 O que são canabinoides?.....	18
2.1.2 O uso de canabinoides na sociedade contemporânea.....	22
2.1.3 Legislação brasileira acerca do uso de canabinoides.....	25
2.1.4 Canabinoides e seu papel na neurologia.....	29
2.1.5 Anatomofisiologia do sistema nervoso.....	33
2.1.6 Fisiopatologia da Doença de Parkinson.....	42
2.1.7 A Relação entre os canabinoides e a Doença de Parkinson.....	44
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>47</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>49</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>64</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>67</b>

# 1 INTRODUÇÃO

A neurologia é uma das principais áreas de estudo do corpo humano, a complexidade do sistema nervoso e como ele afeta todos os outros sistemas desafia a pesquisa e as incertezas acerca do tema. A Doença de Parkinson (DP) é uma das doenças neurológicas mais conhecidas e estudadas por conta da sua característica neurodegenerativa. Os sinais e sintomas da patologia surgem de forma progressiva e crônica, o que influencia a vida do indivíduo e de todos a sua volta; o uso de medicamentos e possíveis custos para promover uma melhor qualidade de vida implicam em um cuidadoso desafio para o sistema de saúde (RIGO *et al.*, 2021).

James Parkinson descreveu os sintomas principais da patologia no início do século XIX. Com o surgimento de novas descobertas científicas, a doença foi integrada ao grupo das sinucleinopatias, sendo caracterizado pelo acúmulo da proteína alfa-sinucleína; essa proteína integra de forma atípica o tecido neuronal, o que origina os corpos de Lewy, tais estruturas podem contribuir para a morte dos 14neurônios. O processo de neurodegeneração evolui lentamente em algumas áreas do sistema nervoso, principalmente, na substância negra, adquirindo como consequência a perda de neurônios dopaminérgicos; dessa forma, os principais sintomas motores da doença começam a surgir (CABREIRA; MASSANO, 2019).

Apesar de existirem alguns exames e testes específicos que podem ser úteis em casos específicos, conhecer a história da doença e a existência de sinais e sintomas clínicos é um dos principais responsáveis pelo diagnóstico. Os exames de imagem que avaliam a estrutura cerebral, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, podem ser aliados ao diagnóstico, visto que esses exames podem excluir lesões estruturais causadas por outras patologias (CABREIRA; MASSANO, 2019).

De acordo com Cabreira e Massano (2019), sintomas motores, como bradicinesia, rigidez, tremor de repouso, alterações e da marcha, devem ser analisados conjuntamente aos sintomas não motores, como, por exemplo: disfagia, deterioração cognitiva, manifestações sensitivas e visuais e distúrbios do sono. Atualmente, o diagnóstico é realizado de acordo com o raciocínio clínico proposto em 2015 pela *International Parkinson and Movement Disorder Society*.

Com o intuito de melhorar a qualidade de vida ou modificar as perspectivas das pessoas que foram diagnosticadas com DP, existem várias tentativas para retardar e preservar a funcionalidade, como o uso da robótica para o tratamento. Alguns jogos são capazes de estimular a coordenação motora e os movimentos que imitam a atividade de vida diária; além disso, promovem uma ligação entre a realidade e o virtual, em que o paciente pode ser estimulado a realizar alguns movimentos que podem melhorar sua capacidade biomotora (AZEVEDO; MALTEMPI, 2021).

O uso de robótica é uma das mais variadas terapias para tratar a DP, e um dos pontos mais discutidos na ciência contemporânea é o uso de canabinoides em diversas patologias, inclusive, Doença de Parkinson. O estudo dos componentes da *Cannabis* movimenta várias áreas da saúde, como dermatologia, em que alguns estudos indicam que os produtos baseados em canabinoides apresentam um importante potencial para tratar algumas doenças de pele, como dermatite asteotórtica, dermatite alérgica, câncer de pele e as manifestações cutâneas da esclerose sistêmica (EAGLESTON *et al.*, 2018).

No entanto, esses estudos ainda estão em fase pré-clínica e não existe uma boa quantidade de estudos controlados de alta qualidade que abordem o tema e os seus efeitos; de acordo com essas informações, pode-se afirmar que o uso dos canabinoides em doenças de pele podem ser caracterizados como uma promessa animadora, porém, são necessários estudos mais aprofundados antes de as substâncias serem consideradas formas de tratamento seguro para toda a sociedade (EAGLESTON *et al.*, 2018).

Outra área em que é estudada a ação dos canabinoides é a endocrinologia, visto que os receptores canabinoides CB1 estão presentes em muitos órgãos viscerais, incluindo alguns órgãos endócrinos. De acordo com pesquisas que relacionam os temas, os canabinoides endógenos participam da homeostase energética do corpo e impactam na atividade da glândula tireoide, pâncreas e gônadas, por exemplo. A relação entre o sistema endócrino e o uso dos canabinoides podem alcançar resultados eficazes em terapias relacionadas à obesidade, diabetes, infertilidade e às doenças associadas ao sistema cardiovascular, mas, da mesma forma que acontece em dermatologia, os estudos são pouco expressivos e necessitam de um aprofundamento maior para, assim, desenvolver tratamentos para toda a população que convive com patologias endócrinas (BOROWSKA *et al.*, 2018).

Já os estudos que abordam o uso dos canabinoides no câncer informam que tais substâncias podem reduzir de forma moderada a dor comum em pacientes com esta doença; alguns estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* indicam que os canabinoides podem ter atividade eficaz com o avanço das pesquisas, porém, atualmente, as pesquisas precisam ser melhor controladas e estudadas para conseguir bons resultados (DAVIS, 2016).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) liberou o uso de canabidiol em algumas condições neurológicas, por conta disso, a Academia Brasileira de Neurologia criou um documento em que avalia o uso do canabidiol em algumas doenças neurológicas. Canabinoides na epilepsia têm um reconhecimento importante pela comunidade científica, porém, seu uso e seus efeitos em longo prazo ainda estão limitados devido, principalmente, à restrição legal existente em diversos países e à legalização recente em outros países. No caso dos pacientes epiléticos, sua exposição a esse medicamento é feita quando os medicamentos conservadores não conseguem garantir um resultado esperado (BRUCKI *et al.*, 2015).

Já na Esclerose Múltipla, é importante ressaltar o uso de Naxibimols, medicamento feito à base de THC e CBD, de uso exclusivo para espasticidade. Tal medicamento foi estudado em pacientes que apresentam uma melhora na sua autoavaliação, porém, não apresenta grandes melhorias nas escalas objetivas. Na dor neuropática, existem estudos que utilizam o medicamento em forma de spray e inalatória, porém, novamente, esse tratamento pode ser admitido quando não há uma melhora no quadro, se utilizados os medicamentos já reconhecidos (BRUCKI *et al.*, 2015).

Em relação ao uso de canabinoides em doenças relacionadas ao movimento, como, por exemplo, DP, o artigo explica que assim como todas as áreas já expostas anteriormente, não existem evidências em estudos prolongados que possam ser suficientes para indicar tal substância nesses pacientes. No entanto, existem sinais ainda pequenos e favoráveis para o uso de CBD em sintomas não-motores que prejudicam a qualidade de vida dos pacientes. Novamente, seu uso terapêutico só pode ser indicado caso os tratamentos tradicionais não consigam auxiliar o paciente (BRUCKI *et al.*, 2015).

Conforme as ideias apresentadas, é possível perceber que exista uma série de pesquisas que relacionam diversas áreas da saúde com canabinoides em andamento, porém, muitas destas informações são encontradas, em sua grande maioria, por

pacientes que procuram outras formas de tratamento, além das convencionais e por estudantes e pesquisadores que se interessam pelo tema.

Sendo assim, esta pesquisa tem como objetivo geral compreender o uso de canabinoides na Doença de Parkinson, e como objetivos específicos, compreender o que são e como os canabinoides se comportam no organismo humano; discutir o uso de canabinoides na sociedade contemporânea, visto que a cannabis, planta em que os canabinoides estão presentes, pode ser utilizada em diversas áreas industriais; entender como se dá a relação entre a legislação brasileira e o uso de canabinoides; assimilar qual o seu papel na neurologia, especialmente, como tais substâncias podem intervir e ajudar pacientes diagnosticados com DP.

Portanto, o estudo trata de uma revisão integrativa da literatura, realçando a importância de novos tratamentos e pesquisas que podem ter um grande valor no que diz respeito a agregar conhecimento e ampliar os tratamentos para a Doença de Parkinson.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Referencial Teórico

#### 2.1.1 O que são canabinoides?

Os Canabinoides são substâncias encontradas na planta *Cannabis Sativa*, essas substâncias são compostos químicos que se conectam com receptores canabinoides, liberando neurotransmissores no cérebro. O sistema nervoso possui receptores CB que se ligam a canabinoides produzidos no próprio organismo; eles são chamados endocanabinoides e estão relacionados a funções como controle motor, humor, apetite, memória e sono. O sistema endocanabinoide (eCB) é composto por receptores (CB1, CB2, possivelmente também TRPV1 e GPR55), ligantes como anandamida e 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), transportadores e enzimas, que são responsáveis pela síntese e degradação desses mediadores lipídicos (SHOHAMI *et al.*, 2011).

Quando esses canabinoides são produzidos artificialmente, eles são chamados de canabinoides sintéticos e quando são encontrados em plantas, são chamados fitocanabinoides. A *Cannabis sativa L.* é a principal espécie do gênero *Cannabis*, porém, existem diversas subespécies e variedades da planta. Existem dois fitocanabinoides muito conhecidos que fazem parte da *Cannabis sativa*: Tetrahydrocannabinol (THC) e Canabidiol (CBD). O THC é responsável pela euforia devido ao efeito psicoativo do composto químico e apresenta efeito antiemético e analgésico, já o CBD pode contribuir para o efeito terapêutico com suas propriedades ansiolítica, anti-inflamatória e anticonvulsivante (CARVALHO *et al.*, 2020).

Os fitocanabinoides são parte da composição química da *Cannabis sativa* e têm sido estudados amplamente; aproximadamente 550 compostos foram identificados como canabinoides, alcaloides, terpenos, amidas fenólicas, flavonoides, estilbenos e lignanamidas. Os canabinoides são os compostos mais abundantes da espécie, são conhecidos cerca de 70, sendo THC e CBD os mais estudados; o fato destes serem os mais estudados se dá porque eles interagem com o sistema

canabinoide endógeno. O efeito psicotrópico dos canabinoides são documentados como: antiepilético, imunossupressor, cardiovascular, estimulante do apetite, anti-inflamatório e neuroprotetor, além de efeitos positivos em depressão, distúrbios do sono e ansiedade (LOPEZ *et al.*, 2021).



**Figura 1:** Formas farmacêuticas dos fitocannabinoides.  
**Fonte:** Nunes *et al.* (2021).

Em relação à distribuição, o THC é distribuído em sua maioria pelo plasma, o resto pelas células vermelhas. A distribuição plasmática é conectada a proteínas como LDL e albumina, visto que o THC é lipossolúvel. Ele é distribuído para os rins e pulmão e após alguns dias pode estar no baço e tecido adiposo. Sendo o principal composto químico da Cannabis sativa, o THC passa por algumas fases como hidroxilação, oxidação, descarboxilação, epoxificação e/ou conjugação; capaz de formar ácido glucurônico e glutatiônico, dessa forma, seu processo de metabolismo é realizado hepaticamente, mas pode ser também cerebral, pulmonar e cardíaca. A excreção ocorre principalmente pelas fezes: 70% da dose é excretada na primeira semana, outra parte é reabsorvido na circulação entero-hepática, o que aumenta o tempo de THC no organismo (CURY *et al.*, 2020).

Como já foi dito anteriormente, os efeitos benéficos do THC, como sua ação analgésica, transformam o seu estudo mais amplo e de interesse clínico, porém, por conta dos seus efeitos psicotrópicos e possíveis efeitos adversos, como sedação e disfunção cognitiva, o seu uso clínico é restringido; por exemplo: os estudos apontam que as propriedades da cannabis sativa atuam na diminuição da pressão intraocular, mas o seu consumo para o tratamento de glaucoma não é recomendado, pois a sua curta duração da ação e os efeitos comportamentais comprometem a capacidade cognitiva do paciente (FONSECA *et al.*, 2013).

Os primeiros fármacos desenvolvidos com análogos do THC foram utilizados em pacientes oncológicos para estimular seu apetite e reduzir os vômitos causados pela quimioterapia. Já o CBD é muito estudado, mas seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido, apesar disto, alguns estudos apontaram que a associação do CBD e THC podem ter um importante valor terapêutico. Um medicamento aprovado no Canadá foi o Sativex®, que possui na sua fórmula THC e CBD em quantidades parecidas e é comercializado em forma de spray, sendo absorvido em nível da mucosa oral, o que resulta em um efeito mais rápido. Esse fármaco é utilizado para o tratamento da dor neuropática e rigidez muscular em pacientes com Esclerose Múltipla, assim como analgésico em pacientes oncológicos em fase terminal (FONSECA *et al.*, 2013).

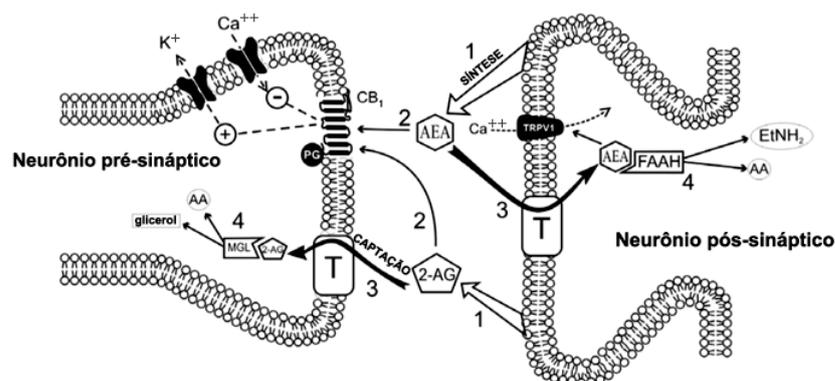
No final do século XX, foi descoberto o sistema endocanabinoide e, desde então, a todo momento surgem novos estudos relacionando o sistema com os fitocanabinoides, canabinoides sintéticos e suas relações com o organismo animal. Sabe-se que os receptores CB1 são abundantes no Sistema Nervoso Central (SNC) principalmente no córtex cerebral, cerebelo e hipocampo; essa distribuição tem relação com as ações das funções motoras, cognitiva e analgésica. Já no Sistema Nervoso Periférico (SNP) tais receptores se encontram no baço, pulmão, fígado, músculos, pele, sistemas cardiovascular, reprodutivo e gastrointestinal. A forma que o CB1 se comporta pode beneficiar patologias como dor neuropática, ansiedade, obesidade e esclerose múltipla. Os receptores CB2 são mais presentes em células hematopoiéticas e sistema imunológico; também estão presentes no SNC, mas em concentração muito menor quando comparados aos receptores CB1. Os receptores CB2 são estudados como uma forma terapêutica para doenças autoimunes, neurodegenerativas e inflamatórias, assim como fibrose hepática e renal (HALL; CAPELA, 2019).

Os endocanabinoides são sintetizados a partir de fosfolípidos da membrana após um excitação. A biossíntese da anandamida e do 2-AG é feita a partir da ativação de receptores do glutamato pós-sinápticos ou despolarização pós-sináptica que acarretam na produção de anandamida e 2-AG31-32. A anandamida também é agonista dos receptores TRPV1 e esses receptores são encontrados em grande escala nos neurônios periféricos aferentes; a dor é caracterizada como a detecção de estímulos aos receptores sensoriais ou nociceptores, que são capazes de perceber e enviar os estímulos dolorosos até o córtex cerebral para serem interpretados como dor. A ação do sistema endocanabinoide começa no SNP, em que o CB1 presente nos

terminais nociceptivos inibe a transmissão da dor e o CB2 localizado nas células do sistema imunológico se relaciona com a liberação de endorfinas (HALL; CAPELA, 2019).

