

Utilização de canabinóides na Doença de Parkinson: utopia ou realidade?

Ana Catarina Costa Borges

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

maio de 2022

Dedicatória

Ao Pintinho e à Gustinha.

Agradecimentos

Este trabalho é o final de uma trajetória repleta de desafios, certezas e incertezas, alegrias e tristezas, percalços e sucessos, um caminho solitário de partida, mas recheado na meta, de pessoas e vivências que para sempre irei guardar e recordar com carinho.

Começo por agradecer ao meu orientador, Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez, a orientação, o seu empenho e exigência, os quais contribuíram para enriquecer, passo a passo, todas as etapas deste trabalho.

À Faculdade de Ciências da Saúde, pelo contributo na minha formação profissional e pessoal ao longo dos últimos anos.

À Covilhã, que me recebeu de braços abertos, que me fez crescer e que cresceu em mim em cada dia cá vivido.

Aos meus pais, Cinha e Celso, agradeço por nunca terem desistido de mim. Por me deixarem lutar pelo meu sonho, incentivando-o incessantemente, tornando-o seu também. Por me levantarem após a queda e por festejarem cada vitória, cada etapa concluída, com alegria e orgulho genuínos, que me enchem o coração.

À minha irmã Liliana Isabel, por todo o apoio dado, pelos seus conselhos preciosos, pelo encorajamento nos momentos cruciais, bem como pela sua generosidade com que me brinda constantemente.

À minha afilhada, Leonor, que amo incondicionalmente e que veio dar mais cor à minha vida, que com um sorriso me alegra e torna os meus dias mais belos e sentidos.

Agradeço igualmente à minha família, por todo o amor e apoio nesta jornada, pela compreensão da ausência e pela valorização da presença.

À Valéria, agradeço a amizade, a sensatez, a total disponibilidade e a paciência infinita, a compreensão, os seus sábios conselhos, o apoio incondicional e a calma transmitida. Agradeço igualmente a sua leitura crítica e atenta de todas as versões preliminares do presente trabalho, que contribuíram indiscutivelmente para o seu aperfeiçoamento.

A todos os meus amigos, o meu profundo e sentido agradecimento. Por ouvirem as minhas lamúrias, pelos momentos felizes que me proporcionam, pelos desabafos, pela partilha, pelo estímulo intelectual e emocional.

A todos o meu sincero obrigada.

Resumo

Introdução: Ao longo da história da humanidade, a planta *Cannabis* tem sido utilizada com finalidade médica, possuindo uma panóplia de ações benéficas bem conhecidas, nomeadamente relacionadas com a neuroprotecção.

A Doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa altamente complexa e condicionante de uma grande carga de doença, sendo o seu tratamento atual paliativo e limitado. A demanda de novos fármacos culminou no crescente interesse no desenvolvimento de novos tratamentos direcionados a sistemas não dopaminérgicos, nomeadamente o Sistema Endocanabinóide.

Metodologia: A propósito da elaboração da presente monografia, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica recorrendo a diferentes bases de dados como a *PubMed*, *Cochrane*, *ScienceDirect* e *Medscape*, tendo sido também consultados alguns livros de referência.

Objetivo: O objetivo deste trabalho passa por averiguar o estado da arte no que concerne aos efeitos dos canabinóides e seu potencial terapêutico na Doença de Parkinson esporádica.

Conclusão: A utilização de canabinóides na Doença de Parkinson não é, atualmente, uma realidade, apesar de ser inegável o seu potencial. Acredita-se que poderá, no futuro, ser uma alternativa viável ou adição pertinente ao atual tratamento da Doença de Parkinson.

Palavras-chave

Parkinson's Disease, Cannabis and Parkinson's Disease, Cannabis and cannabinoids, Endocannabinoid system, Endocannabinoid system and Parkinson.

Abstract

Introduction: Throughout human history, the *Cannabis* plant has been used for medical purposes, since it possesses a panoply of well-known beneficial actions, namely neuroprotection related.

Parkinson's disease is a highly complex neurodegenerative disease with a high burden of disease, which current treatment is limited and mainly palliative. Thus, the rising demand for new pharmacological treatments lead to the growing interest in the development of new treatments aimed at non-dopaminergic systems, namely the Endocannabinoid System.

Methodology: Regarding the elaboration of this paper, bibliographic research was conducted by consulting different databases such as *PubMed*, *Cochrane*, *ScienceDirect* and *Medscape*, as well as some reference books.

Objective: The aim of this monograph is to investigate the state of the art regarding the effects of cannabinoids and their therapeutic potential in sporadic Parkinson's disease.

Conclusion: The use of cannabinoids in Parkinson's disease is not currently a reality, although its potential is undeniable. However, it is reasonable to expect that, in the future, it may be a viable alternative or relevant addition to the current treatment of Parkinson's disease.

Keywords

Parkinson's Disease, Cannabis and Parkinson's Disease, Cannabis and cannabinoids, Endocannabinoid system, Endocannabinoid system and Parkinson.

Índice

1. Introdução	1
2. Metodologia	5
3. A planta <i>Cannabis</i>	7
4. O Sistema Endocanabinóide	9
4.1. Endocanabinóides	9
4.2. Recetores Canabinóides	11
4.2.1. Recetor canabinóide 1	11
4.2.2. Recetor canabinóide 2	12
4.2.3. Outros recetores: TRPV1	13
4.3. Canabinóides	14
4.3.1. Fitocanabinóides	14
4.3.1.1. THC	14
4.3.1.2. CBD	15
4.3.2. Canabinóides sintéticos	16
4.3.3. Cannabis medicinal	17
5. Doença de Parkinson	19
5.1. Etiologia	19
5.2. Neuroanatomia	19
5.3. Fisiopatologia	21
5.3.1. Stress oxidativo	21
5.3.2. Idade	22
5.3.3. Neuroinflamação	23
5.3.4. Agregação proteica anormal	23
5.3.5. Distúrbios da <i>clearance</i> proteica	24
5.3.6. Mecanismos de morte neuronal	24
5.4. Alterações do Sistema Endocanabinóide na Doença de Parkinson	25
5.5. Diagnóstico	28
5.6. Diagnóstico diferencial	29
5.7. Tratamento	32
5.7.1. Tratamento de sintomas motores	32
5.7.2. Tratamento de sintomas não motores	35
6. Papel dos canabinóides na Doença de Parkinson	37
6.1. Neuroproteção	37
6.2. Sintomas motores	38
6.3. Sintomas não motores	39
6.3.1. Dor	39
6.3.2. Distúrbios neuropsiquiátricos	40
6.3.3. Distúrbios do sono	41
6.4. Principais limitações da utilização de canabinóides	41
7. Conclusões finais	43
8. Bibliografia	47

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática simplificada do Sistema Endocanabinóide.	10
Figura 2 - Representação esquemática simplificada da interação canabinóides-dopamina nos gânglios da base.	13
Figura 3 - Representação esquemática simplificada do modo de atuação do CBD.	16
Figura 4 - Representação esquemática sumária dos principais circuitos nos gânglios da base.	20
Figura 5 - Representação esquemática sumária da alteração dos principais circuitos nos gânglios da base vistos na Doença de Parkinson.	20
Figura 6 - Representação esquemática da interação dos fatores implicados na fisiopatologia da DP, que culminam na morte celular.	25
Figura 7 - Representação esquemática da interação entre o distúrbio no SEC e a potenciação dos fatores implicados na fisiopatologia da DP.	26
Figura 8 - O papel da up-regulation dos CB2 nas células microgliais.	27
Figura 9 - Representação esquemática simplificada da desregulação da interação canabinóides-dopamina nos gânglios da base na DP.	27
Figura 10 - Algoritmo diagnóstico da Doença de Parkinson baseado nos critérios clínicos de diagnóstico da <i>International Parkinson and Movement Disorder Society</i> .	31

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta cannabis.	8
Tabela 2 - Exemplos de canabinóides sintéticos e respetiva interação com o Sistema Endocanabinóide.	16
Tabela 3 - Exemplos de canabinóides utilizados no âmbito da Cannabis medicinal.	17
Tabela 4 - <i>Red flags</i> no diagnóstico da Doença de Parkinson.	30
Tabela 5 - Principais terapêuticas farmacológicas disponíveis para o tratamento da doença de Parkinson, para além da levodopa.	33

Lista de Acrónimos

2, AG	2-araquidonilglicerol
AEA	N-araquidonaitanolamina
AMS	Atrofia Multissistémica
CB1	Recetor canabinóide 1
CB2	Recetor canabinóide 2
CBD	Canabidiol
DAG	Diacilglicerol
DAGL	Lipase do diacilglicerol
DCB	Degenerescência Cortico-Basal
DCL	Demência de Corpos de Lewy
DP	Doença de Parkinson
EMT	Transportador membranar dos endocanabinóides
ERO	Espécies reativas de oxigénio
FAAH	Hidrolase das amidas dos ácidos gordos
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GPe	Globo pálido externo
GPi	Globo pálido interno
ICOMT	Inibidor da catecol-O-metiltransferase
IMAO-B	Inibidores da monoamina oxidase tipo B
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
MAGL	Lipase do monoacilglicerol
NAPE-PLD	<i>N-acyl phosphatidylethanolamine-phospholipase D</i>
NAT	N-acetil transferase
NO	Óxido nítrico
NST	Núcleos subtalâmicos
PLC	Fosfolipase C
PSP	Paralisia Supranuclear Progressiva
REM	<i>Rapid eye movement</i>
RM	Ressonância magnética
SEC	Sistema Endocanabinóide
SNC	Sistema nervoso central

SNP	Sistema nervoso periférico
SNpc	Substância nigra pars compacta
TC	Tomografia computadorizada
THC	Δ^9 -tetrahydrocannabinol
TNF- α	Fator de necrose tumoral - α
TRPV-1	Recetor de potencial transiente vanilóide do tipo 1
UBI	Universidade da Beira Interior
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

1. Introdução

Ao longo da história da humanidade, a planta *Cannabis* tem sido utilizada como droga psicoativa, com finalidade médica e ainda como fonte de fibra têxtil (1,2). De facto, esta planta foi uma das primeiras a ser cultivadas com o início da agricultura, há 10.000 anos (3). No que concerne à sua utilização com fins medicinais, as primeiras evidências remontam para o terceiro milénio a.C., na Índia (4,5).

Existem três principais espécies desta planta, nomeadamente a *Cannabis sativa*, a *Cannabis indica* e a *Cannabis ruderalis*, cuja composição varia pela quantidade de substâncias quimicamente ativas, como os canabinóides (5,6). Estas moléculas estão divididas em 3 categorias: canabinóides endógenos, fitocannabinóides derivados de plantas e ainda os canabinóides sintéticos (6,7).

Os maiores componentes da *Cannabis* incluem os fitocannabinóides psicoativo - Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) - e não psicoativo - canabidiol (CBD)-, sendo estas moléculas responsáveis pelo interesse terapêutico da *Cannabis* (5,6,8). De entre as espécies acima nomeadas, a *Cannabis sativa* é a que possui maior quantidade de canabinóides, sendo, consequentemente, alvo de maior quantidade de estudos (5,6,9).

Por sua vez, os canabinóides endógenos, ou endocannabinóides, são moléculas endógenas com atividade canabinóide, dada a sua capacidade de ativar os recetores canabinóides (10,11). A sua síntese é dependente de estímulo, o que lhes confere um papel neuromodulador, e, em contraste com o que ocorre com a maioria dos neurotransmissores, estes não estão armazenados em vesículas (10,12,13).

Por fim, os canabinóides sintéticos são compostos quimicamente produzidos, inicialmente desenvolvidos no contexto de investigação do Sistema Endocanabinóide (SEC) e, surgindo nesse âmbito, a sua potencialidade como agentes terapêuticos (14–18).

Globalmente, os canabinóides são, então, moléculas capazes de atuar nos recetores canabinóides, localizados no Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP), e ainda em diversos tecidos periféricos (6,10). Estes recetores são constituintes do SEC, que é, ademais composto pelos endocannabinóides, pelas enzimas envolvidas na sua síntese e metabolismo, e pelo respetivo transportador membranar (10,19).

No que concerne aos recetores, o primeiro a ser identificado foi o recetor CB1 (6). Este é predominantemente encontrado no Sistema Nervoso Central, sendo alvo de grande atenção pelo seu potencial terapêutico para o tratamento de doenças neurodegenerativas (1). Posteriormente, reconheceu-se o CB2, em regiões do sistema nervoso periférico, maioritariamente expresso nas células do sistema imunitário, estando ainda expresso, com menor intensidade, no cérebro de indivíduos saudáveis, nomeadamente na microglia e em astrócitos (6,10,12,15,20–22).

Este sistema canabinóide biológico intervém numa série de processos fisiológicos, nomeadamente no processo cognitivo, no comportamento e regulação emocional, na memória, no controlo motor, na imunorregulação, na dor, entre outros (13,15).