Há uma nova possível terapia com fármacos que são capazes de modular o sinal canabinoide por inibição ou ativação dos receptores canabinoides e das enzimas que são capazes de sintetizar e degradar os endocanabinoides. Dessa forma, essa estratégia pode aumentar os níveis de endocanabinoides e potencializar a sua atividade; tais estudos chamam a atenção da indústria farmacêutica, pois podem ser efetivos no tratamento da dor e ansiedade. É visível que o sistema endocanabinoide está envolvido em muitas funções fisiológicas e sua modulação pode gerar um promissor conceito terapêutico, que pode ser alcançado com um conhecimento mais aprofundado para desenvolver melhores caminhos para explorar a sua utilidade (FONSECA *et al.*, 2013).

O Sistema Endocanabinoide constitui um sistema neuromodulatório ubiqüitário; tendo seus receptores canabinoides, ligantes, transportadores e enzimas como parte de um conjunto importante. Os receptores canabinoides pertencem à família dos receptores que são conectados à proteína G. O receptor CB1 foi encontrado nas camadas internas dos núcleos estriatais, bulbo olfativo, cerebelo e hipocampo, prosencéfalo e medula espinhal, assim como áreas do córtex cerebral, como lobo frontal, parietal e cíngulo, esses são apenas alguns meios em que esse receptor foi encontrado. Esses meios em que os CB1 são encontrados estão em áreas relacionadas ao controle motor, memória, aprendizagem e resposta emocional. Esses receptores são responsáveis por muitos efeitos psicotrópicos que os canabinoides são capazes de causar. Já os CB2 são encontrados principalmente no sistema imunológico, sendo encontrado também em algumas áreas do Sistema Nervoso Central, especialmente na microglia e em localização pós-sináptica (COSTA *et al.*, 2011).



**Figura 2:** Ilustração da ação endocanabinoide.  
**Fonte:** Saito, Wotjak, Carsten e Moreira (2010).

Os primeiros endocanabinoides descobertos foram a anandamida (N-araudoniletanolamida) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG); os endocanabinoides descobertos após esses foram classificados em uma dessas duas previamente citadas. O 2-AG interage mais com os receptores CB1 e CB2 do que a anandamida, porém, essa última é capaz de interagir com outros receptores. Os endocanabinoides são produzidos nos neurônios pós-sinápticos a partir do aumento da concentração intracelular de cálcio, despolarização neuronal ou mobilização dos depósitos intracelulares ou por ativação enzimática pelas proteínas Gq/G117 (COSTA *et al.*, 2011).

### **2.1.2 O uso de canabinoides na sociedade contemporânea**

A *Cannabis sativa* é uma planta de origem asiática, seus registros enquanto uso na produção de fibras e produtos têxteis são datados desde 4000 a.C., pois o cânhamo apresenta uma fibra natural mais forte do que o algodão e pode ser cultivado em diversos tipos de solo; já como uso para a medicina, é conhecido desde 2700 a.C. De acordo com o conhecimento empírico, foram atribuídos à planta efeitos analgésico, relaxante muscular, anti-inflamatória e ansiolítica, além do seu efeito psicotrópico. Na medicina ayurvédica, existem textos que explicam algumas preparações da *Cannabis sativa* (LOPEZ, 2014).

A *cannabis sativa* faz parte da família *Moraceae*, também conhecido como “cânhamo da Índia”, essa planta é capaz de crescer em várias partes do planeta; ela tem espécies masculinas e femininas. Como é uma planta com registros muito antigos, é compreensível que ela já tenha passado por diversas culturas e civilizações; seus registros como planta medicinal na Índia pode ser um indício do conhecimento sobre suas propriedades terapêuticas. Hipócrates, conhecido como pai da medicina, utilizava a planta como meio terapêutico associado a medicamentos, dietas e bebidas alcoólicas. No entanto, os primeiros registros do uso da *Cannabis* foram encontrados na China, em que era utilizada como meio de tratamento para tuberculose, constipação intestinal e epilepsia (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Sua entrada na Europa foi conduzida por Napoleão, em 1799, pois quando retornou do Egito, trouxe consigo porções da planta, o que causou interesse dos

cientistas devido aos seus efeitos que causavam alívio da dor. Em 1839, o médico William O. Shaughnessy relatou uso de Cannabis em tratamentos de pacientes espásticos e que apresentavam crises convulsivas enquanto desenvolvia suas pesquisas na Índia. Quando o médico retorna para a Inglaterra, ele introduz a planta como meio terapêutico tanto na Europa como nos Estados Unidos (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

A chegada da Cannabis no Brasil ocorreu por negros escravizados no período colonial, seu uso e cultivo foi disseminado rapidamente entre negros e indígenas e a planta começou a ser um excelente medicamento para muitas enfermidades; na década de 30 a repressão em relação ao uso ganhou mais força, mesmo com a sua eficiência conhecida popularmente. Até a década de 80, a maioria dos estudos relacionados à Cannabis era realizado para demonstrar seus efeitos negativos. Com a identificação e síntese do THC, outras descobertas bioquímicas foram possíveis, o que resultaram na descoberta de receptores canabinoídes espalhados pelo corpo e aconteceu um mapeamento para descobrir quais eram as substâncias agonistas e antagonistas que poderiam estar relacionados a algumas atividades em regiões cerebrais (GROSSO, 2020).

Brandão (2014) afirma que existem ciclos e controvérsias sociais que podem explicar a relação entre o Brasil e a Cannabis. Fazendo uma alusão histórica, a planta foi trazida para o Brasil por negros escravizados e utilizado pela Coroa Portuguesa como meio de economia com a sua plantação para a aplicação têxtil, logo, o seu cultivo foi durante algum tempo interesse econômico dos europeus. Em relação à ciência, existem registros que demonstram como o racismo interferiu no estudo da planta, visto que em tais documentos e congressos desenvolvidos para discussões acerca da saúde, alguns médicos brasileiros afirmavam que fumar maconha é um vício representado como vingança dos negros para com os brancos, para justificar essa hipótese, os estudiosos ignoraram os efeitos positivos e marginalizaram a planta.

A segurança pública entra como outro meio para entender a relação entre o Brasil e a Cannabis, pois, em 1936 foi criada a Comissão Nacional de Fiscalização de Entorpecentes (CNFE) e em 1943 marinheiros norte-americanos foram investigados pois havia uma hipótese de tráfico internacional, e como consequência dessa operação, o governo brasileiro percebeu que era necessário fortalecer as agências de combate às drogas, assim como as Forças Armadas; além de comprovar a importância da cooperação entre os países, logo as leis aprovadas durante o século XX foram primordiais para aumentar a repressão ao redor do mundo. Outro fator que impacta a

relação entre o Brasil e a Cannabis é a liberdade; a base econômica, política, terapêutica e recreativa de uma parte da população dependia do cultivo da planta e por isso a Cannabis nunca deixou de ser consumida. Com a redemocratização do Brasil, a discussão acerca da Cannabis se intensificou e grupos se organizaram para defender o diálogo, mesmo com o senso comum dominado pelos conservadores e religiosos que se limitam à sua ignorância e impedem que a discussão avance (BRANDÃO, 2014).

Com os estudos aplicados sobre o THC e como ele se conecta a tais receptores, os cientistas identificaram uma relação com algumas funções biológicas, denominando Sistema Endocanabinoide. Esse sistema foi encontrado em várias espécies de animais, como minhocas, peixes, anfíbios e mamíferos, o que sugere que o sistema é muito antigo na história evolutiva. A sinalização gerada pelo receptor e a substância canabinoide pode alterar sinais de dor, apetite, inflamação, humor e ciclos de sono; os receptores CB1 e CB2 identificam e se relacionam com agonistas canabinoides, que são os canabinoides endógenos, fitocannabinoides, que são encontrados na Cannabis e os canabinoides sintéticos, os fármacos comercializados por algumas indústrias farmacêuticas (GROSSO, 2020).

Malta *et al.* (2021) afirmam que existem algumas vias de administração para o uso dos compostos químicos da Cannabis, são eles: adesivos cutâneos - sua absorção pode ser mais lenta do que as outras vias; spray bucal ou nasal, tendo ação mais rápida, porém, pode apresentar uma irritação na mucosa; via retal, é necessário observar a dosagem para que não se torne irregular; via oral, em que pode ter uma absorção inicialmente lenta, mas como o suco gástrico aumenta sua biodisponibilidade, o seu efeito é prolongado. A última via é a inalação, a mais conhecida é por fumo, em que, por chegar rapidamente aos pulmões, caminha para a circulação, chegando no encéfalo rapidamente; e a inalação por vaporização, que é indicado principalmente para pacientes mais limitados.

Existem certas ambiguidades que aumentam a ignorância acerca dos canabinoides, conhecer as diferenças entre os efeitos terapêuticos e os efeitos tóxicos são importantes tanto para informar a sociedade que existe uma possibilidade de fármacos eficazes, mas também para impedir a banalização do uso recreativo da planta. Com relação aos seus aspectos terapêuticos, há registros históricos, em que o uso da Cannabis sativa era realizado no preparo de remédios que serviam como poções mágicas; de forma mais recente, em paciente que possuem AIDS, a planta era utilizada para combater a depressão, aumentar o apetite e diminuir a dor dos

pacientes. Os fármacos existentes atualmente são manipulados para solucionar consequências de algumas doenças, como náuseas e vômitos em pacientes oncológicos e atividade anticonvulsiva em pacientes epiléticos, por exemplo (GONÇALVES; SCHLINCHTING, 2014).

Em relação aos seus efeitos tóxicos, altas doses de THC pode causar ansiedade e gerar um perigoso quadro psicótico; outros efeitos seriam a perda de memória recente e a dificuldade em realizar alguma tarefa em que seja necessário um controle e desempenho mental. Há alguns estudos que afirmam que as experiências em grupo ou individual podem causar efeitos diferentes também, por exemplo, se for utilizada a planta em um grupo, pode causar euforia, mas de forma individual, pode causar sonolência e estado reflexivo. Essa forma individual é muito utilizada por músicos e pensadores antigos e contemporâneos como um meio de alcançar pensamentos mais profundos (GONÇALVES; SCHLINCHTING, 2014).

A bioética compreende o estudo da ética e moral de forma teórica e prática quando as pesquisas são aplicadas aos seres humanos e sua relação com tudo que o rodeia; a bioética valoriza principalmente o bem-estar. A utilização da bioética na discussão da Cannabis é importante para o debate para valorizar a vida de forma mais complexa, visto que ela não se limita apenas ao âmbito biológico, logo, é importante sempre ressaltar a qualidade de vida dos pacientes expostos a esse diálogo (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

### **2.1.3 Legislação brasileira acerca do uso de canabinoides**

Popularmente, existem as drogas lícitas e ilícitas; as drogas lícitas são aquelas que podem ser consumida e comercializada, como medicamentos, cigarro e álcool, já as ilícitas são aquelas que são proibidas, ou seja, não podem ser comercializadas e consumidas, como a Cannabis. Na década de 30 ocorreram as primeiras prisões dos responsáveis pelo comércio ilegal na Cannabis no Brasil, vale recordar que essa repressão era apoiada pela Organização das Nações Unidas (ONU), pois se levava em conta seus efeitos negativos para a saúde e para a sociedade. A dependência química também é um ponto necessário para a discussão, pois dependentes químicos

são doentes crônicos e podem se viciar em qualquer droga (RODRIGUES; ZUMSTEIN, 2018).

É necessário diferenciar a legalização e descriminalização, o ato de legalizar cria toda uma conjuntura em que o governo teria que criar novas leis com normas e regras para o comércio e, conseqüentemente, um controle do mercado; um dos principais pontos para a defesa da legalização seria o enfraquecimento do comércio ilegal e a violência que o acompanha, além de geração de impostos para o governo com as taxas inclusas na comercialização. Já a descriminalização seria revogar a criminalidade das drogas, no sentido prático seria uma redução de problemas e danos para os usuários e dependentes químicos (RODRIGUES; ZUMSTEIN, 2018).

Tendo como exemplo o Uruguai, país vizinho ao Brasil e apresentando durante alguns anos avanços sociais mais impactantes do que no Brasil. Entre esses avanços está a legalização da Cannabis, em dezembro de 2013; em que o país incluiu legalmente todas as etapas do mercado de Cannabis, desde a produção até a distribuição, o principal objetivo dessa legalização seria encontrar novas abordagens que possam realmente interferir na política contra as drogas, visto que o caminho encontrado pela guerra contra as drogas só tem fortalecido o sistema e aumentado a violência e problemas sociais. Esse conceito é benéfico especialmente aos consumidores da cannabis, visto que com essa mudança legal, eles saem dessa visão marginalizada socialmente, outro dado importante é que com a legalização, ocorre a fiscalização e se as autoridades perceberem casos de consumo excessivo, esses casos passam a ser vistos como questão de saúde e não de segurança (KESTLER, 2021).

A discussão acerca da cannabis no Brasil tem uma abordagem muito importante, pois muitas mães de crianças portadoras de doenças neurológicas se posicionaram e estão dispostas a responder criminalmente por tráfico internacional de drogas, pois importam extratos da planta para tratamento de epilepsia. As mídias sociais exercem papel essencial para conectar e mobilizar essas mães e chamar a atenção da sociedade, além de propagar pela internet o sucesso do uso desse extrato no controle das convulsões nas crianças diagnosticadas com epilepsia refratária. Esse distúrbio cerebral crônico é conhecido por suas crises imprevisíveis de convulsões, elas são causadas por descargas elétricas anormais dos neurônios cerebrais (CARVALHO *et al.*, 2017).

Até o começo do século XX, as drogas não eram vistas como um problema que chamasse a atenção do poder público, porém, com o início da “Era de Extremos”, -

que ocorreu entre a Primeira Guerra Mundial e a queda da União Soviética - existe um período conhecido como proibicionismo, que foi mais resistente com cannabis, cocaína e ópio. Essa política surge como consequência das raízes protestantes de grupos religiosos nos Estados Unidos que se dedicavam para erradicar as vendas de bebidas alcoólicas. O caso mais famoso de política pública de criminalização de drogas aconteceu em 1919, com a Lei Seca americana, que interrompia fabricação, comércio e transporte de bebidas alcoólicas pelo país, assim como para importação e exportação. Essa política acaba em 1934, com consequências violentas e sem reduzir o consumo de álcool pelos cidadãos (LEMOS; ROSA, 2015).

A Guerra às Drogas retorna sua forma nas décadas de 70 e 80, envolvendo criação de possíveis inimigos para a sociedade, fato que fortaleceu políticas neoliberais de presidentes estadunidenses como Richard Nixon e Ronald Reagan; essa insegurança causada pela guerra contra as drogas não foi capaz de reduzir o consumo dessas drogas produzidas, provocou um aumento extraordinário da população carcerária, gerou milhares de mortes da população carcerária, promoveu o fortalecimento de grupos criminosos, custou valores extremamente altos aos cofres públicos e aumentou ainda mais o abismo social (LEMOS; ROSA, 2015).

Como foi dito anteriormente, a década de 30 foi quando se iniciou a relação entre a Cannabis e a segurança pública; essa relação de agravou durante a ditadura militar e essa política segue até hoje, a escolha foi desencadeada devido às influências internacionais que o Brasil sempre passou durante sua história. A ditadura militar trouxe vários problemas para a sociedade brasileira, os que pensavam e mobilizavam as pessoas para se rebelar contra esse meio de poder eram caçados, torturados e, muitas vezes, executados; enquanto ignoravam os direitos humanos, o governo ditador criou um modelo bélico para combater as drogas, para finalizar, o usuário foi considerado como um criminoso com as mesmas penas do tráfico; ainda seguindo as influências internacionais, as penas para tráfico de drogas aumentaram, mas as penas para usuário ficaram mais leves (NOGUEIRA, 2020).