Assim sendo, é possível constatar que as aplicações terapêuticas dos canabinóides incluem uma panóplia de ações benéficas, nomeadamente a analgésica, anti-inflamatória, anticonvulsivante e antiemética (1). Estudos apontam também para a sua possível ação neuroprotetora, imunomoduladora e anticancerígena (23). De facto, resultados preliminares demonstraram que a modulação do SEC atenua a lesão neurológica, incluindo a neurodegeneração e excitotoxicidade glutamatérgica (24).

Neste âmbito, surge a expressão “*Cannabis medicinal*”, que se refere à utilização de *Cannabis* ou canabinóides com a finalidade de tratar patologias diagnosticadas e/ou aliviar sintomatologias específicas (25).

Em Portugal, a Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, estabeleceu o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e a dispensa em farmácia, tendo o Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, procedido à sua regulamentação (26). As indicações terapêuticas para as quais a sua prescrição é considerada apropriada são limitadas e estão listadas pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) na Deliberação n.º11/CD/2019, não fazendo a Doença de Parkinson parte desta lista (26).

As Doenças Neurodegenerativas (DND), caracterizadas por atrofia progressiva das células nervosas do SNC e SNP, são responsáveis por grande carga de doença a nível mundial (14,27). Neste grupo inclui-se a Doença de Parkinson (DP), causa mais comum de Parkinsonismo, e cuja prevalência tem sofrido aumento significativo nas últimas décadas, à semelhança do que está descrito relativamente à globalidade das DND (14,27,28).

O Parkinsonismo é uma síndrome clínica caracterizada por 4 sinais cardinais: tremor em repouso, rigidez muscular, acinesia/bradicinesia e instabilidade postural, e apesar da DP ser a sua causa mais comum, outras causas devam ser consideradas, nomeadamente os Parkinsonismos atípicos, bem como os secundários (14,27,29,30).

A DP é uma DND comum e complexa, que engloba uma variedade de subtipos clínicos, epidemiológicos e genéticos, sendo a doença motora mais prevalente e a segunda DND mais comum (14,27,31,32). De facto, a grande maioria dos casos de DP (~85-90%) é esporádica, enquanto que 5-10% dos casos têm por base causa monogénica (27,33).

Patologicamente, a DP é o resultado da diminuição dos níveis de dopamina no estriado devida à degeneração seletiva dos neurónios dopaminérgicos na substância nigra, que culmina em alterações do controlo motor (12,34,35).

Esta é uma doença motora comumente vista prática clínica, embora o seu diagnóstico e gestão sejam um desafio (36). O diagnóstico, sendo essencialmente clínico, assenta na colheita de uma história clínica detalhada, reconhecendo os sintomas motores e não motores, a existência de antecedentes familiares de DP, bem como o historial farmacológico (27,37). Adicionalmente, é essencial que ao exame objetivo se confirme a presença de Parkinsonismo (27,37).

Os sinais clínicos da DP, incluem manifestações motoras cardinais que compreendem obrigatoriamente a bradicinesia e pelo menos uma das seguintes: tremor, rigidez ou instabilidade postural (38). Por outro lado, as manifestações não motoras estão relacionadas com disfunções autonómicas e neuropsiquiátricas tais como distúrbios do sono, défices cognitivos, psicose, depressão e ansiedade (19,38). Importa referir que esta sintomatologia não motora pode preceder os défices motores em mais de uma década (39).

O tratamento atual da DP é paliativo, dada a inexistência de terapêuticas capazes de diminuir ou cessar o processo neurodegenerativo – terapêutica modificadora do curso da doença-, ou de substituir os neurónios perdidos – terapêutica neurorestauradora - (27,39).

Para atenuar os sintomas motores, os fármacos que aumentam a dopamina intracerebral ou que estimulam os recetores de dopamina continuam a ser a primeira e principal linha tratamento (31). As preparações à base de levodopa - precursor da dopamina- , são peça basilar do tratamento, sendo o fármaco mais eficaz no tratamento sintomático da doença (27,33,40).

Outros tratamentos sintomáticos incluem fármacos que estimulam os recetores de dopamina no cérebro - agonistas dopaminérgicos - ou que inibem a metabolização da levodopa e dopamina: inibidores da monoamina oxidase tipo B (IMAO-B) e inibidores da catecol-O-metiltransferase (ICOMT) (28).

Apesar de todos os agentes terapêuticos disponíveis para o tratamento sintomatológico da DP, a doença progride paralelamente ao desenvolvimento de disfunção significativa, já que estes agentes carecem de capacidade modificadora de doença (27,33,41). Ademais, tais fármacos, além de não serem inócuos, têm eficácia limitada no alívio da sintomatologia (27,41).

Urge, então, a necessidade de desenvolvimento de fármacos capazes de modificar o curso da doença, que retardem ou impeçam a progressão da mesma, além de serem eficazes no tratamento dos sintomas motores e não motores desta doença (39).

A demanda de novos fármacos culminou no crescente interesse no desenvolvimento de novos tratamentos direcionados a sistemas não dopaminérgicos, nomeadamente o sistema endocanabinóide (7).

Assim, o objetivo deste trabalho passa por averiguar o estado da arte no que concerne aos efeitos dos canabinóides e seu potencial terapêutico na Doença de Parkinson esporádica.

2. Metodologia

A propósito da elaboração da presente monografia, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica e revisão da literatura científica recorrendo a bases de dados de Medicina Baseada na Evidência como a *PubMed*, *Cochrane*, *ScienceDirect* e *Medscape*. Foram também consultados alguns livros de referência tais como o *Cecil Essentials of Medicine* e o *Harrison's Principles of Internal Medicine*, entre outros.

A pesquisa de artigos foi conduzida entre setembro de 2021 e fevereiro de 2022, com as seguintes palavras-chave: “Parkinson's Disease”, “cannabis and Parkinson's Disease”, “cannabis and cannabinoids”, “endocannabinoid system”, “endocannabinoid system and Parkinson”. A pesquisa foi efetuada nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa.

A consequente seleção de artigos foi feita tendo em consideração a pertinência do seu conteúdo para o tema em questão e relevância atual, a sua publicação em revistas com maior impacto, tendo também peso na seleção o número de citações, selecionando-se aqueles com maior número.

3. A planta *Cannabis*

A *Cannabis* é uma planta pertencente à família *Cannabaceae* estando amplamente distribuída pelo mundo (2). Tem sido utilizada como droga psicoativa, com finalidade médica, bem como fonte de fibra têxtil ao longo da história da humanidade (1,2).

A expressão “*Cannabis* medicinal” refere-se à utilização de *Cannabis* ou canabinóides (moléculas que ativam os recetores canabinóides) com a finalidade de tratar patologias diagnosticadas e/ou aliviar sintomatologias específicas (25). Esta prática, utilizada durante séculos em diversas culturas, caiu em desuso no século XX, aquando da descoberta de componentes psicoativos que afetam negativamente a saúde humana, tendo sido removida da categoria medicinal e recategorizada exclusivamente “planta tipo droga”, e, por isso, o seu consumo criminalizado (3,42).

No entanto, este tipo de categorização não é imutável. O isolamento do THC assim como a descoberta dos recetores de canabinóides, ditaram o início do caminho da descriminalização da *Cannabis*, tendo também incentivado o seu estudo por parte da comunidade científica (3). Neste sentido, nas últimas décadas diversos países promulgaram novas políticas, nomeadamente a descriminalização da posse de *Cannabis*, a legalização de *Cannabis* com objetivos medicinais e recreativos (43).

Em Portugal, a Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, estabeleceu a legalização da utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta *Cannabis* para fins medicinais, incluindo a sua prescrição por médico e a dispensa em farmácia, tendo o Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, procedido à sua regulamentação, ainda que com a obrigação de cumprimento de determinadas condições (44,45).

Assim sendo, a prescrição é admitida nos casos em que se verifique refratariedade aos tratamentos convencionais ou na presença de efeitos adversos relevantes com estes mesmos tratamentos (45). Por outro lado, as indicações terapêuticas para as quais a sua prescrição é considerada apropriada são limitadas e estão listadas pelo INFARMED na Deliberação n.º11/CD/2019, podendo também ser consultadas na Tabela 1 (26).

Tabela 1 - Lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta cannabis. (26)

Lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta da cannabis:

Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula
 Náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C)
 Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA
 Dor crónica*
 Síndrome de Gilles de la Tourette
 Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância**
 Glaucoma resistente à terapêutica
 *resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C
 **síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut

Não obstante o facto da doença de Parkinson não constar na lista de indicações terapêuticas em Portugal, noutros países, nomeadamente nos Estados Unidos da América, pelo menos 17 estados listam a DP como indicação para a utilização de *Cannabis* medicinal (46,47).

Para este fim, é pertinente realçar que a *Cannabis* possui uma panóplia de compostos pertencentes a diversas classes químicas, de que são exemplo os canabinóides (48). Este composto é responsável pelo interesse terapêutico da planta e existe em maior quantidade na espécie *Cannabis sativa*, tornando-a alvo de estudo mais detalhado. que possui um maior número de canabinóides, maior interesse terapêutico e consequentemente a mais estudada (5,6,9).

4. O Sistema Endocanabinóide

O Sistema Endocanabinóide é constituído pelos recetores canabinóides, pelos seus ligandos endógenos - os endocanabinóides -, pelas enzimas envolvidas na sua síntese e metabolismo, e pelo respetivo transportador membranar (10,19). Este sistema biológico intervém em diferentes processos fisiológicos, nomeadamente no processo cognitivo, no comportamento e regulação emocional, na memória, no controlo motor, na imunorregulação, na dor, entre outros (13,15). Importa referir que o seu papel no controlo do movimento deve-se à participação deste sistema na neuromodulação fisiológica dos gânglios da base (20). Assim, o sistema de sinalização canabinóide merece atenção especial pela possibilidade de desenvolvimento de fármacos com vista ao controlo da progressão de diversas patologias do SNC, incluindo os distúrbios do movimento (20,49).

4.1. Endocanabinóides

Os endocanabinóides são ligandos endógenos com capacidade para ativar os recetores constituintes do sistema endocanabinóide – CB1 e CB2 (10).

Os endocanabinóides parecem modular e desempenhar funções reguladoras em diversos processos fisiológicos, nomeadamente na inflamação, dor, humor, entre outros (50). Elevadas concentrações destas moléculas são encontradas em áreas cerebrais envolvidas no processamento e execução de movimentos, nomeadamente nos gânglios da base (19). Existem evidências que demonstram que estes canabinóides endógenos possuem um papel modulador na neurotransmissão nos gânglios da base e, de facto, os endocanabinóides funcionam como mensageiros inibitórios da neurotransmissão excitatória e inibitória, através da ativação dos recetores CB1 (51,52). Por outro lado, a interação dos endocanabinóides com os recetores CB2 será responsável pelos efeitos imunomoduladores dos endocanabinóides (53).

Os endocanabinóides mais estudados são o N-araquidonilglicerol (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG) (12,54). O AEA parece ser um agonista parcial do recetor CB1, enquanto o 2-AG atua como agonista total de ambos os recetores canabinóides (1,12). No que diz respeito à ligação com o recetor CB2, o AEA, em condições normais, não o faz de forma significativa, no entanto, estudos recentes demonstram a ativação evidente do recetor CB2 por parte do AEA em estados patológicos (12). Os endocanabinóides interagem também com recetores não canabinóides, sendo o recetor de potencial transiente vanilóide do tipo 1 (TRPV-1) um exemplo (12).

O AEA é sintetizado a partir da hidrólise de um precursor fosfolipídico pela enzima N-acetiltransferase (NAT), com a intervenção adicional de uma fosfolipase específica (*N-acyl phosphatidylethanolamine-phospholipase D* - NAPE-PLD) (10,20).

Por outro lado, na síntese de 2-AG, existe ativação da fosfolipase C (PLC), com formação de 1,2-diacilglicerol (DAG), que por sua vez é convertido em 2-AG devido à ação da lipase do diacilglicerol (DAGL) (20).

Após a síntese, os endocanabinóides ligam-se ao seu transportador membranar (EMT), sendo transportados do citosol para a fenda sináptica, com consequente disponibilidade para a ligação com os recetores canabinóides (10,20). Um aspeto importante neste processo, é a libertação de endocanabinóides do neurónio pós-sináptico, em contraste com o que ocorre com a libertação da maioria dos neurotransmissores, que são libertados dos neurónios pré-sinápticos, havendo, em seguida, deslocação retrógrada na fenda sináptica para posterior atuação nos recetores pré-sinápticos CB1 (13,54).

Os endocanabinóides possuem um tempo de semi-vida curto, sendo degradados por enzimas como a hidrolase das amidas dos ácidos gordos (FAAH), responsável pela degradação do AEA, e a lipase do monoacilglicerol (MAGL) (14,20,54). A degradação do 2-AG deve-se à ação conjunta das duas enzimas supracitadas (Figura 1) (10,14).