Mesmo com essas penas, com o passar do tempo, os crimes não diminuíram e os métodos de combate às drogas se mostraram cada vez mais ineficaz. Com a Constituição de 1988 e o processo de redemocratização, vários direitos humanos, até então ignorados, aparecem de forma popular e jurídica para que aconteça uma necessária modificação nos processos legais. Dentre esse processo, surgem princípios em que o processo legal deve ser acompanhado de ampla defesa das

partes e a prisão deve respeitar a ordem da autoridade competente ou o flagrante delito. No entanto, a criminalização do uso das drogas dura até 2006, com a Lei 11.343, que propõe a criação do Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre as drogas e revoga as demais leis anteriormente existentes. Essa lei entende que as drogas são substâncias que podem causar dependência, que podem ser especificadas em lei ou em listas atualizadas pelo Poder Executivo da União (NOGUEIRA, 2020).

Em relação ao usuário, ele não deixa de ser punido, mas o seu crime se configura como de menor potencial ofensivo, dessa forma, o aumento do encarceramento se dá pelo tráfico e como o Brasil é um país culturalmente racista e classista, diferenciar quem é traficante e quem é usuário é mais complicado. Primeiro, é necessário entender para onde essa droga está indo, se é consumo próprio ou não; e como nem sempre o traficante será pego com grandes quantidades de droga, essa cultura fica ainda mais visível. Apesar dessa lei, a política nacional de drogas é baseada na repressão, tanto de traficantes como de usuários; se comprovada a dependência, o réu pode ser absolvido, sendo indicada uma medida de segurança, como a internação compulsória (NOGUEIRA, 2020).

De acordo com Nogueira (2020), essa abordagem do Estado de enfrentar a dependência química com um sistema penal demonstra há muito tempo que não dá certo e essa insistência agride ainda mais toda a sociedade, agravando a saúde pública, que desde o início deveria ser a prioridade ao invés de tratar a questão como um problema de segurança pública. Na prática, o Estado encaminha o usuário para a delegacia para que seja apreendido o porte de drogas e aplicadas as penas do art. 28 da Lei 11.343/2006:

Art. 28. Quem adquirir, guardar, tiver em depósito, transportar ou trouxer consigo, para consumo pessoal, drogas sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar será submetido às seguintes penas: I - advertência sobre os efeitos das drogas; II - prestação de serviços à comunidade; III - medida educativa de comparecimento à programa ou curso educativo. § 1o Às mesmas medidas submete-se quem, para seu consumo pessoal, semeia, cultiva ou colhe plantas destinadas à preparação de pequena quantidade de substância ou produto capaz de causar dependência física ou psíquica. § 2o Para determinar se a droga se destinava a consumo pessoal, o juiz atenderá à natureza e à quantidade da substância apreendida, ao local e às condições em que se desenvolveu a ação, às circunstâncias sociais e pessoais, bem como à conduta e aos antecedentes do agente. § 3o As penas previstas nos incisos II e III do caput deste artigo serão aplicadas pelo prazo máximo de 5 (cinco) meses. § 4o Em caso de reincidência, as penas previstas nos incisos II e III do caput deste artigo serão aplicadas pelo prazo máximo de 10 (dez) meses. § 5o A prestação de serviços à comunidade será cumprida em programas comunitários, entidades educacionais ou assistenciais, hospitais, estabelecimentos

congêneres, públicos ou privados sem fins lucrativos, que se ocupem, preferencialmente, da prevenção do consumo ou da recuperação de usuários e dependentes de drogas. 37 Art. 45. É isento de pena o agente que, em razão da dependência, ou sob o efeito, proveniente de caso fortuito ou força maior, de droga, era, ao tempo da ação ou da omissão, qualquer que tenha sido a infração penal praticada, inteiramente incapaz de entender o caráter ilícito do fato ou de determinar-se de acordo com esse entendimento. Parágrafo único. Quando absolver o agente, reconhecendo, por força pericial, que este apresentava, à época do fato previsto neste artigo, as condições referidas no caput deste artigo, poderá determinar o juiz, na sentença, o seu encaminhamento para tratamento médico adequado.

Nessa ação da criminalização vários direitos individuais são violados, visto que na maioria esmagadora dos casos, as autoridades policiais desrespeitam direitos fundamentais ao intimidar e agredir a liberdade e integridade física do usuário. Ao comparar casos da guerra às drogas, percebe-se que é uma guerra contra pobres e negros, dado que na prática existe um rótulo em que se atribui quesitos econômicos, sociais e raciais que tem levado muitos jovens negros e pobres ao encarceramento por tráfico de drogas. Além disso, essa guerra às drogas causa violação dos direitos de milhares de pessoas que moram nas favelas, uma vez que a guerra entre polícia e traficantes de drogas atinge a liberdade, intimidade, integridade física e psicológica dos moradores; os argumentos das autoridades são que essas são as únicas práticas efetivas para acabar com o tráfico (NOGUEIRA, 2020).

A guerra contra as drogas gera diversos problemas, como dito anteriormente, os direitos fundamentais de todo ser humano são violados e a segurança, a vida, o direito de ir e vir, que deveriam ser garantidos pelo Estado são desrespeitados. Dessa forma, é possível perceber que a guerra às drogas vem causando mais violência e vítimas na sociedade do que os próprios efeitos das drogas em si; é preciso que ocorra uma reforma política em diversas questões sociais, inclusive no que se refere ao tratamento das drogas e tudo que a envolve, tendo como prioridade tratar esse tema como uma questão de saúde pública e não de segurança (NOGUEIRA, 2020).

#### **2.1.4 Canabinoides e seu papel na neurologia**

O Canabidiol foi efetivo em reduzir o número de convulsões em crianças portadoras de Síndrome de Dravet, caracterizada como uma desordem genética que causa convulsões prolongadas e resistentes a medicamentos durante a infância, o

que leva a atrasos no desenvolvimento e risco de morte inesperada. Os pacientes foram designados aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber o placebo ou o canabidiol, além dos seus fármacos antiepiléticos estáveis. A solução oral de canabidiol era composto por 100 mg de canabidiol por mililitro, assim como a solução placebo, exceto pela presença de canabidiol. No final do período de tratamento, as soluções foram reduzidas gradualmente por 10 dias. As doses foram administradas duas vezes ao dia e eram aumentadas para 20 mg por quilograma por dia por 14 dias (DEVINSKY *et al.*, 2012).

Esse estudo mostrou que a frequência mediana de crises convulsivas por mês diminuiu de 12,4 para 5,9 crises convulsivas com o uso de canabidiol em comparação com uma diminuição de 14,9 para apenas 14,1 com placebo. No entanto, os efeitos adversos ocorreram de forma mais frequente no grupo de canabidiol do que no grupo de placebo e os principais efeitos foram diarreia, falta de apetite, sonolência e resultados anormais nos testes de função hepática. Tais anormalidades aconteceram em pacientes que faziam uso de valproato, o que sugere que a interação com o canabidiol pode potencializar uma alteração induzida pelo fármaco nos níveis de aminotransferase hepática. Dessa forma, é possível perceber que o estudo mostrou que o canabidiol reduziu a frequência de crises convulsivas em crianças e jovens com a Síndrome de Dravet no período de 14 semanas, no entanto, são necessários estudos mais profundos para determinar a segurança a longo prazo do canabidiol para a Síndrome de Dravet (DEVINSKY *et al.*, 2012).

Vieira *et al.* (2018) realizaram um estudo em que analisaram o Mevatyl® e sua eficácia em pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla, assim como avaliaram o conhecimento e aceitação de um determinado grupo do município de Sete Lagoas. O estudo afirma que no início de 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aprovou o registro do Mevatyl®, conhecido como o primeiro fármaco a base de Cannabis sativa no Brasil; o medicamento contém em sua composição fitofármacos, como Canabidiol (CBD) e Tetrahydrocannabinol (THC). O medicamento tem na sua fórmula 27 mg/mL de THC e 25 mg/mL de CBD, é utilizado na forma oral como um spray e é muito utilizado como tratamento para espasticidade em pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla, seu uso é conhecido mundialmente com o nome de Nabiximols; no Brasil, o fármaco é comercializado como tarja preta, sendo necessário o Termo de Consentimento informado ao Paciente, prescrição médica pela notificação da receita.

A principal característica da Esclerose Múltipla é a sua capacidade de afetar o Sistema Nervoso Central, evitando a comunicação entre os neurônios do cérebro e da medula espinhal. Logo, o sistema imune não consegue diferenciar as células estranhas das próprias células, tal confusão acaba eliminando as células saudáveis e acaba destruindo a bainha de mielina, uma capa que protege as células nervosas; a destruição resulta na lesão ao cérebro, o que pode provocar perda de massa cerebral. Estudos mostram que o uso do Mevatyl® no tratamento da espasticidade moderada a severa causado pela esclerose múltipla pode causar melhora devido à utilização de escalas de autoavaliação que foram aplicadas após um mês do uso do medicamento, assim como os resultados que apontam uma melhora no quadro dos pacientes após um ano de estudo, seguindo as escalas objetivas de mensuração da espasticidade (VIEIRA *et al.*, 2018).

Quando o Mevatyl® foi utilizado para o tratamento da dor neuropática refratária, o fármaco apresentou ótimos resultados. A dor neuropática é definida como uma dor causada por uma disfunção ou lesão no sistema nervoso; ela se manifesta como sensação de choques, agulhadas, peso e queimação, por exemplo. Essa dor pode ser acompanhada de parestesia, ou conhecida popularmente como formigamento, de uma parte do corpo; a dor pode ser intermitente, ou seja, aparece como uma crise em horários distintos, ou a dor pode ser contínua, estando presente o tempo todo. Sua intensidade pode variar entre fraca até intolerável, esses níveis vão depender do estágio da doença e grau dos nervos comprometidos. Alguns estudos explicam que os pacientes em tratamento para dor neuropática são medicados com fármacos de eficácia que não foram demonstrados ou em subdoses do medicamento apropriado. No entanto, nesses pacientes em que esses fármacos não conseguiram ser eficazes, o Mevatyl® conseguir preencher a dificuldade desses pacientes (VIEIRA *et al.*, 2018).

A fibromialgia é conhecida pelas dores que aparecem em vários pontos e sensibilidade à palpação, além de inflamações musculares e articulares; esse quadro é de difícil diagnóstico devido à falta de um marcador específico clínico. Apresenta ainda outros sintomas como alterações no sono, fadiga, rigidez matinal e depressão. Os fármacos mais indicados são anti-inflamatórios não esteroidais, antidepressivos, relaxantes musculares, analgésicos e anticonvulsivantes; porém, esses medicamentos podem se apresentar como ineficazes para a fibromialgia. Por conta dessa falta de eficácia dos medicamentos convencionais, os canabinoides podem ser uma boa opção terapêutica, tal afirmação se baseia nos estudos que demonstram

resultado em dor aguda e crônica e com poucos efeitos colaterais (ALVES; MORAIS, 2020).

Os opioides são medicamento muito utilizado para o tratamento da dor, seja oncológica, aguda intensa ou crônica; o problema dos opioides é que o seu uso contínuo pode causar uma necessidade de doses maiores para atingir o efeito esperado e podem surgir efeitos colaterais como dependência química, náuseas e disfunção cognitiva. Um exemplo desses efeitos observa-se na sociedade, em que existe uma epidemia de opioides, causando uma busca para tratamentos alternativos para pacientes com dor crônica, o que proporciona o estudo da cannabis.

Com o isolamento do THC e a descoberta do sistema endocanabinoide, os estudos explicam que o sistema está envolvido na modulação da dor, o que pode gerar um desenvolvimento de ideias para novos medicamentos. A ideia da inibição dos impulsos dolorosos pelos compostos canabinoides ocorre devido à ativação do receptor CB1 no cérebro, medula e neurônios sensoriais (ALVES; MORAIS, 2020).

O estudo dos canabinoides na fibromialgia visa a reduzir os sintomas, como a dor, melhorar a qualidade de vida e funcionalidade dos pacientes portadores de fibromialgia; vários estudos apontam que há uma redução da dor e melhora da qualidade de vida, além de apresentar poucos efeitos colaterais, o que pode indicar que esse tipo de terapia pode ser eficaz no tratamento da fibromialgia. Ainda que essas pesquisas mostrem uma importante via de tratamento para os sintomas da fibromialgia; é preciso estudos mais profundos que utilizem grupos maiores e em períodos mais prolongados para indicar seus efeitos adversos, segurança e posologia ideal (ALVES; MORAIS, 2020).

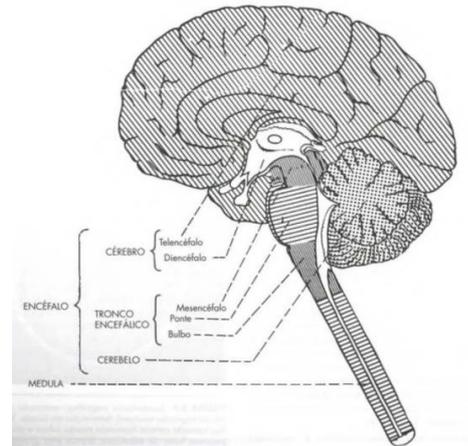
O CBD precisa ser estudado mais profundamente em diversos cenários clínicos, inclusive em crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA), visto que o CBD e seus efeitos ansiolíticos podem ajudar esses pacientes e suas famílias. Essa possibilidade potencializa a procura dos pais em terapias sem comprovação eficaz e segura; ainda que a Academia Americana de Pediatria se oponha ao uso da cannabis medicinal para as crianças devido aos efeitos negativos que o THC provoca no desenvolvimento do cérebro, porém a Academia entende que pode ser uma opção a ser estudada nos casos de crianças que apresentam limitações da funcionalidade e qualidade de vida, assim como a dificuldade em encontrar terapias que sejam eficazes nos seus casos específicos (LIMA *et al.*, 2020).

Dessa forma, são necessárias pesquisas que examinem os pontos positivos e negativos do CBD e outros compostos químicos no TEA, para que possam, futuramente ser um caminho para terapias que lidam com sintomas e comorbidades desses pacientes; uma vez que é possível perceber que as evidências que existem são baseadas no CBD em situações e condições que podem existir no TEA. Logo, é seguro afirmar que a eficácia e o uso do CBD são apenas uma sugestão nos sintomas do Transtorno do Espectro Autista, como ansiedade, desregulação do humor, agressividade e irritabilidade (LIMA *et al.*, 2020).

### **2.1.5 Anatomofisiologia do sistema nervoso**

A comunicação entre os animais e o meio ambiente, assim como a compreensão das funções orgânicas são dependentes do sistema muito importante, o Sistema Nervoso (SN). Esse sistema controla as funções dos demais sistemas do organismo animal, pois ao receber estímulos na superfície corporal, consegue interpretar e decidir as respostas para cada estímulo. Dessa forma, várias funções do sistema nervoso podem ocorrer mesmo quando o organismo não tenha consciência, como secreção da saliva, que acontece sem a dependência da vontade; ou atos voluntários como caminhar, que depende da vontade do animal. Além disso, é necessário observar que ao subir a escala zoológica, as funções, anatomia e complexidade dos animais aumentam progressivamente. O ponto mais elevado da escala zoológica é o ser humano, visto que o seu sistema nervoso interpreta e responde fenômenos psíquicos muito bem elaborados (DANGELO; FATTINI, 2007).

O sistema nervoso pode ser dividido respeitando os critérios anatômicos, embriológicos, funcionais e segmentação. A divisão do sistema nervoso seguindo os critérios anatômicos separam os Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP). O SNC se localiza dentro do esqueleto axial e é subdividido em encéfalo e medula espinhal; o encéfalo é subdividido em cérebro, cerebelo e tronco encefálico, esse último é dividido novamente em mesencéfalo, ponte e bulbo. Já o SNP se encontra fora do esqueleto axial e é dividido em nervos (se dividem entre espinhais e cranianos), gânglios e terminações nervosas (MACHADO; HAERTEL, 2014).