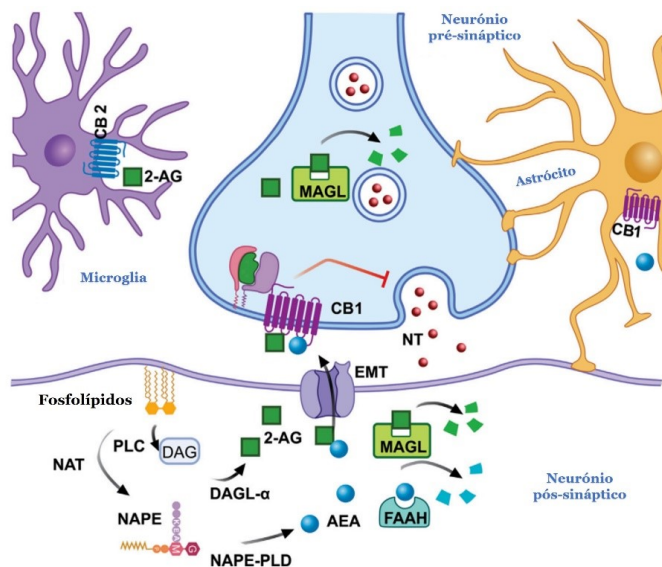


Figura 1 - Representação esquemática simplificada do Sistema Endocanabinóide, adaptado de (20). CB1 - recetor canabinóide 1; CB2 - recetores canabinóide 2; 2-AG - 2-araquidonilglicerol; AEA - N-araquidonailetanolamina; MAGL - lipase do monoacilglicerol; NT - neurotransmissor; EMT - transportador membranar dos endocanabinóides; DAG - 1,2-diacilglicerol; DAGL - lipase do diacilglicerol; PLC - fosfolipase C; NAT - N-acetiltransferase; NAPE - *N-acyl phosphatidylethanolamine*; NAPE-PLD - *N-acyl phosphatidylethanolamine-phospholipase D*; FAAH - hidrolase das amidas dos ácidos gordos

4.2. Recetores Canabinóides

Os recetores canabinóides estão divididos em 2 subtipos principais – CB1 e CB2-, no entanto, existem alvos moleculares adicionais, tais como os recetores de potencial transiente vanilóide tipo 1 (TRPV1) (15,55) .

4.2.1. Recetor canabinóide 1

O recetor canabinóide 1 - CB1 - foi o primeiro a ser identificado (6). Encontra-se predominantemente no SNC, com particular densidade no córtex cerebral, hipotálamo, hipocampo, cerebelo e nos gânglios da base, estando intimamente relacionados com os efeitos psicotrópicos dos canabinóides (1,10,15,56) . Tal distribuição explica também o seu papel no controlo da função motora, analgesia, cognição e memória (57).

O controlo da função motora relaciona-se com as implicações que a estimulação do recetor CB1 localizados nos gânglios da base tem nas vias que constituem esta função (51,58). Nos gânglios da base, estes recetores estão expressos no estriado, globo pálido interno e externo e na substância nigra, principalmente em neurónios glutamatérgicos e GABAérgicos (12,20,59).

A estimulação pré-sináptica dos recetores CB1 pelos endocanabinóides, libertados do neurónio pós sináptico, suprime a libertação de neurotransmissores (10,15,54). Este sistema de inibição retrógrada confere aos endocanabinóides o papel de neuromodulação, dada a influência na libertação neuronal de uma panóplia de neurotransmissores, nomeadamente de GABA e glutamato (15,42). Assim, a ativação dos CB1 tem efeito hipocinético, pela a sua capacidade inibitória de movimento (49,51,60,61).

Por outro lado, neurónios dopaminérgicos nigroestriados não aparentam expressar recetores CB1, ainda que os mesmos neurónios dos gânglios da base sofram ação secundariamente, por serem alvos preferenciais das sinapses GABAérgicas e glutamatérgicas, culminando na diminuição da sua atividade (15,20,51,62).

Para além do exposto, os CB1 possuem ainda capacidade de formar heterodímeros com outros recetores, nomeadamente com os recetores de dopamina D1 e D2, localizados nas projecções neuronais do estriado, permitindo interação direta entre os dois sistemas a nível pós-sináptico (12,20,51,58). Os mecanismos que estão na base destas interações são complexos e encontram-se fora do âmbito deste trabalho, pelo que não serão explorados em detalhe (58).

Desta forma, percebe-se que o facto do SEC modular a transmissão dopaminérgica nos gânglios da base, direta ou indiretamente, através dos recetores CB1, cria possibilidade de manipulação farmacológica deste sistema, por forma a normalizar a transmissão de dopamina, e aliviar sintomas motores em condições de deficiência deste neurotransmissor nos gânglios da base, tal como ocorre na DP (51,55).

A ativação dos recetores CB1 confere ainda ao sistema endocanabinóide um papel relevante na redução da atividade do recetor NMDA (*N-methyl-D-aspartate*), o que diminui a excitotoxicidade provocada pela atividade excessiva desses recetores (15,63).

No que concerne à localização dos CB1, importa referir que estes também estão expressos, ainda que em menor densidade, em vários tecidos periféricos e em astrócitos (15,20). A sua presença em astrócitos contribui para a libertação de fatores que favorecem a sobrevivência celular (64).

4.2.2. Recetor canabinóide 2

Os recetores CB2 estão amplamente expressos em regiões dos sistemas nervoso periférico e imunitário, bem como em diversos tecidos periféricos (6,10). Estudos recentes mostram a sua presença, com menor intensidade, no cérebro saudável, em células gliais, nomeadamente na microglia e em astrócitos (12,15,20–22). No entanto, em determinadas patologias neurológicas, como a DP, a sua expressão nas células gliais está aumentada (12). Evidências mais recentes sugerem que estes recetores estão também localizados nos neurónios dopaminérgicos nigroestriados, o que apoia a possível influência direta dos endocanabinóides na modulação da transmissão dopaminérgica (51,63).

A ativação destes recetores confere-lhes um papel modulador do sistema imunitário e da neuroinflamação (6,10). Os CB2 possuem ação neuroprotetora devido aos efeitos anti-inflamatórios dependentes de células gliais, já que a sua ativação na microglia diminui a produção de diversas moléculas citotóxicas, aumentando a sobrevivência neuronal (63,64). Nos astrócitos, a ativação dos CB2 pode contribuir para este efeito neuroprotetor visto que promove a síntese de fatores pró-sobrevivência (64).

Percebe-se, então, que os recetores CB2 podem modular a homeostasia e sobrevivência neuronal, estando a sua ativação ligada à diminuição da progressão da degeneração neuronal (49,63).

4.2.3. Outros recetores: TRPV1

Como referido anteriormente, determinados canabinóides ativam os recetores TRPV1 (51). Evidências demonstram que este recetor possui diversas funções fisiológicas, tais como a regulação de estímulos nociceptivos, humor, medo, memória (21,62,65).

Estes recetores estão presentes nos gânglios da base, nomeadamente nos neurónios dopaminérgicos nigroestriados (12,20,49,51). Esta localização e interação com sistema dopaminérgico demonstra a sua intervenção no controlo do movimento, já que a sua ativação provoca hipocinésia, por diminuição da atividade dos terminais dos neurónios dopaminérgicos no estriado (51,62).

Por fim, importa referir que a ativação deste recetor induz morte celular dos neurónios dopaminérgicos mesencefálicos, pelo que o seu bloqueio poderá atuar como agente neuroprotetor nessa população neuronal, ainda que este efeito careça de mais estudos (65).

Mais uma vez, pode constatar-se o papel do SEC na transmissão dopaminérgica nos gânglios da base, pela atuação direta nos recetores TRPV1, tal como ilustrado na Figura 2 (51). Este aspeto enfatiza o potencial benefício da manipulação farmacológica deste sistema com o objetivo de normalizar a transmissão dopaminérgica em patologias como a DP (51).

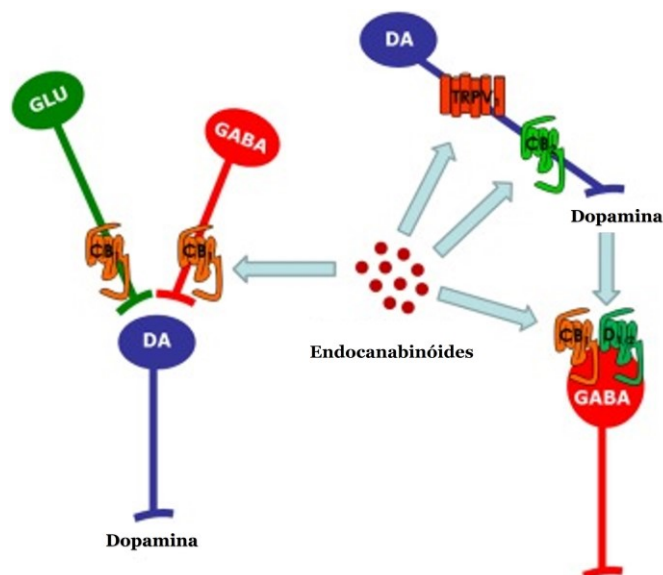


Figura 2 - Representação esquemática simplificada da interação canabinóides-dopamina nos gânglios da base. Adaptado de (51).
GLU- neurónio glutamatérgico; GABA- neurónio GABAérgico, DA- neurónio dopaminérgico; TRPV1 – recetor de potencial transiente vanilóide do tipo 1.

4.3. Canabinóides

Os canabinóides dizem respeito a moléculas que ativam os recetores canabinóides localizados no sistema nervoso central e periférico (6). Estes ligandos podem ser organizados em três categorias: os fitocanabinóides derivados da planta *Cannabis*, os canabinóides sintéticos, e ainda os endógenos ou endocanabinóides (7,54).

Os canabinóides possuem efeitos na memória, coordenação motora, no humor e na dor (16). Existem aplicações terapêuticas bem documentadas dos canabinóides, que incluem anti-inflamação, analgesia, ação anticonvulsivante e antiemética (1). Estudos apontam também para a sua possível ação antiespasmódica, neuroprotetora, imunomoduladora e anticancerígena (23). Os seus efeitos farmacológicos devem-se à sua ligação aos recetores CB1 e/ou CB2 (15).

4.3.1. Fitocanabinóides

As diversas investigações centradas na *C. sativa* levaram à descoberta de cerca de 120 canabinóides (9). Destes, o THC, o canabinol e o CBD são os mais estudados do ponto de vista científico (9,23).

No que concerne à eficácia farmacológica, o THC e o CBD têm-na comprovada, motivo pelo qual merecem o enfoque neste trabalho (23).

O THC é o principal constituinte psicoativo da *C. sativa*, enquanto que o CBD é o principal fitocanabinóide não psicoativo da planta (12,47,60). Por isso, estes canabinóides apresentam mecanismos e ação e efeitos contrastantes (66).

À semelhança dos endocanabinóides, os fitocanabinóides atuam como mensageiros retrógrados, inibindo as transmissões excitatórias e inibitórias no cérebro, através da ativação pré-sináptica dos CB1 (52).

4.3.1.1. THC

O THC é um agonista parcial dos recetores CB1 e CB2, podendo comportar-se como antagonista do CB1 em determinadas circunstâncias (48,50).

Este canabinóide tem propriedades analgésica, relaxante muscular, antiemética, estimulante do apetite e anticonvulsivante, atuando ainda como imunomodulador (2,6,20,43,50,60,67). Além disso, o THC tem também ação anti-inflamatória, é capaz

de reduzir a neurotoxicidade, além de atuar como neuro-antioxidante e neuroprotetor (2,20,47,50,67).

No que diz respeito à componente motora, o THC altera-a de forma dose-dependente, fluando desde o aumento da mobilidade até à inibição da mesma, com possibilidade de catalepsia (39).

Em certas condições e doses, o THC possui efeitos ansiolíticos, antidepressivos e hipnóticos (2,20,22). No entanto, em doses mais elevadas, pode produzir reações disfóricas, ansiosas e psicóticas (2,6,22,47). Outros efeitos adversos do THC incluem taquicardia, hipotensão postural e potencial dependência (4).

O seu possível impacto negativo na cognição e coordenação motora limita a utilização deste canabinóide em monoterapia na DP (19,21).

4.3.1.2. CBD

O CBD é um canabinóide desprovido de ação psicoativa, apresentando afinidade baixa para os locais ortostáticos dos recetores canabinóides (12,19,22,39,60,68). No entanto, o canabidiol exerce nesses mesmos recetores um agonismo inverso, atuando como modulador alostérico negativo, como esquematizado na figura 3 (20,39,60,69,70). Desta forma, o CBD possui capacidade de contrariar consequências funcionais da ativação do CB1 (60). Assim, na administração conjunta de THC e CBD, este último tem capacidade de contrariar algumas ações enquanto potencia outras ações do THC, aumentando a sua eficácia terapêutica e reduzindo efeitos adversos, nomeadamente os efeitos psicotrópicos (12,60,61,66,68,70).