**Figura 3:** Divisão do Sistema Nervoso Central.  
**Fonte:** Machado (2014).

Seguindo a linha anatômica, no SNC concentra-se o encéfalo e a medula espinhal. Essas duas estruturas são envolvidas por membranas de tecido conjuntivo, que em conjunto são chamadas de meninges; a ordem dessas meninges de fora para dentro é a dura-máter, aracnoide e pia-máter; de forma que a dura-máter é a mais espessa e a pia-máter é a mais fina. Na aracnoide partem fibras mais delicadas até a pia-máter, o que parece com uma teia de aranha. A aracnoide é separada da dura-máter pelo espaço subdural e da pia-máter pelo espaço subaracnoide, em que é circulado o líquido cérebro-espinhal ou liquor; sua principal função é proteger o SNC, pois age como um amortecedor de choques (DANGELO; FATTINI, 2007).

Ao abordar as estruturas do tronco encefálico, de forma mais caudal tem-se o bulbo, estrutura relativamente pequena do SNC, mas que é responsável por várias funções vitais do corpo, visto que nele está inserido o centro respiratório, que regula o ritmo respiratório. Além disso, o bulbo é percorrido por tratos motores e sensitivos que ficam próximos de importantes nervos cranianos. A ponte está entre o bulbo e mesencéfalo e é muito importante, pois nela emergem alguns nervos cranianos muito importantes; qualquer lesão nessa área pode alterar a sensibilidade da face, da motricidade da musculatura mastigadora ou mímica e possíveis alterações do equilíbrio (MACHADO; HAERTEL, 2014).

O mesencéfalo tem uma parte muito importante para visão e audição, pois em sua porção distal, existe o teto do mesencéfalo; em vertebrados inferiores, de acordo com a escala zoológica, essa região realiza atividades relacionadas às funções sensoriais e motoras; com a evolução, muitas de suas funções foram assumidas pelo córtex cerebral, o que diminuiu sua importância nos mamíferos. No entanto, nestes, o

teto do mesencéfalo é composto por colículos superiores, relacionados com a visão, e os colículos inferiores, relacionados com a audição (MACHADO; HAERTEL, 2014).

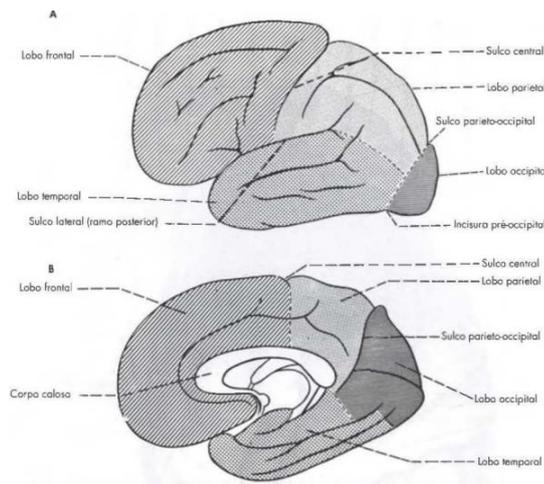
O cérebro e o cerebelo possuem uma organização semelhante e apresentam um córtex que envolve a substância branca, de forma que são chamadas de centro medular do cérebro e corpo medular do cerebelo, em que estão presentes massas de substância cinzenta, chamadas de núcleos centrais do cerebelo e núcleos de base do cérebro. A divisão funcional do cerebelo é dividida em três partes, sendo vestibulocerebelo, parte que compreende o lobo floclunodular e se conecta com os núcleos vestibulares e núcleo fastigial; já o espinocerebelo alcança o vérmis e a zona intermédia dos hemisférios e se conecta com a medula; o cerebrocerebelo compreende a zona lateral e se conecta com o córtex cerebral. As principais funções do cerebelo são: manutenção do equilíbrio e da postura, funções cognitivas específicas, aprendizagem motora, controle do tônus muscular e controle dos movimentos voluntários (MACHADO; HAERTEL, 2014).

O hipotálamo é formado principalmente de substância cinzenta que se agrupa em núcleos; suas conexões são muito amplas e se comunicam com diferentes regiões do SNC. Sua conexão com o sistema límbico e com a área pré-frontal podem ser relacionadas ao comportamento emocional e da memória. As conexões viscerais são feitas a partir das conexões aferentes e eferentes com os neurônios do tronco encefálico e da medula que estão relacionados com essas funções. Sua conexão com a hipófise tem como resultado a neurosecreção, em que transportam os hormônios ocitocina e vasopressina; assim como os hormônios que são capazes de ativar ou inibir as secreções dos hormônios da adeno-hipófise (MACHADO; HAERTEL, 2014).

As funções do hipotálamo são muito importantes, pois ele é capaz de centralizar o controle da homeostase, garantindo um funcionamento adequado de diversos órgãos. Para certificar o controle da homeostase, o hipotálamo atua no sistema nervoso autônomo, no ajuste da temperatura corporal, no ajuste do comportamento emocional e da pressão arterial, ajuste da ingestão de alimentos, do sistema endócrino, da geração e regulação dos ritmos circadianos e regulação do sono e da vigília (MACHADO; HAERTEL, 2014).

A anatomia funcional do córtex cerebral estuda com mais detalhes as áreas sensitivas e motoras do córtex, além das áreas de associação terciárias. As áreas sensitivas do córtex são distribuídas nos lobos occipital, parietal e temporal e são divididas em primárias, que inclui a sensação do estímulo recebido; e as áreas

secundárias, que percebem as particularidades específicas desse estímulo. A área somestésica primária, quando estimulada eletricamente, induz manifestações sensitivas em determinadas partes do corpo, mas elas não são muito bem definidas, a exemplo da dormência; já a área somestésica secundária quando sofre a lesão, gera a incapacidade de reconhecer objetos pelo tato, ou agnosia tátil (MACHADO; HAERTEL, 2014).



**Figura 4:** Áreas do Córtex Cerebral.  
**Fonte:** Machado (2014).

As áreas corticais relacionadas com a visão são divididas em área visual primária, localizada nos lábios do sulco calcarino e corresponde à área 17 de Brodmann, as estimulações elétricas nessa área causam alucinações visuais, em que o indivíduo é capaz de ver círculos brilhantes, mas nunca objetos bem definidos. As áreas visuais secundárias são limitadas ao lobo occipital e adiante da área visual primária, correspondendo as áreas 18 e 19 de Brodmann, na via ventral estão as áreas específicas para reconhecimento de faces e objetos, assim como percepção de cores; já na via dorsal estão áreas para percepção de representação espacial dos objetos, velocidade e movimento. As áreas corticais relacionadas com a audição também são divididas em área auditiva primária e área auditiva secundária. A primeira quando acontece estímulos elétricos na área auditiva é capaz de causar alucinações auditivas em uma pessoa acordada, mas elas não são muito precisas. Já a área auditiva secundária tem sua função pouco conhecida, mas ela provavelmente está ligada a alguns tipos de informação auditiva (MACHADO; HAERTEL, 2014).

A área vestibular está localizada no lobo parietal e está relacionada à área de projeção da sensibilidade proprioceptiva de forma mais enfática do que com a auditiva. A área olfatória ocupa a parte anterior do úncus e do giro para-hipocampal, ou como pode

ser conhecida como córtex piriforme; lesões nessa área podem causar alucinações olfatórias, em que a pessoa pode se queixar de cheiro desagradável que não existe. A área gustativa é dividida em primária, localizada na parte posterior da ínsula no ser humano; é interessante perceber que a visão ou o pensamento em um alimento específico pode ativar a área gustativa da ínsula; a área gustativa secundária está localizada na área pré-frontal, na região orbitofrontal (MACHADO; HAERTEL, 2014).

As áreas corticais relacionadas com a motricidade são divididas em área motora primária, áreas motoras secundárias, planejamento motor e sistema de neurônios-espelhos. A área motora primária corresponde à área 4 de Brodmann, ocupando a parte posterior do giro pré-central; essa área é capaz, através de estímulos elétricos, de desencadear movimentos e determinar movimentos de grupos musculares do lado oposto. As áreas motoras secundárias são divididas em área pré-motora e área motora suplementar; a primeira está localizada no lobo frontal e ocupa a área 6 de Brodmann, é menos excitável do que a área motora primária, e por conta disso, são necessárias correntes elétricas mais exageradas para que ocorra as respostas motoras. A área motora suplementar se conecta com o corpo estriado, com a área motora primária e área pré-frontal, sua principal função é o planejamento motor e sequências complexas de movimentos (MACHADO; HAERTEL, 2014).

O planejamento motor envolve a escolha dos grupos musculares que precisam ser contraídos respeitando a velocidade, trajetória e distância percorrida pelo ato motor. O sistema de neurônios-espelhos é composto por um tipo de neurônio que é ativado quando uma pessoa realiza um ato motor e quando essa pessoa vê outra pessoa fazendo a mesma coisa; eles estão na base da aprendizagem motora baseado na imitação. As áreas de associação terciárias são enquadradas como o topo da hierarquia funcional do córtex cerebral, essa área recebe e integra as informações sensoriais que já foram elaboradas pelas áreas secundárias e são encarregadas de elaborar diversas estratégias comportamentais (MACHADO; HAERTEL, 2014).

As áreas relacionadas com a linguagem estão relacionadas com a expressão da linguagem e percepção da linguagem, essas duas funções possibilitam entender e responder ao que os outros dizem. As emoções estão conectadas a áreas específicas do cérebro que formam o sistema límbico; sendo que algumas dessas áreas estão associadas com a necessidade fundamental à sobrevivência, como sede e fome. Em contrapartida, algumas áreas que estão ligadas ao comportamento emocional controlam o sistema nervoso autônomo. Já as áreas encefálicas relacionadas com a

memória se relacionam com a capacidade de adquirir, armazenar e evocar informações; a aquisição de informações é a aprendizagem e a evocação é a parte da lembrança. Os tipos de memória são divididos em tipos e subtipos de memória, porém, dois são os mais importantes: a natureza da memória e o tempo de retenção do evento memorizado (MACHADO; HAERTEL, 2014).

Já o SNP é composto por nervos cranianos e espinhais, gânglios e terminações nervosas. As fibras de um nervo são classificadas de acordo com a sua função; sendo assim, uma fibra que ativa a musculatura é chamada motora e a que encaminha estímulos para o SNC é sensitiva. As fibras que informam as ordens do SNC são chamadas eferentes, e as que conduzem impulsos que chegam ao SNC são as aferentes. Nas extremidades das fibras motoras têm as terminações nervosas mais conhecidas como placa motora, e nas terminações nervosas das fibras sensitivas, essas estruturas recebem estímulos químicos ou físicos na sua superfície ou no interior do corpo. Os gânglios são caracterizados pelo acúmulo de corpos celulares de neurônios que ocorre fora do SNC, próximo à coluna vertebral e, geralmente, eles se apresentam como uma dilatação (DANGELO; FATTINI, 2007).

Os nervos são cordões esbranquiçados compostos por tecido conjuntivo unido às fibras nervosas que levam impulsos do SNC para o SNP ou vice-versa. Se diferenciam em dois grupos: nervos cranianos e nervos espinhais. Os nervos cranianos são formados por doze pares e fazem conexão com o encéfalo. Cerca de 10 nervos cranianos se originam no tronco encefálico e existe uma variação entre os componentes funcionais desses nervos, tornando-os mais complexos do que os espinhais, visto que alguns nervos cranianos tem um gânglio, outros mais de um e outros, nenhum (DANGELO; FATTINI, 2007).

Os nervos espinhais são compostos por 31 pares que mantêm uma conexão com a medula e saem da coluna vertebral pelos forames intervertebrais; sendo a coluna dividida em cervical, torácica, lombar, sacral e coccígea, os nervos espinhais são divididos da mesma forma. O nervo espinal é composto pela combinação de duas raízes, uma ventral e outra dorsal. A raiz ventral é composta por fibras eferentes e a raiz dorsal composta por fibras aferentes; devido a essa fusão, pode-se afirmar que os nervos espinhais são sempre mistos, pois as fibras eferentes são fibras motoras e as fibras aferentes são fibras sensitivas (DANGELO; FATTINI, 2007).

A divisão do SN baseada nos critérios funcionais entende a divisão como sistema nervoso somático e sistema nervoso visceral ou autônomo. O primeiro

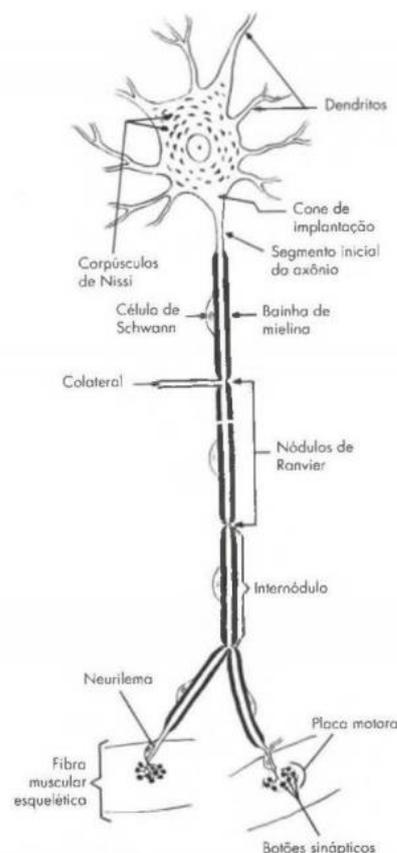
relaciona a vida do organismo com o meio ambiente e apresenta uma via aferente, em que direciona os impulsos que foram perceptíveis no ambiente externo para o centro nervoso e o componente eferente que destina para os músculos estriados esqueléticos, o controle dos centros nervosos para que ocorra a ação dos movimentos voluntários (MACHADO; HAERTEL, 2014).

Já o sistema nervoso visceral está relacionado com a inervação, movimentos e controle das vísceras. Na parte aferente do sistema nervoso visceral, o componente encaminha os impulsos nervosos que se originaram nos receptores das vísceras até as áreas do SNC; o componente eferente encaminha os impulsos produzidos pelos centros nervosos específicos para as vísceras. O sistema autônomo eferente pode ser dividido em simpático e parassimpático. Na generalidade, o sistema simpático realiza atividade antagônica ao sistema parassimpático em determinados órgãos; ainda que os dois sistemas tenham ações contrárias, os sistemas trabalham de forma conjunta para desenvolver uma atividade visceral coordenada, reagindo a cada situação em que o organismo é submetido. Respeitando a divisão baseada em critérios embrionários, entende-se que no durante a formação do sistema nervoso existia o prosencéfalo, que se tornaram telencéfalo e diencefalo, que compreendem o cérebro; o mesencéfalo continua como mesencéfalo, e o rombencéfalo se divide em metencéfalo, posteriormente se realiza como cerebelo e ponte; e mielencéfalo, que com o desenvolvimento se torna o bulbo (MACHADO; HAERTEL, 2014).

A divisão do SN com base na segmentação, separa o sistema nervoso em segmentar e suprasegmentar. O sistema segmentar compreende o sistema nervoso periférico, a medula espinhal e o tronco encefálico, os dois últimos estão nesse sistema, pois tem ligação direta com os nervos típicos; já o cérebro e o cerebelo pertencem ao sistema nervoso suprasegmentar. Tal divisão permite perceber as semelhanças entre as estruturas e funções da medula e do tronco encefálico em oposição ao cérebro e cerebelo; por exemplo, nos órgãos do sistema suprasegmentar, o córtex compreende uma área concentrada com substância cinzenta fora da substância branca. No entanto, não tem córtex nos órgãos que pertencem ao sistema nervoso segmentar, logo, a substância cinzenta fica dentro da branca, como acontece na medula (MACHADO; HAERTEL, 2014).

O neurônio é a célula nervosa e estrutura básica do SN, são altamente excitáveis e capazes de processar e transmitir informações por sinais elétricos, visto que uma importante característica é a capacidade que suas membranas têm em gerar

impulsos nervosos. De forma típica, é formado por corpo celular, dendritos e axônios. O corpo celular é composto pelo núcleo e é nesta parte que acontece a síntese proteica. Os dendritos são prolongamentos finos capazes de receber e conduzir estímulos derivado de outros neurônios ou das células sensoriais. O axônio é o prolongamento mais longo que transmite os impulsos originados no corpo celular, seu comprimento varia de acordo com o tipo de neurônio. Nos vertebrados e alguns invertebrados, o axônio é coberto pela bainha de mielina, que protege e permite que os impulsos nervosos sejam conduzidos com velocidade e exatidão (MOREIRA, 2013).

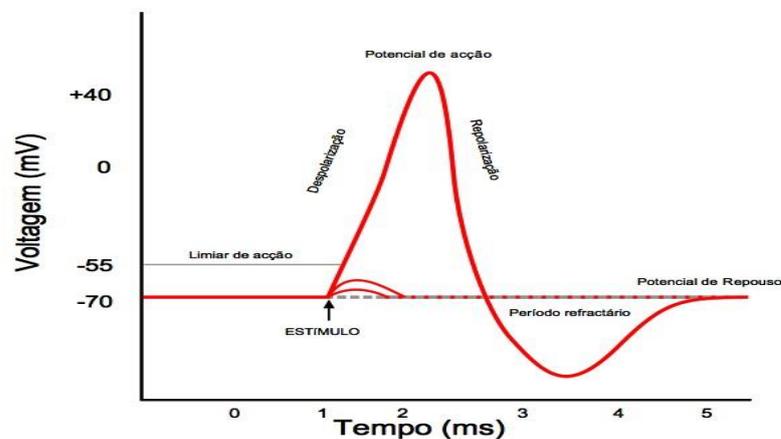


**Figura 5:** Anatomia do neurônio.  
**Fonte:** Machado (2014).

Nas terminações dos axônios acontecem as sinapses, em que acontece a comunicação com os dendritos ou corpo celular dos outros neurônios. Essas informações passadas de uma célula nervosa para outra acontecem por impulsos elétricos denominados potenciais de ação (PA); os potenciais de ação acontecem todo o tempo no corpo humano, coordenando suas funções. O PA se propaga em sentido de fora do SNC para o SNP, por via aferente ou do SNP para o SNC, por via eferente. Vários mecanismos são capazes de provocar o PA, como a ativação mecânica

presente na pressão da pele sobre os barorreceptores; a ativação química presente no olfato e paladar; frio e calor sendo mecanismos de ativação térmica e mecanismos álgicos causados por situações que produzam dor (KRUEGER-BECK *et al.*, 2011).

O potencial de ação é contrário ao potencial de repouso, essa última acontece quando os íons que rodeiam as membranas plasmáticas possuem proteínas que funcionam como canais iônicos; o potencial de repouso é a diferença de cargas elétricas entre o interior e exterior da célula quando a membrana não sofre alteração do potencial elétrico. Dessa forma, os canais ficam fechados quando o neurônio está em repouso, mas quando se estimula esse neurônio, os canais se abrem e permitem a entrada de  $\text{Na}^+$  na célula e acontece uma alteração no potencial da membrana, essa fase é chamada de despolarização, em que o interior da célula fica mais positivo devido à entrada dos íons de sódio. Quando o potencial de ação atinge o máximo possível durante a despolarização, aumenta a permeabilidade da membrana ao  $\text{K}^+$  e a permeabilidade dos canais ao  $\text{Na}^+$  volta ao normal; essa queda no potencial da membrana até chegar ao valor correspondente ao potencial de repouso é chamado de repolarização (MOREIRA, 2015).



**Figura 6:** Esquema do impulso nervoso.  
**Fonte:** MOREIRA (2015).

A transmissão de um impulso nervoso tem que fornecer um estímulo nervoso com uma intensidade determinada para que seja possível a geração do potencial de ação. O estímulo limiar é caracterizado como o estímulo mínimo para provocar um potencial de ação; se esse limiar for atingido, o aumento da intensidade causa um maior número de impulsos por segundo. O potencial de ação que foi provocado na membrana que sofreu o estímulo se propaga para a área vizinha, causando a sua

despolarização e assim seguem as fases ao longo da membrana do neurônios; essas despolarizações e repolarizações são chamadas de impulso nervoso, pois sua propagação segue um sentido único dos dendritos para o axônio (MOREIRA, 2015).

### **2.1.6 Fisiopatologia da Doença de Parkinson**

A doença de Parkinson (DP) é uma doença reconhecida pela perda neuronal dopaminérgica, na parte da substância negra e presença de corpos de Lewy; essa doença neurodegenerativa é de etiologia idiopática. A ideia principal é que a perda desses neurônios dopaminérgicos da substância negra causa a deficiência de dopamina, causando os sintomas motores característicos, como instabilidade postural, tremores em repouso, bradicinesia e rigidez muscular; e sintomas não motores, como perda de olfato, distúrbios do sono, transtornos de humor e hipotensão ortostática. A autonomia do indivíduo pode ser afetada devido às alterações motoras e não motoras que podem gerar incapacidades progressivas (NUNES *et al.*, 2019).

A evolução desse processo de neurodegeneração causa consequências que duram por toda a vida, transformando a vida do indivíduo e suas atividades de vida diária, transformando sua realidade e desenvolvendo estratégias no seu meio social, para que o mesmo tenha o apoio necessário. Sendo assim, a transição causada pela DP no indivíduo, agrega a sua família e amigos também; principalmente porque com o diagnóstico e o conhecimento da irreversibilidade do quadro, a entrada do papel do cuidador é importante para a vida do paciente. Esse cuidador não precisa ser alguém especializado em cuidados médicos, corriqueiramente, o cuidador é alguém da família que exerce a responsabilidade de fornecer assistência e cuidados (NUNES *et al.*, 2019).

No entanto, os cuidadores experimentam consequências negativas que afetam seu psicológico, físico, social e financeiro, que podem atrapalhar a sua capacidade de desenvolver o papel de cuidador. Essas consequências negativas podem se apresentar como estresse emocional, tristeza, distúrbio do sono, fadiga, redução das atividades sociais e preocupações financeiras (NUNES *et al.*, 2019).

É estimado que a DP atinge cerca de 85 a 187 casos por 100.000 habitantes, sendo a faixa etária mais acometida entre 50 e 70 anos, e incidência maior em homens do que em mulheres; porém, pacientes com idade menor do que 40 anos também

podem ser diagnosticados com a patologia. A possível origem da patologia é neuroquímica e a deficiência é secundária à degeneração dos neurônios da substância negra. Que encaminha seus axônios para o núcleo putâmen e caudado. Não é comum o aparecimento inesperado dos sintomas, mas quando esses casos acontecem, ocorre primeiro o tremor de repouso, em quase 50 % dos pacientes, que podem diminuir ou desaparecer quando inicia o movimento (HAASE *et al.*, 2017).

A rigidez muscular pode estar ausente no início da patologia, mas é uma das principais marcas clínicas da DP, as queixas normalmente são relacionadas ao peso dos membros. É sentido de forma harmônica entre os músculos e é presente independente da tarefa, velocidade ou amplitude do movimento. A bradicinesia serve para diferenciar a DP de outras alterações motoras; é caracterizada pela lentidão dos movimentos, principalmente os automáticos. A instabilidade postural acontece quando os pacientes apresentam dificuldades durante atividades que podem desestabilizar, como andar, se virar e alcance funcional. O controle postural tem algumas fontes de alimentação, como a visão, sistema vestibular e propriocepção muscular e articular. A postura dos pacientes é característica com a cabeça em pequena flexão, tronco moderadamente inclinado para frente, flexão parcial da perna sobre a coxa e do antebraço sobre o braço (HAASE *et al.*, 2017).

Como já foi dito, a causa da Doença de Parkinson é desconhecida, mas existem alguns tipos de Parkinsonismo. Como o Parkinsonismo idiopático, que inclui a DP, sendo citada como forma frequente em pessoas idosas; Parkinsonismo pós-infeccioso, que segundo a teoria, é causado por encefalite viral, pouco frequente; Parkinsonismo tóxico, em que os sintomas ocorrem em pessoas expostas a alguns tipos de drogas, agentes químicos e venenos industriais; Parkinsonismo arteriosclerótico, em que a relação entre a arteriosclerose e o infarto do tronco cerebral envolvendo a substância negra e os gânglios de base podem gerar os sintomas de Parkinsonismo; Parkinsonismo atípico (Plus), representa várias patologias em que é comum a associação entre a síndrome Parkinsoniana e outras anormalidades neurológicas (HAASE *et al.*, 2017).

Os gânglios da base (GB) são um conjunto de núcleos subcorticais da substância cinzenta e exercem papel importante para o controle do movimento voluntário. Dentro dos gânglio da base existem quatro núcleos que podem ser diferenciados, como: 1- núcleo estriado, formado por putâmen e caudado, conhecidos como estriado dorsal, (visto que o estriado ventral é composto pelo núcleo acumbens

e tubérculo olfativo); 2- o globo pálido (GP), que é dividido em porção interna (GPi) e externa (GPe); 3- o núcleo subtalâmico (SNT), fica próximo ao tálamo, na junção entre o mesencéfalo e diencefalo; 4- substância nigra (SN), composta pela pars compacta (SNc) (quase toda sua estrutura é composta por neurônios dopaminérgicos) e a pars reticulada (SNr) (ALVES, 2012).

Com exceção do SNT e da SNc, que têm como principal neurotransmissor o glutamato e a dopamina, respectivamente, os outros gânglios tem comunicação do tipo GABAérgico. As doenças associadas às alterações dos GB são reconhecidas como doenças do movimento, porém, essa denominação não é mais adequada, dado que tais afecções podem apresentar manifestações não motoras que nem sempre estarão ligadas aos GB. De uma forma mais simples, pode-se dividir as manifestações ligadas à patologia dos GB, em dois grandes grupos: manifestações hiper ou hipocinéticas. A Doença de Parkinson é caracterizada como hipocinética, uma vez que se observa pobreza e lentidão de movimentos; já a Coreia de Huntington é hiperkinética, pois é caracterizada por inapropriada e excessiva atividade motora. A DP é resultado do aumento da atividade inibitória sobre o córtex motor e tronco encefálico, secundária à redução da atividade dopaminérgica nigro-estriada; enquanto a Coreia de Huntington é resultado do aumento da atividade facilitatória sobre o córtex motor (ALVES, 2012).

Como já foi dito anteriormente, a DP é uma doença crônica e progressiva que é resultado da degeneração dos neurônios dopaminérgicos da SNc; ainda que a maior parte das alterações presentes na Doença de Parkinson se relacionem com a degeneração desses neurônios e, conseqüentemente, a deficiência de dopamina, não é possível atribuir somente a esse mecanismo fisiopatológico as alterações manifestadas nessa patologia, uma vez que existem outros neurotransmissores que também são relevantes como GABA, acetilcolina e glutamato, que desempenham funções importantes no desenvolvimento clínico (ALVES, 2012).

### **2.1.7 A Relação entre os canabinoides e a Doença de Parkinson**

A Doença de Parkinson, que foi descrita por James Parkinson em 1817, tem como principais sintomas motores: bradicinesia, rigidez muscular e tremor de repouso;

e sintomas não motores: alterações cognitivas e depressão. A maioria desses sintomas acontecem por conta da perda progressiva dos neurônios dopaminérgicos, como os gânglios da base, que se tornam atrofiadas. Estudos afirmam que a bradicinesia pode ser consequência da ausência de dopamina no corpo estriado, o que provoca desequilíbrio entre as respostas excitatórias e inibitórias; tem-se como resultado a lentidão nos movimentos, principalmente os automáticos. A rigidez que já é característica da DP produz uma expressão também característica, conhecida como hipomímia; sua postura corporal específica ocasionada por desordens nos sistemas proprioceptivos, vestibulares e visuais (FILHO *et al.*, 2019).

O diagnóstico da patologia é fornecido após a escuta da história clínica do paciente; de acordo com a Sociedade Internacional de Parkinson e Desordens do Movimento (MDS), a primeira regra é a presença de parkinsonismo, que se apresenta como bradicinesia associada ao tremor ou rigidez, ou ambos. Essa primeira regra deve estar somada à ausência completa dos critérios de exclusão da DP, outro critério é mais dois critérios de suporte e ausência de sinais de alerta (FILHO *et al.*, 2019).

O tratamento da Doença de Parkinson utiliza fármacos para aliviar os sintomas da síndrome; ainda que esses medicamentos aliviem os sintomas, em longo prazo, podem gerar efeitos adversos como discinesia. Os fitocanabinoides derivados da Cannabis sativa possuem como principais e mais estudados compostos o tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD); seu mecanismo de ação funciona com a ativação do sistema endocanabinoide através de receptores canabinoides, que liberam neurotransmissores, especialmente o glutamato (FILHO *et al.*, 2019).

Nas áreas cerebrais que se envolvem no processamento e execução de movimentos corporais como os gânglios da base são encontrados receptores canabinoides (CB1 e CB2) e compostos endocanabinoides (anandamida ou N-aracdoniol etanolamina e 2-AG ou 2- aracdoniol glicerol). Pesquisas realizadas em animais e humanos mostram que durante o progresso da Doença de Parkinson, o sistema endocanabinoide passa por algumas alterações neuroquímicas, como a diminuição na quantidade de receptores CB1 no início da patologia e o aumento desses receptores e dos receptores CB2, assim como de endocanabinoides nas fases intermediárias e avançadas da DP, o que pode sugerir um uso terapêutico de fitocanabinoides, como THC e CBD na terapia para Doença de Parkinson (SANTOS *et al.*, 2019).

Estudos em fase pré-clínica indicam que de acordo com a fase da patologia e das áreas dos gânglios da base envolvidos, os canabinoides podem mudar as alterações neuroquímicas nos níveis do glutamato e GABA ocasionados pela diminuição da dopamina na DP devido à inibição ou ativação dos receptores CB. Além disso, outras pesquisas pré-clínicas em humanos sinalizam fármacos utilizados como agonistas ou antagonistas do CB1 que obtêm capacidade como uso medicinal nos sintomas motores da DP. Essa possibilidade acontece devido à presença de receptores CB1 e endocanabinoides nas áreas dos gânglios da base nas fases da Doença de Parkinson (SANTOS *et al.*, 2019).

### 3 METODOLOGIA

A pesquisa exposta trata-se de uma revisão integrativa da literatura e de caráter qualitativo, realizada no Centro Universitário AGES, em Paripiranga-Bahia, despontando como um processo em que é necessária uma síntese capaz de agregar e difundir conhecimento acerca do tema proposto. A revisão de literatura é vista como um passo importante para o estudo científico, visto que é por esse método que diversas teorias surgem e também são reveladas espaços abertos e oportunidades para o desenvolvimento de novas pesquisas sobre o assunto (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

A revisão integrativa da literatura é capaz de sistematizar o conhecimento científico, visto que esse tipo de estudo visa resumir e analisar o que já foi elaborado sobre o tema em discussão. Dessa forma, esse tipo de pesquisa é caracterizado pela proximidade da questão que se pretende estudar, visando uma análise sobre a produção científica que está sendo produzida, de modo que possa entender como o tema foi evoluindo com o passar do tempo e, conseqüentemente, observar e dialogar acerca das novas prováveis oportunidades de pesquisa (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

Para a concretização do estudo aqui proposto, os seguintes descritores foram aplicados: “canabinoides” e “parkinson”, em idiomas como português, inglês e espanhol. A monografia foi produzida entre os meses de agosto e novembro de 2021, uma vez que foi nesse intervalo que foi realizada uma pesquisa organizada perante o conteúdo do estudo.

Os estudos pesquisados deveriam ter como limite temporal, no que se refere ao período de publicação, os anos de 2011 e 2021, tendo sido consultados em bases de dados como: *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed).