Este composto possui ainda capacidade de aumentar os níveis endógenos de AEA, ao inibir a FAAH (12,20,22,39). Apesar de não afetar o metabolismo do 2-AG, o CBD reduz a sua eficácia e potência através da modulação alostérica negativa no CB1, tendo também a capacidade de aumentar os níveis endógenos de dopamina (12,47).

Este fitocanabinóide possui uma grande diversidade de efeitos terapêuticos, tendo recebido particular atenção na última década, especialmente pelos seus efeitos hipnótico, ansiolítico, antipsicótico, antidepressivo e anticonvulsivante, sendo também dotado de ações antioxidante, anti-inflamatória, anti-apoptótica e ainda neuroprotetora (12,13,16,19–21,39,42,60,67).

No que diz respeito ao perfil de segurança e efeitos adversos, o CBD, devido à sua rápida absorção e distribuição, apresenta efeitos adversos escassos e baixa toxicidade para o ser humano, sendo, de forma geral, bem tolerado (47,70).

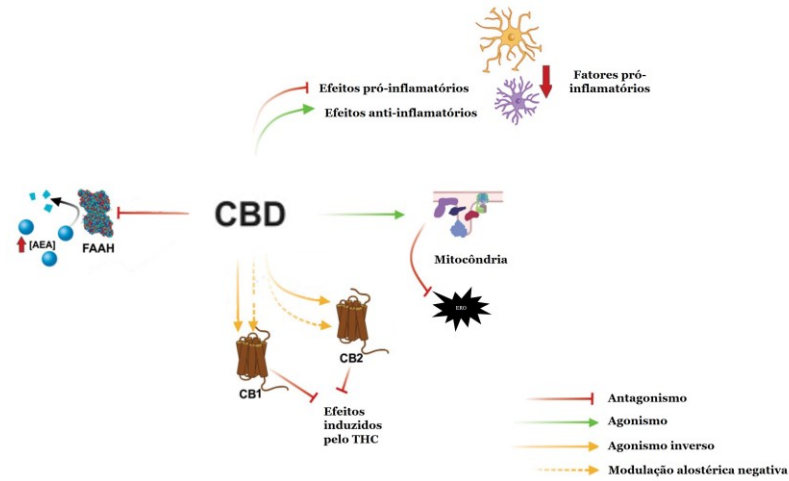


Figura 3 - Representação esquemática simplificada do modo de atuação do CBD. Adaptado de (20)
 CBD – canabidiol; AEA - N-araquidonaitanolamina; ; FAAH - hidrolase das amidas dos ácidos gordos;
 CB1 – recetor canabinóide 1; CB2 – recetor canabinóide 2; ERO – espécies reativas de oxigênio;

4.3.2. Canabinóides sintéticos

No âmbito da investigação do SEC, foram desenvolvidas moléculas com atividade nas enzimas envolvidas na síntese e degradação dos endocanabinóides, e nos recetores canabinóides, quer como agonistas, quer como antagonistas, permitindo a modulação deste sistema (Tabela 2) (4,71). Neste contexto, surgiram os canabinóides sintéticos como potenciais agentes terapêuticos (14–18).

Tabela 2 - Exemplos de canabinóides sintéticos e respetiva interação com o Sistema Endocanabinóide

Composto	Características	
HU-210	Agonista dos recetores CB1 e CB2	(14,15)
WIN55,212-2	Agonista dos recetores CB1 e CB2	(11,72)
JWH-133	Agonista do recetor CB2	(13,22)
AM-1241	Agonista do recetor CB2	(73)
SR144528	Antagonista do recetor CB2	(11,13)
URB597	Inibidor seletivo da FAAH	(11,22)
Rimonabant (SR141716A)	Agonista inverso do recetor CB1	(19,51)
Dexanabinol (HU-211)	Inibidor seletivo dos recetores NMDA	(22,74)
Dronabinol	Análogo do THC	(15,52)
Nabilona	Análogo do THC	(15,52)

Diversos estudos demonstraram os efeitos farmacológicos dos canabinóides sintéticos, nomeadamente os efeitos analgésico, anticonvulsivante, anti-inflamatório e anti-cancerígeno, sendo também conhecido o seu potencial terapêutico nos distúrbios alimentares, insónia, glaucoma, doenças motoras e patologias do foro psiquiátrico (11,52,61,71,75). O seu potencial terapêutico é reconhecido pela comunidade científica (4). Ademais, existem no mercado farmacêutico diversos canabinóides sintéticos autorizados por autoridades reguladoras Norte Americana e Europeias (11,15,60,76,77).

Desde o início do presente milénio, diversos canabinóides sintéticos surgiram no mercado como alternativa aos fitocannabinóides para consumo hedonístico (15,78). Isto prende-se com o facto de possuírem capacidade de agonismo total nos recetores canabinóides, o que lhes confere maior potência quando comparados com o fitocannabinóide THC (17,18). A utilização dos canabinóides sintéticos de forma recreativa implica riscos para a saúde, estando associados a psicose, agitação, convulsões, lesão renal aguda, hipocalémia, hipertensão, taquicardia, e toxicidade cardiovascular grave, incluindo a possibilidade de morte (15,75,78).

4.3.3. *Cannabis medicinal*

A *Cannabis medicinal* refere-se à utilização da *Cannabis* e seus derivados, aprovados por agências reguladoras para o fabrico e venda sujeita a receita médica, como forma de tratamento de patologias e de alívio de sintomas (16,79). O recurso à utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta *Cannabis* é, como referido e cumprindo todas as condições exigidas, legal em Portugal (44,45). A utilização de *Cannabis medicinal* no tratamento de doenças neurodegenerativas e do movimento tem sido alvo de investigação dado o seu potencial terapêutico (5,60).

Exemplos de canabinóides utilizados neste âmbito estão apresentados na tabela 3 (16).

Tabela 3 - Exemplos de canabinóides utilizados no âmbito da *Cannabis medicinal*.

Composto	Formulação
Dronabinol	Análogo sintético do THC (52,60)
Nabilona	Análogo sintético do THC (52,60)
Nabiximols (Sativex®)	Extrato da planta <i>Cannabis</i> contendo THC + CBD (16,76)
CBD	Extrato da planta <i>Cannabis</i> (16)
THC	Extrato da planta <i>Cannabis</i> (16)
Cannador®	Extrato da planta <i>Cannabis</i> contendo THC + CBD (22)
Tilray Flor seca THC 18®	Flor da <i>Cannabis sativa</i> , THC + CBD (80)

Em Portugal, estão autorizados no mercado os medicamentos Sativex® e Tilray Flor seca THC 18® (4,76,80).

5. Doença de Parkinson

5.1. Etiologia

A etiologia da DP permanece, ainda nos dias de hoje, amplamente desconhecida (34). Os vários estudos apontam para uma etiopatogênese heterogênea, alicerçada na interação entre a genética e o ambiente (27). Tal interação tem sido alvo de análise, que tem resultado em avanços consideráveis no que diz respeito aos mecanismos moleculares que originam a perda neuronal e à forma de como os indivíduos têm risco de desenvolver DP no futuro (81).

O principal fator de risco associado ao desenvolvimento da DP é a idade, sendo mais prevalente após a sexta década de vida, bem como em homens (27,35). O traumatismo craniano e a exposição ocupacional a químicos agrícolas e outras toxinas estão também associados a maior risco de desenvolvimento de DP esporádica (27,82). No que diz respeito à distribuição geográfica, a DP tem maior prevalência na Europa, América do Norte e do Sul, em comparação a África, Ásia e países árabes (35).

Existem fatores que parecem ser protetores quanto ao desenvolvimento de DP, nomeadamente o consumo de tabaco e cafeína (81). No entanto, a evidência sobre outros fatores protetores é escassa, havendo incertezas no que diz respeito ao papel de, por exemplo, a prática de atividade física e fármacos como anti-inflamatórios, anti-hipertensores e antidiabéticos (27,81).

A grande maioria dos casos de DP (~85-90%) é esporádica (33). Em 5-10% dos casos, a DP tem por base causa monogénica (27). Mutações nos genes SNCA e LRRK estão associadas a formas autossómicas dominantes, enquanto que as formas autossómicas recessivas se devem principalmente a mutações nos genes PRKN, PINK1 e PARK7 (28,83). As formas hereditárias da DP manifestam-se, de forma geral, mais cedo que a DP esporádica (81). Importa ainda referir que a mutação no gene da glucocerebrosidase (GBA) é o defeito genético associado a DP mais frequentemente encontrado na população, constituindo o fator de risco genético mais comum para desenvolvimento de DP (27).

5.2. Neuroanatomia

Os gânglios da base dizem respeito a um conjunto de núcleos subcorticais que constituem um circuito essencial para o adequado controlo motor (20,84). Este circuito é composto pelo estriado, pelo globo pálido externo e interno, pelos núcleos

subtalâmicos e ainda pela substância nigra (84,85). A interação sináptica destas estruturas, esquematizada na Figura 4, tem potencial de promover ou antagonizar o movimento (85).

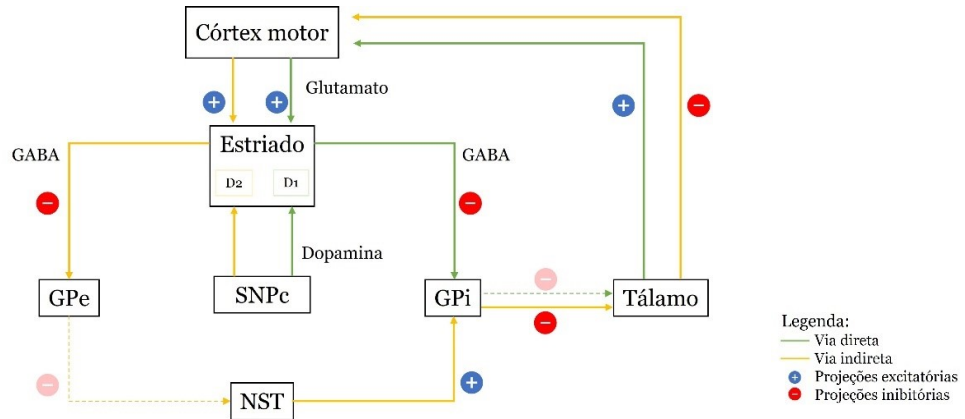


Figura 4 - Representação esquemática sumária dos principais circuitos nos gânglios da base. Adaptado de (84).

GPe – globo pálido externo; GPi – globo pálido interno; SNpc – substância nigra pars compacta, NST – núcleo subtalâmico; D1 e D2 – receptores dopaminérgicos 1 e 2, respetivamente.

Conforme representado na figura 5, na DP a diminuição do *input* dopaminérgico no estriado, por perda dos neurónios dopaminérgicos da substância nigra, leva à diminuição da promoção de atividade motora e ao aumento da inibição da atividade motora (85). Tal desequilíbrio é clinicamente percebido pela bradicinésia, característica disfuncional presente nos doentes com DP (85).

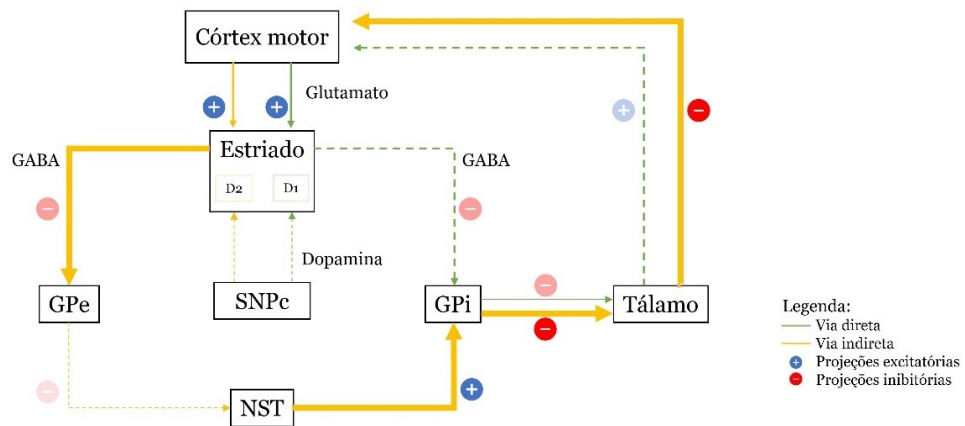


Figura 5 - Representação esquemática sumária da alteração dos principais circuitos nos gânglios da base vistos na Doença de Parkinson. Adaptado de (84)

A maior espessura das setas ilustra a hiperatividade da via que culmina com a inibição do movimento. GPe – globo pálido externo; GPi – globo pálido interno; SNpc – substância nigra pars compacta; NST – núcleo subtalâmico; D1 e D2 – receptores dopaminérgicos 1 e 2, respetivamente.

5.3. Fisiopatologia

Macroscopicamente, o cérebro na DP apresenta atrofia ligeira do córtex frontal e dilatação dos ventrículos, mas a principal alteração morfológica é observada a nível do tronco encefálico, mais concretamente com a perda de pigmentação na substância nigra pars compacta que projeta para o estriado, correlacionando-se com a perda de neurónios dopaminérgicos (28,35). Os neurónios dopaminérgicos secretam dopamina e possuem um papel vital no controlo motor, uma vez que a dopamina é um neurotransmissor-chave na regulação do controlo motor exercido pelos gânglios da base (51,86).

Patologicamente, a DP é, então, o resultado da diminuição dos níveis de dopamina no estriado, com consequente dano na via nigroestriada, que culmina na anormalidade do controlo motor, devida à degeneração seletiva dos neurónios dopaminérgicos na substância nigra (12,34,35).

A DP integra o grupo das sinucleinopatias, caracterizada pela acumulação e agregação da proteína α -sinucleína de forma anómala no tecido neuronal, originando os corpos de Lewy – *hallmark* patológico microscópico da DP (27,35).

Diversos mecanismos têm sido implicados na fisiopatologia da DP, nomeadamente o stress oxidativo, disfunção mitocondrial, idade, neuroinflamação, *misfolding* e agregação de α -sinucleína e distúrbios na *clearance* proteica, pelo que serão explorados individualmente de seguida (35,87).

5.3.1. Stress oxidativo

O stress oxidativo constitui um elemento central no desenvolvimento da DP (87). Este é responsável pela ativação de uma cascata de eventos que está associada à degeneração dopaminérgica, uma vez que estes neurónios são particularmente sensíveis ao stress oxidativo (82,87).

As espécies reativas de oxigénio (ERO) são produzidas através de reações celulares fisiológicas, sendo componentes importantes da homeostasia celular, pelo que a sua produção não é, por si só, considerada patológica (86,88,89). Uma panóplia de fontes e mecanismos para a criação de ERO são reconhecidas: o metabolismo da dopamina, níveis elevados de ferro e cálcio no sistema nervoso, disfunção mitocondrial, o próprio envelhecimento e a presença de células neuroinflamatórias (86,90).

É importante compreender que, relativamente ao metabolismo da dopamina, esta é uma molécula instável, que sofre auto-oxidação e conseqüente formação de ERO, numa reação mediada pela monoamina oxidase mitocondrial (86,90,91).

Por outro lado, o ferro tem função catalisadora na produção de ERO altamente reativas (82). Níveis elevados de ferro são encontrados na substância nigra dos doentes com DP, o que proporciona uma maior produção de ERO, que contribui para o stress oxidativo e conseqüente degeneração neuronal (81,87).

Ademais, a regulação do cálcio intracelular requer ação de bombas dependentes de ATP, o que exige, por sua vez, uma atividade mitocondrial elevada e concomitante produção de ERO (90). Os neurónios dopaminérgicos estão expostos a influxo frequente de cálcio, maioritariamente pelos canais do tipo L, estando a abertura destes canais associada a um aumento do stress oxidativo mitocondrial (86,87,90). Esta distribuição pode explicar a maior suscetibilidade por parte dos neurónios dopaminérgicos da substância nigra pars compacta ao stress oxidativo e conseqüente morte celular (86,90).

Por último, é essencial compreender que as mitocôndrias são organelos celulares cruciais no armazenamento de cálcio, e que este é fundamental na regulação de variadas funções celulares (87). A ativação mitocondrial da sintase do óxido nítrico, mediada por cálcio, pode culminar no aumento da produção de óxido nítrico, que, ao reagir com oxigénio leva à produção de ERO altamente reativas e conseqüente dano (87). A interação entre o *overload* de cálcio e a produção de ERO causa dano na cadeia transportadora de eletrões e stress oxidativo descontrolado, pelo excesso de produção de ERO (87,88). As mitocôndrias são particularmente suscetíveis ao dano induzido por stress oxidativo, funcionando como local de produção e, simultaneamente, alvo de ERO, com conseqüente neurodegeneração, pelo que a sua desregulação assume um papel importante na fisiopatologia da DP (86,88,90).

5.3.2. Idade

A idade é o principal fator de risco associado ao desenvolvimento de DP, estando essa associação reconhecida desde há várias décadas (27,35,92). A idade está associada à disfunção mitocondrial e conseqüente aumento da produção de ERO (90).

Por outro lado, as alterações bioquímicas decorrentes do envelhecimento amplificam as anormalidades presentes nos cérebros de doentes com DP, havendo um aumento da

vulnerabilidade dos neurónios dopaminérgicos a agentes tóxicos, nomeadamente ERO (81).

5.3.3. Neuroinflamação

A neuroinflamação é um mecanismo de proteção do SNC (87). A resposta inflamatória é um processo complexo que envolve processos moleculares e celulares, incluindo a ativação de células do sistema imunitário, a indução de vias de sinalização intracelulares e a libertação de mediadores inflamatórios no cérebro (87). Pesquisas relacionadas com neuroinflamação na DP são principalmente focadas no sistema imunitário inato, e, em particular, no papel da microglia - população de macrófagos do tecido cerebral que participam na resposta inflamatória no cérebro (82,93).

Os neurónios dopaminérgicos são particularmente suscetíveis à toxicidade mediada pela microglia pela densidade de células gliais no cérebro, que correspondem a 10-15% do total de células (86,87).

As células gliais normalmente possuem um fenótipo de repouso, mas ficam ativadas aquando de lesão cerebral ou evento imunológico (90). A ativação das células gliais é, por um lado, uma fonte importante de ERO, contribuindo para o stress oxidativo, e de fatores pró-inflamatórios, nomeadamente glutamato e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que são agentes tóxicos para o microambiente cerebral (86,87). Por outro lado, a sua ativação leva a diminuição da secreção de fatores responsáveis pela normal manutenção da viabilidade neuronal (90). Assim, percebe-se que a ativação dos astrócitos e microglia é um *trigger* promotor de neuroinflamação, que promove a degeneração dos neurónios dopaminérgicos da substância nigra (20,87).

A morte destes neurónios liberta mediadores endógenos nocivos que induzem a ativação das células gliais, iniciando um ciclo vicioso neurotóxico (35,87,90). Esta resposta inflamatória prolongada e descontrolada é parcialmente responsável pela perda gradual dos neurónios dopaminérgicos na DP, assumindo, então, a neuroinflamação, um componente crítico da fisiopatologia (87,90).

5.3.4. Agregação proteica anormal

A agregação anormal de proteínas é um aspeto crítico no que concerne ao desenvolvimento de diversas doenças neurodegenerativas, sendo a agregação de α -sinucleína central no desenvolvimento da DP (35,94,95). A agregação anormal de proteínas é tóxica para os neurónios dopaminérgicos, uma vez que está associada a

stress proteolítico e desregulação da homeostase neuronal, levando a neurodegeneração (33,82,96).

5.3.5. Distúrbios da *clearance* proteica

Um outro fator importante na fisiopatologia da DP é a disfunção das vias de degradação molecular e de organelos (82). Existem dois sistemas de *clearance* proteica responsáveis pela eliminação de proteínas disfuncionais: os sistemas ubiquitina-proteossoma e autofagia-lisossoma, a abordar de seguida (35).

Os proteossomas são complexos proteicos responsáveis pela degradação e eliminação de proteínas indesejadas e defeituosas (30). A disfunção de proteossomas pode estar envolvida na formação de agregados proteicos e associado com os corpos de Lewy (30). Além da diminuição da sua atividade, também foi identificada a diminuição da expressão de diferentes componentes dos proteossomas na substância nigra nos cérebros de doentes com DP (35).

Os lisossomas são organelos citoplasmáticos do sistema endomembranar celular que abrigam uma gama diversificada de hidrolases, para degradação de macromoléculas ou organelos, através do processo designado como autofagia (95–97). Defeitos neste processo interferem com a homeostasia neuronal (95,96).

A perda de função lisossomal está relacionada com a redução da degradação de substratos lisossomais e diminuição da *clearance* de autofagossomas mediada pelos lisossomas, bem como com a acumulação de resíduos celulares (82,83). A disfunção do *turnover* de proteínas facilita a acumulação de α -sinucleína e de mitocôndrias disfuncionais, promovendo a morte de neurónios (35,82).

5.3.6. Mecanismos de morte neuronal

Os principais mecanismos implicados na morte neuronal são a apoptose e a necrose.(36)

A apoptose é fundamental para a construção de uma rede neuronal eficiente, mas a ocorrência deste fenómeno de forma excessiva pode acelerar a progressão de doenças, nomeadamente a DP (96). Existem alguns possíveis *triggers* de apoptose na DP, nomeadamente a acumulação de agregados de α -sinucleína e a disfunção mitocondrial consequência dos variados mecanismos acima referidos (36).

Percebe-se, então, que estes mecanismos fisiopatológicos podem interagir entre si (figura 6), resultando numa cascata viciosa de eventos insultuosos para os neurónios, com conseqüente dano neuronal irreversível (87).

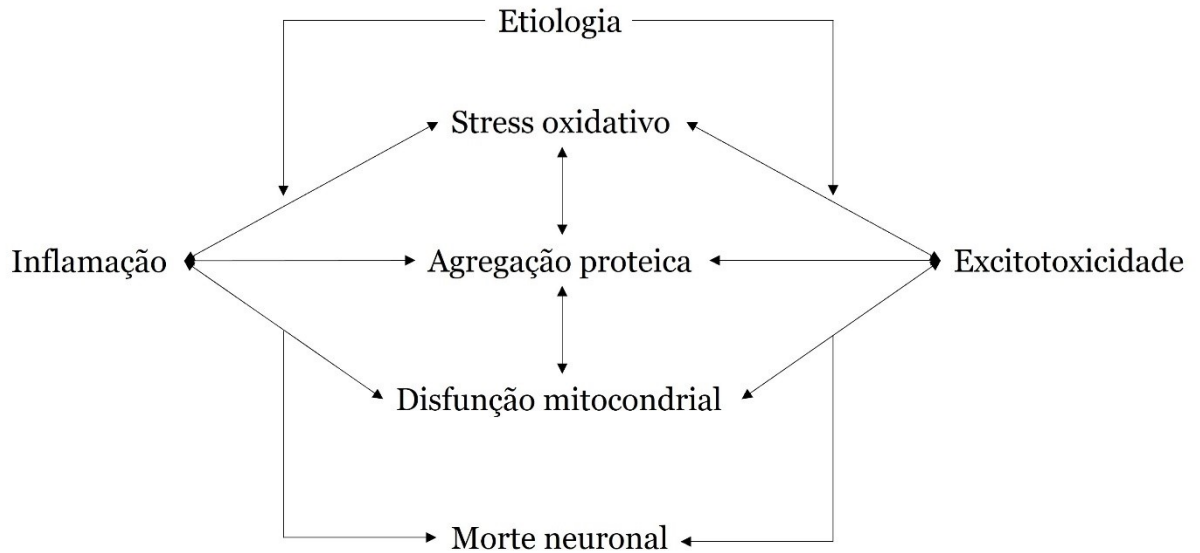


Figura 6 - Representação esquemática da interação dos fatores implicados na fisiopatologia da DP, que culminam na morte celular. Adaptado de (33).

5.4. Alterações do Sistema Endocanabinóide na Doença de Parkinson

Como referido anteriormente, o SEC está expresso nos gânglios da base, atuando, neste local, como modulador da neurotransmissão e da atividade motora (20,74). Alterações deste sistema foram observadas no plasma de amostras cerebrais *post-mortem* de humanos com doenças neurológicas (21). Para além destas localizações, também se observam alterações na composição do líquido cefalorraquidiano destes doentes, estando os níveis de endocanabinóides aumentados (13,51). Sabendo que estes podem diminuir a atividade dos neurónios dopaminérgicos nigroestriais, é importante relembrar que a inibição da transmissão dopaminérgica resulta numa redução do movimento (13,51).

A sinalização canabinóide na DP apresenta um padrão de alteração bifásico durante a progressão da doença (21,60).

Numa fase precoce e assintomática da doença, há pouca evidência de morte neuronal, sendo a disfunção neuronal mais significativa, pela associação com uma dessensibilização/*down-regulation* dos recetores CB1 (21,49,60). Esta

dessensibilização torna os gânglios da base mais suscetíveis aos variados processos e elementos citotóxicos, nomeadamente o aumento dos níveis de glutamato e excitotoxicidade, o stress oxidativo e a ativação das células gliais (49,60,74).