Somando todas as pesquisas nas bases de dados, foram encontrados 293 estudos que continham os dois descritores e respeitavam o limite temporal com relação ao período de publicação. Logo após, houve uma avaliação acerca dos títulos e restaram 87, em seguida passaram por leituras dos seus resumos, causando a

exclusão de 62 estudos que não discorriam sobre o tema pesquisado. Restaram 25 estudos que, ao serem analisados de forma íntegra, encaminharam a eliminação daqueles que não se encontrava os objetivos apresentados nesta monografia. O trabalho aqui reportado, totalizou com a inclusão de 10 estudos que foram reservados unicamente, para os resultados e discussões (Tabela 1).

### Esquematização do processo de aquisição do corpus

<b>Identificação</b>	293 estudos - Base de dados: SciELO, LILACS, MEDLINE/PubMed.
<b>Triagem</b>	Avaliação acerca dos títulos e restaram 87 publicações.
<b>Elegibilidade</b>	62 estudos foram excluídos após a leitura dos resumos, pois não discorriam sobre o tema pesquisado.
<b>Inclusão</b>	Restaram 25 estudos, após analisados de forma íntegra, houve eliminação dos estudos que não se relacionava com os objetivos apresentados. 10 estudos foram reservados exclusivamente para os resultados e as discussões.

**Tabela 1:** Esquematização do processo de aquisição do corpus.

**Fonte:** Dados da pesquisadora (elaborada em 2021).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este capítulo é iniciado com base da argumentação de dados analíticos com títulos, autores/anos, métodos e conclusões das pesquisas (Tabela 2) selecionados exclusivamente para esta fase, em que se faz necessária a verificação das informações e tem como objetivo final sintetizar as principais ideias e discussões acerca dos estudos elegíveis.

Títulos dos estudos	Autores/Anos	Métodos	Conclusão
<b><i>Cannabinoids in Parkinson's Disease.</i></b>	Bassi <i>et al.</i> , 2017.	-	O artigo analisou diversos estudos e concluíram que as pesquisas clínicas que estão disponíveis são controversas por conta dos limites expostos, como a amostra ser de pequeno porte e a falta de padrão de medidas de desfecho. O estudo sugere que sejam desenvolvidos estudos bem mais planejados que envolvam um maior grupo de pacientes, alvos moleculares apropriados e um planejamento para resultados específicos para que, dessa forma, esclareça a eficiência das terapias que são baseadas em canabinoides. Ademais, deve-se reavaliar as preocupações associadas à segurança dos pacientes quando relacionados aos efeitos de curto e longo prazo no humor, cognição e funções motoras dos pacientes.
<b><i>Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC</i></b>	Cooray <i>et al.</i> , 2020.	-	O artigo analisou alguns estudos que envolviam o uso de canabinoides na Doença de Parkinson (DP) e no Alzheimer e concluiu

<p><b>and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review.</b></p>			<p>que ainda que as patologias tenham etiologias multifatoriais, é necessário estudar os fatores comportamentais, ambientais e genéticos. Além disso, após a discussão dos estudos, é evidente que a maioria das pesquisas focam em estudos clínicos e epidemiológicos; esse tipo de estudo é importante, mas também se fazem necessárias as investigações de base molecular, visto que essa abordagem pode determinar os aspectos que envolvem o sistema endocanabinoide no início da DP e Alzheimer para que, assim, sejam produzidos fármacos capazes de prevenir a neurodegeneração.</p>
<p><b>The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders.</b></p>	<p>Kluger et al., 2015</p>	<p>Os autores revisaram estudos que relacionavam a ciência básica, assim como as pesquisas pré-clínicas e clínicas que abordavam o potencial terapêutico do uso de canabinoides em doenças que se relacionam com distúrbios do movimento.</p>	<p>As pesquisas pré-clínicas que relacionam os canabinoides com distúrbios do movimento aumentaram muito nas últimas décadas, porém, existem lacunas acerca do conhecimento sobre os efeitos desses compostos nas vias motoras. Além disso, existem diferenças entre os resultados de estudos pré-clínicos que incluem os efeitos precisos dos canabinoides na transmissão neuronal e nos mecanismos celulares de neuroproteção. Outro fator preocupante é o paradoxo dos efeitos semelhantes dos CB agonistas e antagonistas nos distúrbios do movimento. O artigo indica que são necessários</p>

			<p>estudos que abordem os efeitos motores e comportamentais, mas também que se relacionem com os efeitos no sistema sensorial, para explorar os efeitos na integração sensório-motora. Com relação aos resultados dos estudos pré-clínicos conflitantes, os autores indicam que devido à interação dos canabinoides com um alto número de alvos farmacológicos; esse conflito entre os estudos pode ser interpretado pela multiplicidade de ações dos canabinoides.</p>
<p><b><i>Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease.</i></b></p>	<p>Ferreira-Junior <i>et al.</i>, 2020.</p>	<p>Os pesquisadores utilizaram artigos publicados em inglês desde o início até 2019 na base de dados MEDLINE (via PubMed).</p>	<p>Os pesquisadores se interessaram pelo uso de canabinoides na Doença de Parkinson devido aos tratamentos farmacológicos atuais serem paliativos, ou seja, os medicamentos não conseguem modificar a neurodegeneração característica da patologia. Dessa forma, a busca por tratamentos que prezem pela qualidade de vida dos pacientes inclui os estudos com o uso dos canabinoides como terapia. O artigo concluiu que existem poucos estudos que abordem as bases biológicas que explicam os efeitos do CBD na Doença de Parkinson; seis estudos pré-clínicos analisados pelos pesquisadores mostraram os efeitos neuroprotetores e outros três focaram nos efeitos do CBD atuantes no controle da discinesia. Um ensaio clínico randomizado, uma série de casos e um estudo</p>

			aberto testaram em humanos, o uso de CBD em pacientes com DP. Esses estudos foram importantes para detectar efeitos do CBD em sintomas não motores.
<b><i>Neuroprotection or Neurotoxicity of Illicit Drugs on Parkinson's Disease.</i></b>	Ferreira et al., 2020.	As pesquisas foram realizadas na base de dados MEDLINE/PubMed; foi limitada apenas a publicações em revistas revisadas por pares em inglês.	Esse artigo teve como fonte de estudo diversas drogas e seus efeitos neuroprotetores ou neurotóxicos em relação à Doença de Parkinson e ficou evidente que tais fatores dependem do tipo da substância que geram diversos debates no ambiente acadêmico. Os canabinoides foram explicados baseado em pesquisas clínicas e estudos epidemiológicos capazes de indicar os fitocannabinoides como um potencial para prevenir e aliviar a DP; ainda assim, é preciso afirmar que alguns resultados são inconsistentes. O artigo aborda outros tipos de substâncias, como morfina e anfetaminas; e conclui que tanto os fitocannabinoides como a morfina foram estudados como mecanismos neuroprotetores, porém, as substâncias estimulantes como anfetaminas tem características neurotóxicas. O artigo afirma que não existem dados suficientes que relacionem o uso de cocaína e heroína como tratamento para DP. O debate foi proposto para reunir conhecimento acerca das drogas ilícitas que estão em processo de

			legalização em várias partes do mundo e para discutir um equilíbrio com a saúde pública.
<b><i>Cannabis (Medical Marijuana) Treatment for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson Disease: An Open-Label Observational Study</i></b>	Lotan <i>et al.</i> , 2014.	Os pesquisadores realizaram o estudo com vinte e dois pacientes com DP que eram atendidos na clínica de distúrbios motores de um centro médico terciário entre 2011 e 2012; os pacientes foram avaliados no começo e 30 minutos após fumar cannabis. Para avaliar os pacientes, os pesquisadores utilizaram as seguintes escalas: Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson, Escala Visual Analógica, <i>Medical Cannabis Survey National Drug and Research Center Questionnaire</i> e <i>Shot-Form McGill Pain Questionnaire</i> .	Os estudos concluíram que a pontuação total média na pontuação da Escala da Avaliação da Doença de Parkinson Unificada teve uma melhora significativa de 33,1 (13,8) no início da pesquisa para 23,2 (10,5) após o consumo de cannabis. Quando foram analisados os sintomas motores específicos, os pesquisadores relataram uma melhora significativa após o tratamento de tremor, rigidez e bradicinesia. Além disso, houve uma evolução positiva significativa dos escores de dor e sono; outro fator importante a ser analisado é que os autores não relataram nenhum efeito adverso significativo da droga.
<b><i>Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients</i></b>	Shohet <i>et al.</i> , 2017.	Os pesquisadores estudaram vinte pacientes com DP que tinha a licença para usar cannabis, esses	Os pesquisadores notam uma diminuição importante desde o início até 30 minutos após o consumo de cannabis, de acordo com a pontuação motora da UPDRS e pontuação VAS.

<p><b><i>with Parkinson's disease.</i></b></p>		<p>indivíduos foram avaliados antes e 30 minutos após o consumo da cannabis e foram avaliados novamente após o uso de longo prazo. As escalas utilizadas foram as seguintes: UPDRS para avaliar a função motora por dois avaliadores, um cego. A <i>Visual Analogue Scale (VAS) do McGill Pain Questionnaire</i> e O <i>Pain Rating Index (PRI)</i> foram utilizados para avaliar a dor. O teste sensorial quantitativo térmico (QST) foi utilizado em 18 pacientes, já as escalas consecutivas do CST foram validadas em 12 pacientes que nunca tinham experimentado a terapia com cannabis.</p>	<p>O limiar da dor induzida pelo frio diminuiu de forma significativa no membro mais afetado, porém, esse dado só foi possível após a exclusão de dois pacientes que consumiram a cannabis de forma vaporizada ou invés de fumar. Respeitando a exposição de longo prazo, em 14 semanas houve uma redução do limiar médio de dor pelo calor significativo no membro mais afetado em todos os pacientes participantes do estudo. Os pesquisadores perceberam que a cannabis melhorou os escores motores e sintomas da dor em pacientes com DP, conjuntamente com um efeito independente nos limiares de dor pelo frio e pelo calor.</p>
<p><b><i>Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: An Open Label, Dose-Escalation Study</i></b></p>	<p>Leehey et al., 2020</p>	<p>Os pesquisadores investigaram o nível de tolerância e segurança de uma variedade de doses de CBD, além de verificar seus efeitos nos sintomas mais</p>	<p>Nos resultados do estudo, todos os 13 participantes relataram eventos adversos, como fadiga, ganho de peso, tontura, diarreia, sonolência, dor abdominal, dor de cabeça, perda peso, náusea e aumento de apetite. Tais efeitos foram classificados como maioria leves, sem nenhum efeito adverso</p>

		<p>comuns da DP. Esse estudo é aberto e contém indivíduos com DP, tremor de repouso substancial e que não utilizavam cannabis como terapia; tais indivíduos receberam CBD altamente purificado em forma de Epidiolex®; 100 mg/mL. O CBD foi qualificado com doses de 5 a 20-25 mg/kg/ dia e mantido por 10-15 dias.</p>	<p>grave. Três pacientes desistiram do estudo por intolerância. Os pacientes que permaneceram no estudo apresentaram melhora nas pontuações totais e motoras da Sociedade de Distúrbios do Movimento na Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson. Os sintomas não motores, como sono noturno e pontuações de descontrole comportamental ou/e emocional também melhoraram significativamente.</p>
<p><b>Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age.</b></p>	<p>Crippa et al., 2018.</p>	<p>O estudo é uma revisão que visa descrever os principais desenvolvimentos no uso clínico ou experimental do CBD em patologias neuropsiquiátricas. Os pesquisadores realizaram uma investigação não sistemática de estudos que abordem as terapias utilizadas com CBD, principalmente estudos realizados por pesquisadores brasileiros.</p>	<p>O estudo concluiu que o CBD tem propriedades neuroprotetoras, antipsicóticas e ansiolíticas; ademais, foram realizadas investigações acerca do conhecimento básico e clínico acerca dos efeitos do CBD em várias condições de saúde, como o seu uso em epilepsia, estresse pós-traumático, depressão, Doença de Parkinson e distúrbios do sono.</p>
<p><b>Non-Motor Symptoms in Parkinson's</b></p>	<p>Peball et al., 2020.</p>	<p>Esse ensaio clínico é do tipo randomizado de</p>	<p>19 pacientes receberam nabilona, com dose média de 0,75 mg ou placebo; na</p>

<p><b>Disease Reduced Nabilone.</b></p> <p><b>are by</b></p>	<p>recrutamento engrandecido de fase II controlado por placebo, duplo-cego, com grupo paralelo, realizado na <i>Medical University Innsbruck</i>. Esse estudo realizou uma amostra aleatória de 47 pacientes com DP sem instabilidades motoras e NMS perturbadora, identificada pela pontuação de <math>\geq 4</math> pontos na <i>Movement Disorder Society - Unified PD Rating Scale-I (MDS-UPDRS-I)</i>. Tais pacientes foram submetidos à utilização de nabilona com dosagem de 0,25 mg uma vez ao dia a 1 mg duas vezes ao dia, na fase I do estudo. Os respondentes foram randomizados 1:1 para continuar com nabilona ou mudar para placebo por 4 semanas, o que corresponde à fase II.</p>	<p>semana 4, a alteração média do MDS-UPDRS-I foi de 2,63 no placebo e no grupo nabilona foi 1,00. cerca de 77% dos pacientes relataram que sofreram com efeitos adversos durante o estudo, porém, a maioria deles foi transitória. Já na fase duplo-cega, houve proporções semelhantes em ambos grupos com relação aos efeitos adversos; vale ressaltar que não foram relatados efeitos adversos graves.</p>
--	--	---

**Tabela 2:** Dados analíticos com títulos, autores/anos, métodos e conclusões das pesquisas.  
**Fonte:** Dados da pesquisadora (elaborada em 2021).

Bassi *et al.* (2017) realizaram um estudo em que abordaram várias linhas de pesquisa dos canabinoides na DP. Primeiro, tem-se uma introdução acerca da relação entre o sistema endocanabinoide e dopamina; ainda que os neurônios dopaminérgicos nigroestriatais, aparentemente, não se relacionam com os receptores CB1, eles podem ser afetados pela ativação ou inibição do sistema endocanabinoide. Tais efeitos podem ser mediados pelos receptores CB1 localizados em outras áreas neuronais, como neurônios opiodérgicos, glutamatérgicos e gabaérgicos, que estão próximos e conectados aos neurônios dopaminérgicos. Estudos pré-clínicos analisados pelos pesquisadores investigaram tanto a ação agonista como antagonista dos receptores CB. Os agonistas CB1 inibem a liberação de dopamina nos gânglios basais, logo, em teoria não desempenham papel eficaz no alívio dos sintomas motores da DP. Os agonistas CB1 demonstraram um aumento na bradicinesia em primatas que foram lesionados por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP).

Em outros estudos foram relatados que agonistas CB1 são capazes de melhorar o comprometimento motor, mas esse efeito, em teoria, possivelmente é realizado por interações com receptores de adenosina A2A e 5-HT. Já os estudos de antagonistas CB1 explicaram de forma mais precisa a evolução dos sintomas motores. O bloqueio de receptores CB1 com rimonabanto ou outros antagonistas reduziram o comprometimento motor em modelos experimentais de DP. É importante ressaltar que o uso de rimonabanto foi feito utilizando doses mais baixas e em fase da DP muito avançada; tais efeitos também parecem ter mais relação com o aumento da liberação de glutamato estriatal do que o envolvimento de mecanismos dopaminérgicos (BASSI *et al.*, 2017).

Os estudos clínicos observacionais indicam que há uma melhora em alguns sintomas motores e não motores ligados à DP, uma vez que em duas pesquisas analisadas com pacientes com DP, foi informado que a cannabis fumada era capaz de produzir benefícios em sintomas motores e não motores, porém, esses estudos apresentam limitações que podem ter influenciado os resultados. Uma pesquisa com poucos casos de pacientes não evidenciou benefícios para o tremor característicos após uma única administração de cannabis fumada; já em outro estudo foi realizado exame motor 30 minutos após fumar cannabis, que relatou melhora no sono, dor, bradicinesia, tremor e rigidez. Especificamente em sintomas não motores, uma pesquisa realizou em 4 semanas, o uso de CBD para psicose em pacientes com DP

e concluiu uma melhora de acordo com o Questionário de Psicose de Parkinson e na Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BASSI *et al.*, 2017).