Em fases intermédias e avançadas da DP, em paralelo à perda significativa de neurónios dopaminérgicos na substância nigra, existe hiperativação do SEC (49,51,55,60). A sobreexpressão/*up-regulation* dos recetores CB1 tem sido associada à inibição motora, enquanto a *up-regulation* dos recetores dos CB2, ocorre nos astrócitos e microglia reativos das estruturas lesionadas (20,49,51). Esta ativação modula a produção de fatores citotóxicos, havendo efeitos benéficos na toxicidade associada à microglia (49,64).

No que concerne à expressão dos recetores CB2 nos neurónios dopaminérgicos nigroestriais, importa referir que esta se encontra substancialmente reduzida na substância nigra dos doentes com DP, pelo que este recetor poderá ser utilizado como biomarcador de degeneração da substância nigra nesta doença (51).

A hiperatividade do SEC é também notada pela diminuição das taxas de transporte e degradação dos endocanabinóides pela FAAH (22).

As alterações no SEC para além de assumirem um papel importante na fisiopatologia da DP podem, também, contribuir para as discinécias induzidas pela levodopa (13).

As alterações supramencionadas, e esquematizadas nas figuras 7, 8 e 9 justificam o interesse da manipulação da função dos recetores no controlo da DP (55).

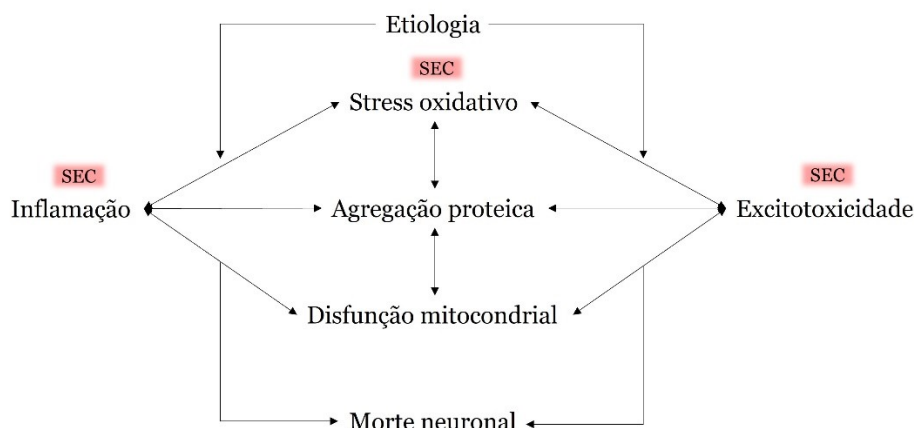


Figura 7 - Representação esquemática da interação entre o distúrbio no SEC e a potenciação dos fatores implicados na fisiopatologia da DP. Adaptado de (33).
SEC- Sistema Endocanabinóide

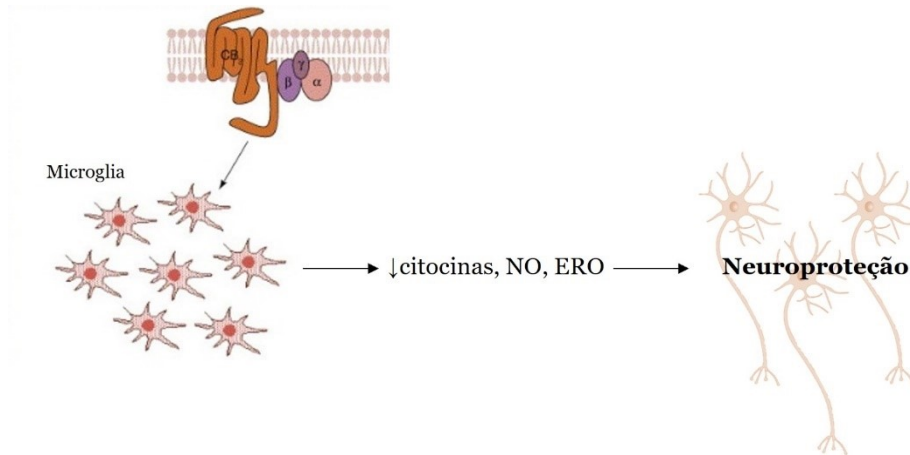


Figura 8 - O papel da up-regulation dos CB2 nas células microgliais. A sua ativação modula a produção de fatores citotóxicos, diminuindo a síntese de citocinas, óxido nítrico (NO) e espécies reativas de oxigênio (ERO). Adaptado de (64).

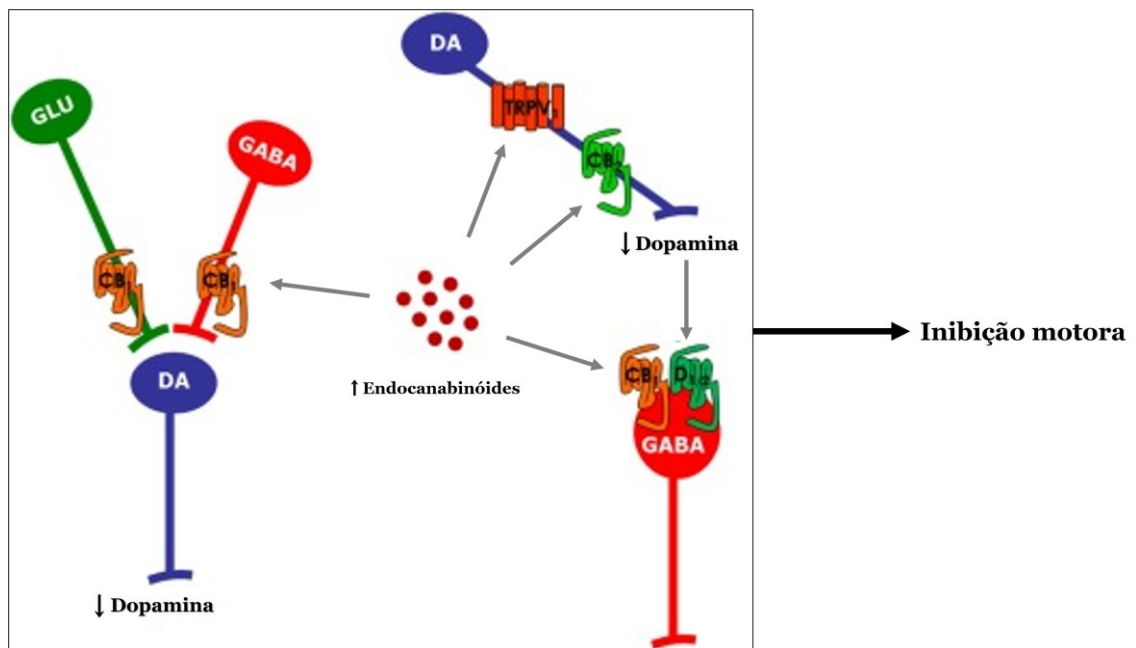


Figura 9 - Representação esquemática simplificada da desregulação da interação canabinóides-dopamina nos gânglios da base na DP. Adaptado de (51).
GLU- neurónio glutamatérgico; GABA-neurónio GABAérgico, DA- neurónio dopaminérgico; TRPV1 – recetor de potencial transiente vanilóide do tipo 1.

5.5. Diagnóstico

A doença de Parkinson é uma doença motora comum encontrada na prática clínica, no entanto o seu diagnóstico e gestão são um desafio (36).

A DP manifesta-se por sintomas motores e não motores, sendo o seu diagnóstico clínico, baseado na história clínica e exame físico, pela ainda inexistência de testes ou biomarcadores que permitam fazer o diagnóstico de forma categórica da doença *in vivo* (27,33,37,98).

No que diz respeito à história clínica, é importante averiguar história farmacológica, a existência e evolução de sintomas motores e não motores, bem como a presença de história familiar de DP (27,37).

O próximo passo da marcha diagnóstica da DP corresponde à identificação de parkinsonismo (99). Assim sendo, o parkinsonismo é definido como uma síndrome clínica caracterizada por 4 sinais cardinais: tremor em repouso, rigidez muscular, acinesia/bradicinesia e instabilidade postural (28,29,100). Para a sua identificação, é necessária a presença obrigatória de bradicinesia, acompanhada de um outro sinal cardinal (27,29). De facto, esta síndrome é observada em diversas doenças, no entanto, a DP idiopática é a sua causa mais comum (27,100).

Abordando de forma um pouco mais detalhada cada sinal cardinal, o tremor corresponde a um movimento involuntário, rítmico e oscilatório, sendo na DP de baixa frequência, inicialmente ocorrendo em apenas uma extremidade, e ausente durante o movimento – tremor de repouso (27,37,98,99). Por sua vez, a rigidez diz respeito ao aumento do tônus muscular, com resistência na mobilização passiva de uma articulação, independentemente da velocidade do movimento, podendo estar presente, ou não, o fenómeno de roda dentada (27,37). A postura é tipicamente fletida, podendo variar desde alterações ligeiras igualmente presentes em pessoas idosas sem patologia, até uma postura mais acentuada com flexão pronunciada do tronco (27). No que diz respeito à marcha, esta é lenta, de base estreita, com passos curtos e baixos, existindo também uma redução do balanceio dos braços (27,98). Por último, a bradicinesia, condição obrigatória para assumir a síndrome, define-se como uma diminuição da amplitude e velocidade do movimento, bem como dos movimentos espontâneos (27,98,99). Algumas manifestações de bradicinesia são a hipomimia (face inexpressiva ou imóvel, diminuição do pestanejo, lábios afastados), a hipofonia (voz com menor volume) e a micrografia (caligrafia mais pequena, por vezes imperceptível) (27). O

movimento alternado torna-se difícil, podendo, no extremo, existir *freezing*, que se refere à interrupção intermitente da função motora (27,98).

Estes sintomas motores cardinais, são inicialmente unilaterais, sendo que a assimetria mantém-se ao longo da progressão da doença (36).

Para além destes existem outros sinais motores, nomeadamente a redução do piscar dos olhos, sialorreia e disfagia (33).

A DP é também caracterizada por sintomas não motores, nomeadamente a disautonomia, que inclui hipotensão ortostática, obstipação, disfunção erétil, entre outros, e também, manifestações sensitivas como hiposmia e dor (19,27,37). Sintomas neuropsiquiátricos como psicose, depressão e ansiedade, são igualmente frequentes (19,99). Importa ainda referir a existência de distúrbios do sono, défices cognitivos e demência, reconhecendo que todos estes sintomas não motores podem ser tão debilitantes quanto os sintomas motores, além de alguns poderem anteceder os sintomas motores em vários anos (33,36,98).

Depois da realização da história clínica e exame físico detalhados, pode ser necessária investigação adicional para exclusão de outras causas de parkinsonismo, dada a possibilidade de surgimento em contexto de parkinsonismo atípico ou secundário (27,29,33).

O diagnóstico de DP como causa de parkinsonismo assenta nos critérios clínicos de diagnóstico da *International Parkinson and Movement Disorder Society*, ilustrados na Figura 10, que incluem três categorias de características diagnósticas: critérios de suporte, critérios de exclusão absoluta e *red flags*, sendo delineados dois níveis de certeza de DP: DP clinicamente estabelecida e DP provável (27,33,101).

O diagnóstico clínico é suportado pela resposta favorável à terapêutica dopaminérgica, sobretudo a levodopa (27).

5.6. Diagnóstico diferencial

O Parkinsonismo Atípico corresponde a um grupo de doenças neurodegenerativas caracterizadas pela presença de parkinsonismo, mas que manifestam características clínicas diferentes àquelas encontradas na DP (28,33). As patologias mais comuns que integram este grupo são a Atrofia Multissistémica (AMS), a Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP), a Demência de Corpos de Lewy (DCL) e a Degenerescência Cortico-

basal (DCB) (33). Em contraste com a DP, estas entidades são caracterizadas clinicamente por um envolvimento precoce da fala e da marcha, ausência de tremor de repouso, falta de assimetria motora, resposta fraca ou mesmo ausente à levodopa e um curso clínico mais agressivo (33).

O parkinsonismo secundário pode dever-se a fármacos, doenças cerebrovasculares, tumores, infecções ou exposição a toxinas (28,29,33). A utilização de fármacos bloqueadores da dopamina, como os neurolépticos, são a causa mais comum de parkinsonismo secundário, enquanto a doença cerebrovascular deve ser um diagnóstico diferencial a considerar na população idosa dada a sua elevada prevalência nesta faixa etária (27,33,99,102).

A presença de *red flags* (ilustradas na tabela 4) deve levantar suspeita de causa de parkinsonismo alternativa à DP (100).

Tabela 4 - *Red flags* no diagnóstico da Doença de Parkinson. Adaptado de (28).

<i>Red flag clínica/história</i>	<i>Diagnóstico sugestivo</i>
Instabilidade postural e quedas precoces	PSP, AMS, DCB, DCL, vascular
Disfagia precoce	PSP, DCB
Alucinações precoces ou espontâneas	DCL
Demencia precoce ou que precede DP	DCL
Disautonomia severa ou precoce	AMS
Sinais piramidais e/ou cerebelares	AMS
Exposição a antipsicóticos	Iatrogenia
Aparecimento agudo ou evolução não progressiva	Vascular

PSP: Paralisia Supranuclear Progressiva, AMS: Atrofia Multissistémica, DCB: Degenerescência Cortico-Basal, DCL: Demência de Corpos de Lewy.

Um estudo analítico adequado permite excluir alterações que causem tremor, parkinsonismo ou lentificação que mimetize parkinsonismo, nomeadamente anemia, doença tiroideia, distúrbios hidroeletrólíticos, doenças renal ou hepática crónicas e infecções, particularmente a sífilis e infeção VIH (27).

Os exames de neuroimagem estrutural cerebral como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) cerebral, não sendo de forma rotineira utilizados para estabelecer o diagnóstico de DP, permitem excluir lesões estruturais e diferenciar a DP de outros parkinsonismos (27,37). A tomografia computadorizada de emissão única de fótons com radiofármaco captado pelos transportadores de dopamina (DaT-

SPECT) pode também ser requisitada durante a marcha diagnóstica da DP, estando reservada para situações em que existe dúvida diagnóstica razoável, nomeadamente na distinção de tremor essencial de tremor parkinsoniano e na distinção da DP de parkinsonismo iatrogénico (27,28,103).

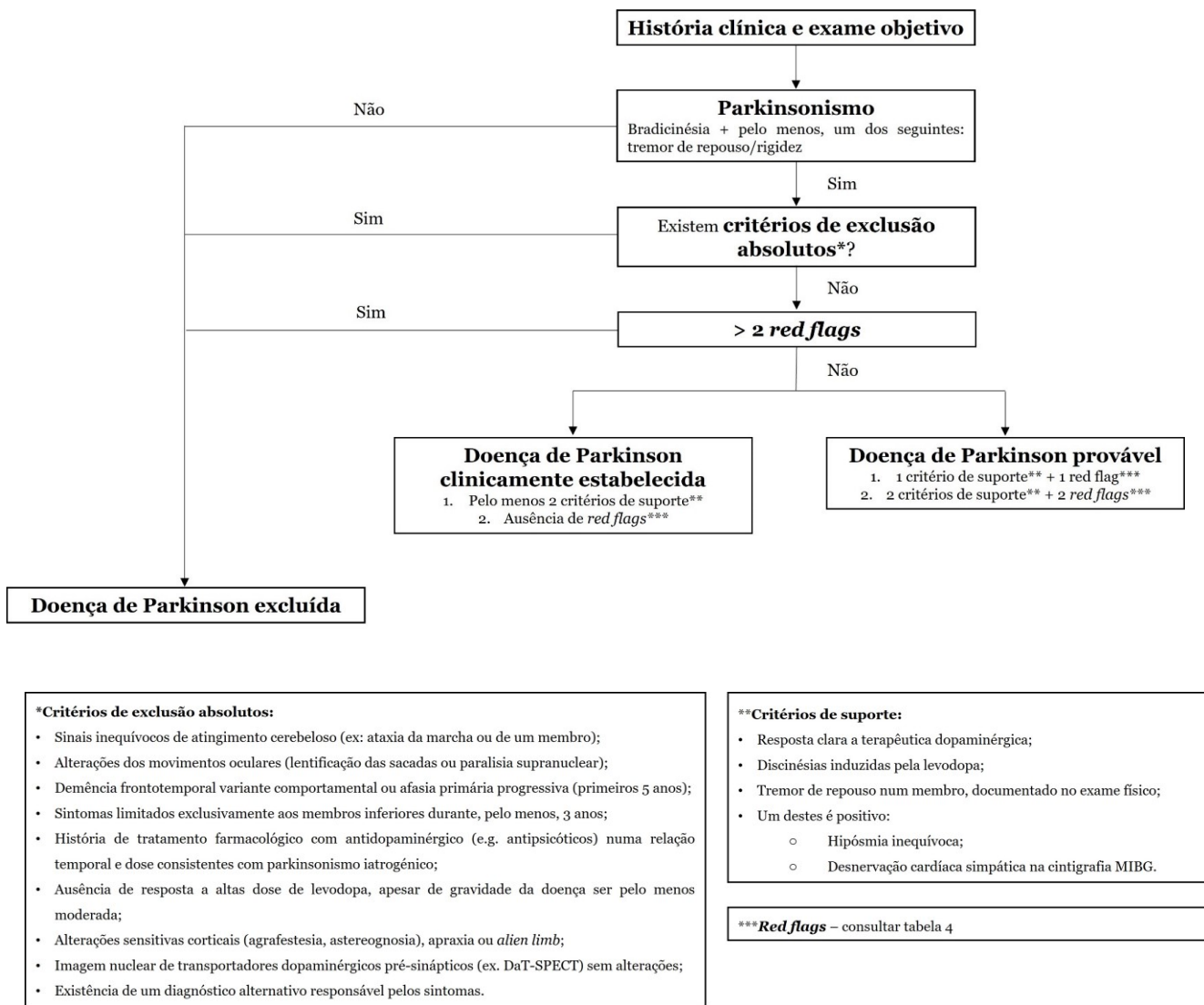


Figura 10 - Algoritmo diagnóstico da Doença de Parkinson baseado nos critérios clínicos de diagnóstico da *International Parkinson and Movement Disorder Society*. Adaptado de (27)

5.7. Tratamento

O tratamento atual da DP é paliativo, não existindo atualmente estratégias capazes de diminuir ou travar o processo neurodegenerativo (modificadoras do curso da doença) (27,39).

5.7.1. Tratamento de sintomas motores

Os fármacos que aumentam a dopamina intracerebral ou que estimulam os recetores de dopamina continuam a ser o principal tratamento dos sintomas motores na DP (31).

As preparações à base de levodopa, precursor da dopamina, são peça basilar do tratamento, uma vez que a levodopa continua a ser o fármaco mais eficaz no tratamento sintomático da doença (27,33,40). A levodopa é administrada com um inibidor da dopa-descarboxilase (ex: carbidopa) por forma a evitar o seu metabolismo periférico, permitindo a penetração da levodopa no SNC e a diminuição dos seus efeitos adversos sistémicos (33). Efeitos adversos da levodopa incluem náuseas e vômitos, hipotensão ortostática, sedação, confusão, distúrbios de sono, alucinações, flutuações motoras (*on-off*) e discinesias de pico de dose (96). Os efeitos adversos motores podem, se severos, limitar o doente, mas o seu desenvolvimento ocorre maioritariamente em doentes tratados com levodopa há algum tempo (33,40). As discinesias induzidas pela levodopa ocorrem devido à progressão da doença, i.e., progressão da morte neuronal dopaminérgica, acompanhada com uma diminuição da eficácia da levodopa (20). De facto, a eficácia da levodopa é particularmente notada durante os primeiros cinco anos de tratamento (período de “lua de mel”), sendo comum iniciar o tratamento com levodopa em dose baixa, havendo titulação da mesma posteriormente (20,40).

Outros tratamentos sintomáticos, descritos na tabela 5, estimulam os recetores de dopamina no cérebro (agonistas dopaminérgicos) ou inibem a metabolização da levodopa e dopamina (inibidores da monoamina oxidase tipo B e inibidores da catecol-O-metiltransferase) (28).

Tabela 5 - Principais terapêuticas farmacológicas disponíveis para o tratamento da doença de Parkinson, para além da levodopa. Adaptado de (27).

Classe farmacológica	Fármacos disponíveis
<i>Agonistas dopaminérgicos</i>	<p>Ropirinole libertação imediata (0,25 – 5 mg) e libertação prolongada (2 – 8mg)</p> <p>Pramipexole libertação imediata (0,088 -0,7mg) e libertação prolongada (0,26-3,15mg)</p> <p>Rotigotina (adesivo transdérmico, 2,4,6,8 mg/24h)</p> <p>Apomorfina (injeção subcutânea/perfusão contínua, 10mg/mL)</p>
<i>Inibidores da monoamina oxidase B (IMAO-B)</i>	<p>Selegilina (5mg)</p> <p>Selegilina orodispersível (1,25mg)</p> <p>Rosagilina (1mg)</p>
<i>Inibidores da catecol-o-metiltransferase (ICOMT)</i>	<p>Safinamida (50-100mg)</p> <p>Entacapone (200mg)</p> <p>Opicapone (50mg)</p>

Os agonistas dopaminérgicos estimulam os recetores dopaminérgicos no SNC, no entanto são menos eficazes que a levodopa (98). Esta classe farmacológica é comumente prescrita como terapia inicial em doentes com idade inferior a 60 anos, de forma a atrasar o recurso a levodopa e consequentemente atrasar as flutuações motoras e as suas complicações (33,40). Por outro lado, os agonistas dopaminérgicos podem ser úteis em doentes com sintomas *minor*, que não toleram a levodopa ou em associação com a levodopa (40,96). A dose inicial deve ser baixa e titulada lentamente, tendo em conta os possíveis efeitos adversos experienciados, que incluem risco aumentado de psicopatologia, sonolência, hipotensão e edema dos membros inferiores, responsáveis pela descontinuação da terapêutica em taxa superior à que ocorre em doentes tratados com levodopa (27,33,40,98). Importa referir que o risco de hipotensão e de alucinações é particularmente elevado em idosos, pelo que é prudente dar preferência a outras classes farmacológicas, nomeadamente a levodopa, nesta população (98).

Outra classe farmacológica inclui os IMAO-B, que bloqueiam o metabolismo central da dopamina e aumentam a sua concentração sináptica (33). Em estádios iniciais da DP, esta classe fornece benefícios antiparkinsonianos em monoterapia, sendo também

benéfica quando oferecida ao utente em associação com a levodopa, já que reduzem o *wearing-off* em doentes com flutuações motoras (33,40). Estes fármacos são geralmente seguros e bem tolerados, tendo como problema mais comum a existência de efeitos adversos gastrointestinais (33,40). Os IMAO-B merecem destaque pelo seu potencial efeito modificador de doença, no entanto este é incerto (33).

Por outro lado, os ICOMT preservam os níveis endógenos de dopamina, pela diminuição do seu metabolismo, e aumentam a disponibilidade da levodopa uma vez que diminuem a sua metabolização periférica (40,98). São preferencialmente utilizados em associação com a levodopa, devido à sua utilidade em doentes que experienciam flutuações motoras (33,40). Regra geral, os ICOMT são bem tolerados, apesar de poderem amplificar os efeitos adversos da levodopa, sendo por vezes necessária a redução da dose desta última (33,40,96,98).

Quanto aos anticolinérgicos (trihexifenidilo e cloridrato de biperideno), estes não são úteis no tratamento da discinesia, mas podem ser uma arma terapêutica para a diminuição de rigidez, distonia e tremor (33,40,98). Apresentam como efeitos adversos a secura das mucosas, retenção urinária, obstipação, disfunção cognitiva e alucinações e, por este motivo, esta classe farmacológica deve ser evitada em idosos (33,40,96,98).

A amantadina, antagonista do recetor NMDA, é utilizada na abordagem à discinesia em doentes com DP avançada (33). Apesar de ser um fármaco eficaz no tratamento das discinesias sem agravar o parkinsonismo e de ser geralmente bem tolerado, apresenta efeitos adversos como disfunção cognitiva, livedo reticular e ganho ponderal (33,40).

No que diz respeito à neuroproteção, o seu objetivo é diminuir a progressão natural da DP ou preservar os neurónios dopaminérgicos da substância nigra (104). No entanto, apesar de décadas de investigação, nenhum fármaco se mostrou verdadeiramente eficaz em ensaios clínicos (105).

O tratamento cirúrgico da DP é usado há mais de um século, sendo a estimulação cerebral profunda a técnica atualmente mais utilizada (33). Esta técnica é uma opção em doentes que apresentam incapacidade resultante de tremor severo, flutuações motoras e discinesia, refratárias à terapia médica, sendo uma opção terapêutica eficaz e segura em doentes selecionados (27,98). Em doentes em que a intervenção cirúrgica esteja contraindicada, a apomorfina subcutânea é uma alternativa a considerar, assim como a levodopa por infusão intestinal em gel (27).

Apesar de todas estas estratégias, os bloqueios da marcha e a instabilidade postural são sintomas muitas vezes refratários às terapêuticas atualmente disponíveis (27).

Nunca é demais enfatizar o papel positivo do reforço da capacidade física dos doentes, sendo vantajosa a referenciação a fisioterapia, que inclui treino de marcha, equilíbrio e reforço muscular, além da referenciação a terapia da fala (27,28,96). É igualmente importante a educação para a doença, sem nunca esquecer o cuidador (33).

Apesar de todos os agentes terapêuticos disponíveis para o tratamento da DP, a doença continua a progredir e com disfunção significativa (33).

5.7.2. Tratamento de sintomas não motores

Apesar da gestão da DP se focar principalmente no controlo dos sintomas dopaminérgicos, os sintomas não motores não deve ser ignorados, já que podem ser tão impactantes na vida dos doentes quanto os sintomas motores (33,106).