Corray *et al.* (2020) discutem o processo de neurodegeneração e como os medicamentos à base de canabinoides podem beneficiar os pacientes com Doença de Parkinson ou Doença de Alzheimer (DA). Os estudos analisados demonstraram que ensaios que utilizaram extratos de plantas de Cannabis ou a administração direta da planta evidenciaram efeitos adversos graves em pacientes com DP e DA. Tais efeitos levaram os pesquisadores a estudar mais profundamente o sistema endocanabinoide e seus componentes nos níveis bioquímico e molecular para entender os efeitos no sistema nervoso central.

Os autores analisaram uma técnica que identifica os endocanabinoides no plasma sanguíneo; porém, nesses estudos não foram encontrados literatura que aborde a concepção de medicamentos baseados em canabinoides tendo DP e DA como alvo direcionados. O artigo ainda expõe uma certa preocupação com o desenvolvimento e diferentes perspectivas para a aceitação dos canabinoides como forma de tratamento. Dessa forma, a regulamentação da administração de drogas canabinoides é primordial para evitar possíveis efeitos adversos; assim como a necessidade da monitorização de uma profissional de saúde para evitar a dependência por conta de uma alta dosagem (CORRAY *et al.*, 2020).

É de conhecimento científico que os receptores canabinoides estão presentes no SNC, principalmente nos gânglios da base, sendo também identificados em quase todos os tecidos periféricos. Recentemente, foi exposto que os receptores canabinoides encontrados nos gânglios basais após serem comprometidos, podem estar associados à discinesia. Alguns estudos baseados em modelos animais de DP indicam que as terapias com canabinoides podem agir contra a neurodegeneração. A ideia é que os canabinoides podem reduzir os danos oxidativo, ao agir como eliminador de espécies reativas de oxigênio e ao aumentar as defesas antioxidantes endógenas. Estudos observacionais e não controlados, como uma pesquisa realizada na República Tcheca indicam que os canabinoides são capazes de melhorar sintomas motores característicos da DP. Nessa pesquisa abordada acima, 25% dos entrevistados relataram que utilizavam cannabis e 46% descreveram algum benefício e 45% relataram melhora da bradicinesia (KLUGER *et al.*, 2015).

Outro pequeno estudo, sendo um ensaio cruzado randomizado, duplo-cego, de 4 semanas com Cannador, um extrato de cannabis oral que contém 1,25 mg de CBD

e 2,5 mg de THC, utilizado duas vezes ao dia, sendo titulado até 0,25 mg/kg de THC para Levodopa (LID); o estudo teve como resultado a falha do Cannador em melhorar a discinesia, qualidade de vida ou sono.

Outro pequeno estudo controlado com placebo de duração de 16 dias foi iniciado avaliando o uso de 20 mg diários de rimonabanto oral, conhecido como um antagonista CB, não mostrou resultado sobre os sintomas motores da DP. Ao analisar os dados, é perceptível uma tendência de piora nos escores motores, porém, é importante ressaltar que o estudo é de tamanho pequeno, curto tempo e contém outras questões metodológicas que impedem conclusões mais significativas. Uma pesquisa recente utilizou 21 pacientes com DP, foram divididos em 3 grupos, o primeiro recebia placebo, o segundo CBD 75mg/dia e último recebia 300mg/dia; em um ensaio de 6 semanas. Seguindo a UPDRS (Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson), não houve mudanças significativas; no entanto, foram descritas melhorias observadas na pontuação PDQ-39 total e em avaliações de atividades de vida diária no grupo de 300 mg/ dia de CBD. Ainda que o estudo tenha um baixo nível de amostra e qualidade, os dados colhidos indicam que os agonistas e antagonistas de canabinoides são possivelmente ineficazes para os sintomas motores (KLUGER *et al.*, 2015; CRIPPA *et al.*, 2018).

Ferreira-Junior *et al.* (2020) discutiram estudos pré-clínicos e estudos clínicos que relacionavam canabidiol e a Doença de Parkinson. Entre os estudos pré-clínicos, existem várias pesquisas *in vitro* que comprovam os efeitos neuroprotetores esperançosos do CBD em modelos de DP. Em uma dessas situações, os pesquisadores usaram células PC12 e SH-SY5Y tratadas com MPP+, o CBD foi capaz de aumentar a viabilidade celular, a expressão e diferenciação de proteínas axoniais (GAP-43) e sinápticas (sinaptofisina e sinapsina I), esses efeitos citados acima são efeitos neuroprotetores que dependem da ativação dos receptores da cinase A do receptor da tropomiosina (TrkA).

Em estudos *in vivo*, os resultados são conflituosos, visto que um modelo neurotóxico de DP usando MPTP concluiu que a administração de CBD (5mg/5kg) por 5 semanas não foi capaz de reduzir déficits motores ou reduzir a perda de neurônios dopaminérgicos na via nigroestriatal. No entanto, a administração diária de CBD (3mg/kg) por 14 dias foi capaz de diminuir a perda de dopamina e a manifestação de tirosina hidroxilase no corpo estriado de ratos que receberam 6-OHDA. Esses efeitos neuroprotetores foram associados à regulação positiva dos níveis de mRNA de

Cu<sup>2+</sup> / Zn superóxido dismutase, uma enzima primordial para o controle endógeno do estresse oxidativo. Uma pesquisa aberta com pacientes com DP concluiu que doses orais de CBD, variando de 150 a 400 mg/dia, quando combinadas com agentes antiparkinsonianos clássicos, são capazes de produzir uma redução dos sintomas psicóticos após avaliados em escalas, como a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS). Em outro estudo foi indicado que 300 mg/dia de CBD melhorou a mobilidade, cognição, bem-estar emocional, desconforto corporal e comunicação quando comparado ao placebo. A teoria dos pesquisadores é que esses efeitos podem estar relacionados às propriedades antipsicóticas, ansiolíticas e antidepressivas do CBD (FERREIRA-JUNIOR *et al.*, 2020).

Pesquisas que utilizaram exames de imagem, como ressonância magnética, mostraram que são evidentes diferenças em regiões com a disponibilidade do CB1 em cérebro de pacientes com DP. Uma dessas pesquisas mostrou que a quantidade de CB1 aumentou nas regiões que normalmente têm redução de dopamina na DP, como as regiões mesolímbicas e mesocorticais. Dois outros estudos concluíram que o envolvimento ativo de CB1 na regulação da ação de L-DOPA durante o tratamento de DP evita a oscilação motora devido à modulação da via estriatopálidal e estriatonigral. Já quando abordado o receptor CB2, foi encontrado em níveis mais baixos em neurônios contendo tirosina hidroxilase da substância negra em pacientes com DP. No entanto, outros estudos em elementos gliais de tecidos após a morte de pacientes com DP indicaram um aumento na disponibilidade de CB2; esse aumento na disponibilidade pode relacionar o receptor com o processo de neuroproteção (FERREIRA *et al.*, 2020).

Uma pesquisa realizada com 85 pacientes com DP teve como base de estudo a utilização de meia colher de chá de folhas de *cannabis* conjuntamente com as drogas já prescritas para DP; o estudo concluiu que cerca de 46% desses pacientes descreveram alívio dos sintomas de DP, em média cerca de 1,7 meses após a primeira administração, o que pode indicar que o uso crônico da cannabis é possível para a melhora dos sintomas. Alguns compostos encontrados na *Cannabis sativa*, como  $\beta$ -cariofileno e  $\Delta$  9 -tetrahydrocannabinol (  $\Delta$  9 -THCV), apresentam potencial para prevenir a DP. A teoria é que o  $\beta$ -cariofileno ativa CB2, o que culmina na diminuição do estresse oxidativo, diminuição da liberação de citocinas pró-inflamatórias e a inibição da gliose, o que reduz a degeneração nigroestriatal e a neuroinflamação. Já o  $\Delta$  9 -THCV é um agonista parcial do CB2 *in vitro* e antagoniza os agonistas do

receptor canabinoide em tecidos que apresentam CB1; porém, in vivo o  $\Delta 9$ -THCV age de forma antagonista, ou em doses mais elevadas como agonista de CB1. Dessa forma, é explicado que a administração de forma aguda deste fitocanabinoide reduziu a inibição motora ocasionada pelas alterações na transmissão glutamatérgica, e a administração de forma crônica de  $\Delta 9$ -THCV foi capaz de reduzir a perda de neurônios pela enzima tirosina hidroxilase-positiva provocada por 6-hidroxidopamina na substância negra (FERREIRA *et al.*, 2020).

Crippa *et al.* (2018) desenvolveram um estudo em que investigaram o potencial terapêutico do canabidiol, em que analisaram sua história e possíveis ações em diversas condições de saúde; ao analisar a relação entre DP e canabidiol, existe uma discussão acerca de uma série de pesquisas em animais e descobriu-se que o CBD não conseguiu prevenir ou reverter a hiperlocomoção causada pela injeção crônica de D-AMPH (2 mg/ kg). No entanto, foi perceptível que o CBD aparenta ter propriedades antioxidantes e neuroprotetoras, como já foi dito neste capítulo, devido ao fator neurotrófico no cérebro. Em outra pesquisa, os estudiosos concluíram que a administração aguda e crônica de CBD (10,0 mg/kg) conseguiu resgatar a memória em ratos; a teoria é que o CBD normalizou os níveis de DNMT1L hipocampal, sinaptofisina e caspase nos ratos.

Nesta próxima pesquisa, é feito um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de grupo paralelo, em que os pesquisadores examinaram a segurança e eficácia do nabilona, um canabinoide sintético, em pacientes com DP e sintomas não motores problemáticos; foi utilizada a escala do MDS-UPDRS, em que as pontuações de sintomas não motores pioraram significadamente menos no grupo de nabilona. A autoavaliação do paciente também refletiu os efeitos positivos do tratamento com nabilona, conforme foi avaliado com o CGI-I. É importante ressaltar que a maioria dos pacientes com DP respondeu bem a uma dose de até 1 mg de nabilona por dia, o que significa que existe um benefício farmacológico mesmo com uma dose pequena de canabinoides. Alguns estudos observacionais que avaliaram o uso de cannabis em pacientes com DP concluíram que os pacientes apresentam efeitos positivos no sono, fadiga, dor e humor; seguindo essa linha, os pesquisadores do estudo observaram efeitos positivos do nabilona na insônia noturna e ansiedade dos pacientes na fase duplo-cega do estudo (PEBALL *et al.*, 2020).

No entanto, é necessário abordar a tontura postural que foi relatada por vários pacientes e como ela foi piorada moderadamente com nabilona; o que, segundo os

autores, não é surpreendente, visto que a hipotensão ortostática é um efeito colateral presente em vários estudos com canabinoides. De forma geral, o tratamento com nabilona foi bem aceito pelos pacientes; na fase de rótulo aberto, os efeitos adversos mais comuns foram tontura postural, boca seca, fadiga leve e transitória, além de sonolência. Na fase randomizada do estudo, não foi encontrado nenhum problema; os efeitos adversos encontrados não estavam relacionados à ingestão do fármaco (PEBALL *et al.*, 2020).

Shohet *et al.* (2016) propuseram um estudo em que avaliaram como o tratamento com cannabis pode ser capaz de diminuir a dor e os sintomas motores em pacientes com DP. Após análise das escalas, os pesquisadores notaram uma melhora no escore motor, que, em teoria, é explicada pela existência de receptores canabinoides (CB1) na substância negra. Outro fator notado pelos autores foi a diminuição no limiar da dor causada pelo frio no membro mais afetado após a administração imediata da cannabis; e diminuição no limiar da dor pelo calor no membro mais afetado após uso em longo prazo.

A teoria para explicação dos resultados desse estudo é que os receptores canabinoides estão presentes nas vias da dor, incluindo axônios das fibras A $\delta$  e C; os autores propõem duas análises possíveis para os resultados. Primeiro, é que a dor pelo calor e pelo frio são regulados de formas distintas após o uso imediato ou em longo prazo de cannabis. O efeito imediato na sensação de frio que causa a hipoalgesia é causado pela rápida ativação dos receptores A $\delta$ , e o efeito tardio nos receptores de fibra C, que são encarregados pela dor causada pelo calor. A segunda hipótese é que diferentes receptores se envolvem no mecanismo da dor pelo calor e pelo frio; os receptores CB1 estão relacionados à transdução da dor pelo frio e os receptores TRPV1 estão relacionados à transdução da dor pelo calor (SHOHET *et al.*, 2016).

O estudo realizado por Lontan *et al.* (2014) indica que fumar cannabis gerou efeito benéfico na rigidez e motor, porém, tem menor efeito na bradicinesia e apenas uma tendência de melhora da postura dos pacientes com DP. Além disso, a cannabis teve resultado positivo em sintomas não motores, visto que, de acordo com as escalas de dor, houve uma diminuição significativa nas pontuações e os pacientes relataram uma melhora na qualidade do sono.

Leehey *et al.* (2020) realizaram um estudo com dose de CBD purificado de 20/mg/kg/dia em pacientes com DP. O estudo teve como objetivo determinar a tolerância

das doses de CBD na população com DP e analisar a sua eficiência. Alguns efeitos adversos leves foram relatados nos estudos, como sonolência, fadiga e diarreia; este último efeito era comum e teve um aumento de casos a partir do momento em que os pesquisadores começaram a utilizar doses mais altas, como a dose de 25 mg/kg/dia, que foi mal tolerado. No entanto, os autores relataram que nenhuma conclusão pode ser apresentada como verdade absoluta em relação à eficácia do fármaco, visto que os resultados da escala MDS-UPDRS total apenas sugerem que o CBD tem efeito benéfico em sintomas como sono noturno, descontrole comportamental e emocional.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A construção deste trabalho de conclusão de curso foi idealizada para compreender novas terapias que utilizam os canabinoides; com o início da pesquisa, foi evidente a carência de unanimidade das publicações que poderiam desenvolver um conteúdo mais consistente acerca do uso de canabinoides em Doença de Parkinson. Parte disso pode ser explicado pela descoberta recente do sistema endocanabinoide e pelo universo de ações e reações que está sendo estudado com a descoberta desse sistema. Essa carência de publicações disseminadas ocasionou a justificativa de buscar nas bases de dados e plataformas de estudos evidências científicas que debatam o sistema endocanabinoide, os canabinoides e seus tipos, assim como seus efeitos na Doença de Parkinson.

Dessa forma, a pesquisa obteve êxito quanto aos objetivos, conseguindo discutir o que são os canabinoides, o uso dos canabinoides na sociedade contemporânea; assim como qual a relação entre os canabinoides e a legislação brasileira. A pesquisa foi além da relação entre os canabinoides e a Doença de Parkinson, e trouxe evidências que comprovam o uso dos compostos em outras doenças neurológicas; entendendo a anatomofisiologia do Sistema Nervoso e a fisiopatologia da Doença de Parkinson, evidenciando a relação entre DP e os canabinoides.

Corroborar-se, dessa forma, como as pesquisas acerca do estudo dos canabinoides podem modificar a forma com que se tratam diversas patologias, levando em consideração, principalmente, a Doença de Parkinson. Deste modo, o conhecimento acerca das substâncias e suas ações podem intervir em diversas terapias, visto que a ideia de que os canabinoides podem ser encontrados no próprio organismo, em plantas ou produzidos de forma sintética, assim como a descoberta de um sistema endocanabinoide composto por receptores, ligantes, transportadores e enzimas; foi uma descoberta importante capaz de induzir a produção de diversos materiais que visam a melhora da qualidade de vida. Quanto à compreensão da relação entre os canabinoides e a sociedade contemporânea, é primordial entender que o conhecimento do sistema endocanabinoide é recente, porém, a utilização da cannabis faz parte de diversas culturas com utilização da mesma em diversos âmbitos

sociais, como a produção têxtil utilizando o cânhamo, e propriedades terapêuticas empregadas em diversas civilizações.

A pesquisa acerca das substâncias canabinoides foi, durante muito tempo, marginalizada por diversos motivos. Entretanto, com o estudo e a comprovação de seus possíveis efeitos em doenças distintas; assim como ações legais em diversos países, visando reduzir o tráfico e a violência relacionados com a planta, demonstram que políticas públicas podem ser aplicadas para desenvolver benefícios sociais. Assim, a sociedade brasileira ensaia algumas ações que podem diminuir a marginalização da cannabis.

No entanto, essa construção cultural foi desenvolvida por diversas décadas e continua sendo endossada pelo cenário político atual. Ainda que, teoricamente, o estado brasileiro seja laico, muitos políticos religiosos mantêm tais pensamentos, baseando-se nas suas crenças, impedindo o avanço da discussão. Desta forma, existe um longo, complexo e necessário caminho para se percorrer além do ambiente acadêmico, já que se faz essencial o desenvolvimento de propostas educacionais para que a população entenda os efeitos positivos das terapias desenvolvidas com os canabinoides e haja modificação dessa cultura.

No que diz respeito ao papel dos canabinoides em outras doenças neurológicas, foi possível observar que estudos com crianças portadoras de Síndrome de Dravet, assim como pacientes diagnosticados com outras doenças, como Esclerose Múltipla, dor neuropática e fibromialgia, que são algumas das patologias que possuem bons resultados primários com as terapias utilizando canabinoides. É necessário perceber que todas essas pesquisas precisam passar por outras fases e amostras para certificar sua eficácia e segurança.

Já a anatomofisiologia do Sistema Nervoso foi primordial para entender como esse sistema é responsável pelas respostas em ambientes internos e externos, percebidos pelos neurônios que exercem funções referentes à condutividade. Dito isso, foi perceptível a divisão do Sistema Nervoso em Central e Periférico; o SNC é composto por encéfalo (cérebro, cerebelo e tronco encefálico) e medula espinhal, já o SNP é composto por nervos (se dividem entre espinhais e cranianos), gânglios e terminações nervosas.

Sobre a discussão da fisiopatologia da Doença de Parkinson, foi possível perceber que a doença neurodegenerativa é caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos na parte da substância negra e a presença de corpos de Lewy. Essa

característica causa os sintomas motores conhecidos como instabilidade postural, tremores em repouso, bradicinesia e rigidez muscular; e sintomas não motores, como perda de olfato, distúrbios do sono, transtornos de humor e hipotensão ortostática. Tais sintomas motores e não motores ocasionam uma redução da qualidade de vida do paciente, transformando sua vida, suas atividades diárias e relações sociais. Sendo assim, a mudança causada pela DP influencia também nos amigos, na família e no papel do cuidador na vida do paciente.

Na relação entre a Doença de Parkinson e os canabinoides, é visível que os estudos utilizados para a construção deste trabalho de conclusão de curso têm resultados conflitantes e complexos, justamente pelas tentativas dos pesquisadores em encontrar dosagem e administração correta para a patologia. Alguns fatores podem explicar tais resultados conflitantes, visto que os canabinoides interagem com uma alta gama de alvos farmacológicos; ademais, como os receptores canabinoides estão localizados em diferentes locais nos circuitos dos gânglios da base, a complexidade anatômica também pode ajudar a explicar os resultados contraditórios. Logo, mais ensaios clínicos controlados por placebo, duplo-cegos e randomizados com uma quantidade maior de pacientes com DP são primordiais para identificar a eficácia e quais mecanismos estão envolvidos no potencial terapêutico dos canabinoides na Doença de Parkinson.

Além disso, os estudos precisam analisar o nível de segurança dos canabinoides em pacientes com DP, possíveis efeitos colaterais e possíveis interações com outros fármacos antiparkinsonianos, do mesmo modo que os tratamentos devem ser muito bem explicados e controlados por um profissional de saúde para evitar uma potencial sobredosagem e possível dependência.

Portanto, os estudos científicos discutidos ao longo deste trabalho são resultados de leituras e pesquisas de publicações como livros e artigos que revelaram como limitação os resultados conflitantes entre os estudos, visto que o sistema endocanabinoide foi descoberto há relativamente pouco tempo; e como ele pode ter relação com vários segmentos, os estudos ainda não conseguem explicar completamente a teoria de todo o sistema.

Todavia, apesar dessa dificuldade, a compreensão adquirida nas pesquisas conseguiu atingir os objetivos delimitados e, assim, foi capaz de elaborar um estudo relevante para a sociedade e para as comunidades científica e acadêmica.

## REFERÊNCIAS

ALVES, P.F.S; MORAES, F.C.O Uso de Cannabis no Tratamento da Fibromialgia. **Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT**. n. 2. Maio, 2020.

ALVES, S.C.C. **Fisiopatologia dos gânglios base na doença de Parkinson**. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.79p.2012.

ANGELES LOPEZ, Guadalupe Esther *et al.* Cannabis sativa L., una planta singular. **Rev. mex. cienc. farm**, Ciudad de México , v. 45, n. 4, p. 16, dic. 2014. Disponível em: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952014000400004&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400004&lng=es&nrm=iso). Acesso em: 10 set. 2021.

AZEVEDO, Greiton Toledo de; MALTEMPI, Marcus Vinicius. Invenções robóticas para o Tratamento de Parkinson: pensamento computacional e formação matemática. **Bolema**: Boletim de Educação Matemática [online]. 2021, v. 35, n. 69 [Acessado 1 Setembro 2021] , pp. 63-88. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-4415v35n69a04>. Epub 16 Abr 2021. ISSN 1980-4415.

BAPTISTA-LEITE, R.; PLOEG, L. O Caminho para a Legalização Responsável e Segura do Uso de Cannabis em Portugal [The Road towards the Responsible and Safe Legalization of Cannabis Use in Portugal]. **Acta Med Port**. 2018 Feb 28;31(2):115-125. Portuguese. doi: 10.20344/amp.10093. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29596771.

BASSI, Mario *et al.* Cannabinoids in Parkinson's Disease. **Cannabis and cannabinoid research** vol. 2,1 21-29. 1 Feb. 2017, doi:10.1089/can.2017.0002.

BOROWSKA, M.; CZARNYWOJTEK, A.; SAWICKA-GUTAJ, N. *et al.* The effects of cannabinoids on the endocrine system. **Endokrynol Pol**. 2018;69(6):705-719. doi: 10.5603/EP.a2018.0072. PMID: 30618031.

BOTELHO, L.L.R.; CUNHA, C.C.A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, [S. l.], v. 5, n. 11, p. 121–136, 2011. DOI: 10.21171/ges.v5i11.1220. Disponível em: <https://www.gestoesociedade.org/gestoesociedade/article/view/1220>. Acesso em: 6 out. 2021.

BRANDÃO, M.D. Ciclos de Atenção à Maconha no Brasil. **Revista da Biologia** (2014) 13(1):1-10 DOI: 10.7594/revbio.13.01.01.

BRASIL. **Constituição (1988)**. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal: Centro Gráfico, 1988.

BRASIL. **Lei de Drogas**. Lei nº 7.210/84 de 23 de agosto de 2006.

CABREIRA, Verônica; MASSANO, João. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. **Acta Med Port.** 2019;32(10):661-670. doi:10.20344/amp.11978.

CARVALHO, Virgínia M. *et al.* Quantificação de canabinoides em extratos medicinais de cannabis por cromatografia líquida de alta eficiência. **Química Nova** [online]. 2020, v. 43, n. 1 [Acessado 9 Setembro 2021] , pp. 90-97. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170457>. Epub 16 Mar 2020. ISSN 1678-7064.

CARVALHO, Virgínia; BRITO, Margarete; GANDRA, Mário. Mães pela Cannabis Medicinal em um Brasil Aterrorizado entre Luzes e Fantasmas. **Fórum Sociológico.** N.º 30 (II Série, 2017) pp. 57-66.

COHEN, K.; WEIZMAN, A.; WEINSTEIN, A. Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. **Clin Pharmacol Ther.** 2019 May;105(5):1139-1147. doi: 10.1002/cpt.1381. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30703255.

COORAY, R. *et al.* Aspectos atuais do sistema endocanabinoide e fitocanabinóides direcionados ao THC e CBD como potencial terapêutico para as doenças de Parkinson e Alzheimer: uma revisão. **Molecular neurobiology** vol. 57,11 (2020): 4878-4890. doi: 10.1007 / s12035-020-02054-6.

COSTA, José Luis G. Pinho *et al.* Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria** [online]. 2011, v. 60, n. 2 [Acessado 11 Setembro 2021] , pp. 111-122. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000200006>. Epub 06 Jul 2011. ISSN 1982-0208.

CRIPPA, José A. *et al.* Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. **Frontiers in immunology** vol. 9 2009. 21 Sep. 2018, doi:10.3389/fimmu.2018.02009.

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

DANGELO, J.G.; FATTINI, C.C. **Anatomia sistêmica e segmentar.** 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2007.

DAVIS, M.P. Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence. **J Natl Compr Canc Netw.** 2016 Jul;14(7):915-22. doi: 10.6004/jnccn.2016.0094. PMID: 27407130.

DEVINSKY *et al.* Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet Syndrome. **N Engl J Med.** 2017; 376(21):2011-20. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>

EAGLESTON, L.R.M.; KALANI, N.K.; PATEL, R.R. *et al.* Cannabinoids in dermatology: a scoping review. **Dermatol Online J.** 2018 Jun 15;24(6):13030/qt7pn8c0sb. PMID: 30142706.

FERREIRA, Carla *et al.* Neuroprotection or Neurotoxicity of Illicit Drugs on Parkinson's Disease. **Life (Basel, Switzerland)** vol. 10,6 86. 11 Jun. 2020, doi:10.3390/life10060086.

FERREIRA-JUNIOR, Nilson C. *et al.* Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. **Brazilian Journal of Psychiatry** [online]. 2020, v. 42, n. 2 [Accessed 19 October 2021], pp. 218-224. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0460>. Epub 15 July 2019.

FILHO *et al.* Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Rev Bras Neurol.** 55(2):17-32, 2019.

FONSECA, B.M.; COSTA, M.A.; SOARES, G.C.S.; NATÉRCIA, A.T. O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa.** 2013, vol. 2, n. 2, pp. 97-104.

GONÇALVES, Gabriel Augusto Matos; SCHLICHTING, Carmen Lúcia Ruiz. Efeitos benéficos e maléficis da Cannabis sativa. **REVISTA UNINGÁ REVIEW**, [S.l.], v. 20, n. 1, out. 2014. ISSN 2178-2571. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1560>. Acesso em: 15 set. 2021.

GROSSO, A.F. Cannabis: from plant condemned by prejudice to one of the greatest therapeutic options of the century. **J Hum Growth Dev.** 2020; 30(1):94-97. DOI: <http://doi.org/10.7322/jhgd.v30.9977>.

HAASE, Deisy Cristina Bem Venutti; MACHADO, Daniele Cruz; OLIVEIRA, Janaisa Gomes Dias. Atuação da fisioterapia no paciente com Doença de Parkinson. **Fisioterapia em Movimento (Physical Therapy in Movement)**, [S.l.], v. 21, n. 1, sep. 2017. ISSN 1980-5918. Disponível em: <https://periodicos.pucpr.br/index.php/fisio/article/view/19033/18381>. Acesso em: 30 set. 2021.

KESTLER, T. A legalização da cannabis no Uruguai – uma mudança paradigmática na política de drogas? **REVISTA DEBATES**, Porto Alegre, v. 15, n. 1, p. 275-298, jan.-abril 2021.

KLUGER, Benzi *et al.* O potencial terapêutico dos canabinóides para distúrbios do movimento. **Distúrbios do movimento: jornal oficial da Movement Disorder Society** vol. 30,3 (2015): 313-27. doi: 10.1002 / mds.26142.

KRUEGER-BECK *et al.* Potencial de ação: do estímulo à adaptação neural. **Fisioterapia em Movimento** [online]. 2011, v. 24, n. 3 [Acessado 29 Setembro 2021], pp. 535-547. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-51502011000300018>. Epub 14 Maio 2012. ISSN 1980-5918.

LEEHEY, Maureen *et al.* Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: An Open Label, Dose-Escalation Study. **Cannabis and cannabinoid research** vol. 5,4 326-336. 15 Dec. 2020, doi:10.1089/can.2019.0068.

LEMOS, C.J.M.A; ROSA, P. O. No caminho da rendição: cannabis, legalização e antiproibicionismo. **Argumentum**, Vitória (ES), v. 7, n. 1, p. 69-92, jan./jun. 2015.

LIMA *et al.* Uso da Cannabis medicinal e autismo. **Jornal Memorial da Medicina**. vol. 2 (1), p.5-14,2020.

LOTAN, Itay *et al.* Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. **Clinical neuropharmacology** vol. 37,2 (2014): 41-4. doi:10.1097/WNF.000000000000016.

MACHADO, A.B.M. **Neuroanatomia Funcional**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

MALTA, R.U. *et al.* Compreensão da enfermagem diante do mecanismo da cannabis em pacientes oncológicos. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.1, p.8394-8407 Jan. 2021.

MOREIRA, C. (2013). Neurónio, **Rev. Ciência Elem.**, V1(1):008.

MOREIRA, C., (2015) *Potencial de Ação*, **Rev. Ciência Elem.**, V3(4):253.

NOGUEIRA, Gabriella Ribeiro Vaz. **Guerra contra as drogas: os efeitos do proibicionismo e a construção do criminoso**. 2020. Monografia (Bacharelado em Relações Internacionais) - Faculdade de Ciências Jurídicas e Sociais, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020.

NUNES, Simony Fabíola Lopes *et al.* Adaptação dos Familiares Cuidadores de Idosos com Doença de Parkinson: Processo de Transição. **Psicologia: Teoria e Pesquisa** [online]. 2019, v. 35, n. spe [Acessado 30 Setembro 2021] , e35nspe4. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102.3772e35nspe4>. Epub 28 Out 2019. ISSN 1806-3446.

OLIVEIRA, Ademar Dias de; BERNARDO, Carlos Eduardo; LIM, Luiza Valdoski. Cannabis sativa: política proibicionista e o direito à saúde. **Cad. de Pesq. Interdisc. em Psicologia: Fund. teóricos, históricos e epistemológicos do pensamento psicológico**. Registro, vol. 1, n.1. p. 59-69, fev. 2018.

PEBALL, Marina *et al.* Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone. **Annals of neurology** vol. 88,4 (2020): 712-722. doi:10.1002/ana.25864.

RIGO, Ana Paula; LEVANDOVSKI, Rosa Maria; TSCHIEDEL, Balduino. Protocolo Clínico do Ministério da Saúde/Brasil para Doença de Parkinson: adesão e percepção do médico prescritor. **Ciência & Saúde Coletiva** [online]. 2021, v. 26, n. 01 [Acessado 31 Agosto 2021], pp. 197-208. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020261.36432018>. Epub 25 Jan 2021. ISSN 1678-4561.

RODRIGUES, M.E.; ZUMSTEIN, L.S. Legalização e Descriminalização da Cannabis. **Direito & Realidade**, v.6, n.5, p.41-52/2018.

SANTOS *et al.* O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. **Rev Med** (São Paulo). 2019 jan.-fev.;98(1):46-51.

SANTOS, José Wilson dos; BARROSO, Rusel Marcos B. **Manual de Monografia da AGES**: graduação e pós-graduação. Paripiranga: AGES, 2019.

SHOHAMI *et al.* Endocannabinoids and traumatic brain injury. **British Journal of Pharmacology**, 2011; 163(7):1402-10.

SHOHET, A. *et al.* Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease. **European journal of pain** (London, England) vol. 21,3 (2017): 486-493. doi:10.1002/ejp.942.

VIEIRA *et al.* Um novo conceito para o tratamento da Esclerose Múltipla. **Revista Brasileira de Ciências da Vida**, v. 6 n. Especial (2018).