Na abordagem aos sintomas não motores, é necessária uma equipa multidisciplinar e utilização de diferentes estratégias farmacológicas e não farmacológicas (107). Aqui vão ser abordadas as estratégias de controlo dos sintomas não motores mais frequentes (96).

Estima-se que metade dos doentes com DP padeça de depressão ao longo do curso da sua doença (33). Para o seu tratamento estão indicados inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina e antidepressivos tricíclicos (37).

Ainda dentro do espectro das doenças psiquiátricas, importa referir a ansiedade, um problema comum nestes doentes (33). Como tratamento farmacológico, podem ser dados ao utente ISRS ou benzodiazepinas de ação curta (33,107). A terapia cognitivo-comportamental é uma arma terapêutica que não deve ser esquecida, tanto na gestão da síndrome depressiva como na gestão do distúrbio de ansiedade (37,107).

A psicose é um distúrbio psiquiátrico delicado para alguns doentes com DP (33). A sua abordagem deve começar pela identificação de fármacos que potencialmente contribuem para o seu desenvolvimento, nomeadamente fármacos dopaminérgicos, procedendo à sua descontinuação ou diminuição da dose, se possível (33,37,107). Se tal intervenção for insuficiente, é viável recorrer antipsicóticos atípicos como a quetiapina e a clozapina (37,96).

A demência na DP é comum, afetando até 80% dos doentes (33). Na sua gestão, podem ser utilizados fármacos como a rivastigmina (inibidor de colinesterase) ou a memantina (antagonista do recetor NMDA), pois podem oferecerem benefícios em doentes com demência associada à DP (37,96).

Os distúrbios autonómicos são frequentes nesta população, visto que o sistema nervoso autónomo é também afetado ao longo do curso da doença, resultando em disfunções cardiovasculares, gastrointestinais e urogenitais (33,106). A abordagem inicial ao doente com hipotensão ortostática passa pela revisão farmacológica e identificação de fármacos que possam contribuir para o seu desenvolvimento, de forma a que possam ser suspensos (107). O tratamento não farmacológico consiste na adição de sal à dieta, na elevação da cabeceira da cama e na educação do doente (33). Por outro lado, doses baixas de fludrocortisona ou de midodrina são também opções terapêuticas úteis na gestão da hipotensão ortostática (37,96). Para o tratamento da disfunção erétil pode recorrer-se a fármacos como o sildenafil ou tadalafil, e também o tratamento da obstipação na DP é semelhante ao tratamento na população geral - aumento da ingestão de fibras e líquidos na dieta - , podendo recorrer-se, se necessário, a enemas, laxantes e agentes pró-cinéticos (33,107).

Os distúrbios do sono são vulgarmente experienciados nos doentes com DP, e na sua abordagem, devem ser implementadas estratégias destinadas a melhorar a higiene do sono, complementada com fármacos em caso de necessidade (33,96,106). No tratamento do distúrbio do sono REM pode ser oferecido ao doente clonazepam em baixa dose ao deitar, sendo usualmente eficaz (33,107). A síndrome das pernas inquietas, apneia do sono e outros distúrbios requerem tratamento específico, podendo ser vantajoso recorrer a um especialista do sono e à polissonografia para identificação e tratamento otimizado destes distúrbios (33).

Como referido anteriormente, os fármacos utilizados como armas terapêuticas na DP não são inócuos, nem têm a capacidade de alterar o curso natural da doença (27,41). Assim sendo, compreende-se a relevância do desenvolvimento de fármacos que impeçam a progressão da doença e que sejam eficazes no tratamento dos sintomas desta patologia, de onde advém o crescente interesse em novos tratamentos direcionados a sistemas não dopaminérgicos, nomeadamente o sistema endocanabinóide (7,39).

6. Papel dos canabinóides na Doença de Parkinson

O potencial efeito benéfico da utilização de *Cannabis* medicinal como agente terapêutico na Doença de Parkinson é inegável, tendo sido desenvolvidos, ao longo dos últimos anos e com recurso a diferentes modelos de parkinsonismo, estudos pré-clínicos que o comprovam (5,51,55,60) Não obstante as lacunas referentes ao reduzido número de ensaios clínicos e escassez de resultados evidentes, o uso de canabinóides na DP é considerado seguro e demonstrou ser globalmente bem tolerado nos ensaios clínicos realizados (51,108).

6.1. Neuroproteção

Os canabinóides são moléculas antioxidantes e anti-inflamatórias capazes de suprimir a excitotoxicidade glutamatérgica e diminuir a produção de ERO (20,60). O seu papel neuroprotetor envolve uma miríade de mecanismos moleculares e celulares, dependentes e independentes dos recetores CB1 e CB2 (49,64) .

No que diz respeito aos canabinóides sintéticos, estudos em modelos animais confirmam o papel neuroprotetor destes compostos (12). O WIN55,212-2, assim como o HU-210, demonstrou ser capaz de proteger os neurónios nigroestriados de neurotoxicidade e neuroinflamação, aumentar a sobrevivência dos neurónios dopaminérgicos na via nigroestriada, assim como diminuir a morte celular (12). Em estudos semelhantes, a administração de URB597, com conseqüente aumento dos níveis de AEA, diminuiu a perda de neurónios dopaminérgicos e reduziu a ativação glial, sendo esta última demonstrada também pelo composto JWH-015 (12,13).

Os efeitos neuroprotetores do CBD não são facilmente mensuráveis em humanos, no entanto, estudos em modelos animais demonstraram a sua capacidade neuroprotetora, também demonstrada por ensaios pré-clínicos (39,109).

Além disso, está também demonstrado o papel neuroprotetor do THC em modelos animais (70).

Compreende-se, então, o potencial terapêutico e modificador de doença dos canabinóides em doenças neurodegenerativas, como a DP, cuja fisiologia tem como elementos-chave o stress oxidativo e inflamação (20,51,74).

Neste sentido, são necessários mais estudos que permitam, por um lado, padronizar tratamentos, com estipulação de dose e tempos de administração para atingir uma neuroprotecção contínua, além de avaliar os possíveis efeitos secundários dos canabinóides (14,73,109). Por outro lado, é indispensável uma melhor compreensão da interrupção da neurodegeneração (14).

6.2. Sintomas motores

Através de mecanismos diretos e indiretos que envolvem os recetores canabinóides e não canabinóides, assim como os neurónios GABAérgicos e glutamatérgicos, os canabinóides podem interagir com a transmissão dopaminérgica nos gânglios da base, influenciando a transmissão dopaminérgica neste local, com conseqüente impacto no controlo motor e em patologias como a DP (51).

Estudos pré-clínicos com recurso a modelos experimentais de Parkinsonismo avaliaram a utilização de agonistas e antagonistas dos recetores CB1 no alívio de sintomas motores, demonstrando que o tratamento com agonistas dos recetores CB1 é eficaz no tratamento do tremor (51,62).

Estes mesmos compostos têm também demonstrado resultados favoráveis no controlo da discinesia induzida pela levodopa, tal como sucedeu com o tratamento de ratos com o WIN55,212-2 e com uma associação do fitocanabinóide CBD com um antagonista do TRPV-1 (capsazepina) (19,60,62,110).

Por outro lado, um estudo realizado em primatas demonstrou que a associação de nabilona com levodopa diminui de forma significativa os sintomas discinéticos quando comparado com a administração de levodopa em monoterapia (60).

O bloqueio farmacológico dos recetores CB1 obteve efeito anti-parkinsoniano em ratos com lesão severa da substância nigra, cuja perda celular era superior a 95% (12). Um outro estudo em animais demonstrou que a administração de doses baixas de rimonabant é capaz de reduzir a hipocinesia e inibição motora (12,51). Além disso, a administração de um antagonista dos recetores CB1 em macacos com parkinsonismo moderado-grave aumentou a resposta à levodopa (13). Assim sendo, poderá ser possível admitir que o bloqueio farmacológico dos recetores CB1 tem potenciais benéficos em doentes com fraca resposta à levodopa e/ou em estádios avançados da DP, cuja refratariedade à terapia dopaminérgica clássica é preponderante (51).

Por outro lado, a utilização dos compostos URB597 e JZL184 apresentou efeitos positivos nas alterações motoras em estudos conduzidos em ratos (12).

Através de estudos realizados em primatas, constatou-se a restauração da atividade motora após tratamento com THC (14).

Em humanos, diversos estudos observacionais demonstraram que a *Cannabis* fumada melhorou o tremor, rigidez e bradicinesia em doentes parkinsonianos (12,60).

Num estudo duplo-cego, randomizado e controlado, a nabilona demonstrou ser capaz de diminuir a discinesia de forma significativa, sem agravar os sintomas de parkinsonismo, além de ser eficaz na bradicinesia (16,19,60). Resultados semelhantes anti-discinéticos foram obtidos em estudos com o fitocanabinóide THC (21).

Os dados obtidos nos estudos acima referidos, mesmo que com amostras pequenas, sugerem que sintomas motores, em particular a discinesia induzida pela levodopa, podem responder à *Cannabis* medicinal (110). Neste sentido, fomenta-se a realização de mais estudos, com uma amostra maior, recorrendo à utilização de diferentes formulações, com diferentes doses, com o intuito de avaliar de forma sistematizada sintomas concretos (109,110).

6.3. Sintomas não motores

Como referido previamente, a DP é também caracterizada por sintomas não motores, que, por vezes, infligem aos utentes maior debilidade do que os próprios sintomas motores (19,36,98).

A utilização de *Cannabis* medicinal está associada a impactos positivos neste tipo de sintomas (20).

6.3.1. Dor

A dor é uma manifestação sensitiva frequente nos doentes com DP, pelo que se entende o interesse da investigação de novas abordagens terapêuticas para o seu controlo (27).

A utilização de *Cannabis* medicinal para atenuar a dor encontra-se aprovada em Portugal em situações específicas, no entanto, a DP não é listada nas indicações para tal (26).

Diversos canabinóides, nomeadamente o Sativex®, o dronabinol, nabiximols e a nabilona, demonstraram ser eficazes no tratamento da dor (20,25,74). Por outro lado, diversos estudos pré-clínicos demonstraram o efeito positivo do CBD no alívio deste sintoma (19).

Estudos randomizados e controlados realizados em doentes com DP demonstraram que a nabilona e o Cannador® tiveram efeitos positivos na dor desta população (7).

Além do mais, estudos observacionais obtiveram resultados semelhantes quando os doentes foram submetidos a tratamento com folhas de *Cannabis*, ou quando esta foi fumada ou vaporizada (7,24).

Uma vez que a dor é um sintoma prevalente e que as opções terapêuticas para o seu tratamento acarretam diversos efeitos adversos sem eficácia no seu alívio, mais estudos são necessários no que diz respeito à utilização de *Cannabis* medicinal, no sentido de fornecer uma opção terapêutica eficaz a estes doentes (60,111).

6.3.2. Distúrbios neuropsiquiátricos

Os distúrbios neuropsiquiátricos como a psicose, depressão e ansiedade, são também frequentes na população de doentes com DP (19,99).

A abordagem terapêutica à psicose é um desafio, uma vez que envolve o equilíbrio entre a descontinuação de fármacos anti-parkinsonianos e/ou adição de antipsicóticos à lista terapêutica, o que, por sua vez, pode agravar a sintomatologia motora (19).

O fitocanabinóide CBD demonstrou ser eficaz no tratamento da psicose, em estudos realizados em animais e em humanos (19,60). Neste sentido, num estudo aberto envolvendo doentes com DP, o tratamento com CBD acompanhou-se de uma melhoria significativa desta comorbilidade (39,109). Este estudo possui elevada pertinência dada a necessidade de novos tratamentos farmacológicos para a psicose na DP (19).

Por outro lado, diversos estudos pré-clínicos demonstraram o papel ansiolítico e antidepressivo do CBD (19). Um estudo realizado em doentes com DP demonstrou que a administração de CBD foi eficaz na redução da ansiedade, bem como na redução do tremor em situações ansiogénicas (20,112). No que diz respeito à depressão, a carência de estudos em doentes com DP é notória, demonstrando a necessidade de realização de ensaios clínicos com amostra significativa para avaliar a possível eficácia terapêutica do CBD no tratamento deste e outros sintomas neuropsiquiátricos na DP (19,109).

6.3.3. Distúrbios do sono

Um ensaio clínico realizado numa pequena amostra de doentes com DP e distúrbios do sono REM concluiu que o número de eventos relacionados com esse distúrbio diminuiu com a toma de CBD (12).

Além disso, estudos em humanos com insónias demonstraram que o CBD foi eficiente no aumento do tempo total de sono e na diminuição da frequência de despertares (19,20). Em doentes com fibromialgia, a nabilona apresentou resultados positivos no que concerne à insónia, assim como a qualidade do sono foi melhorada com o nabiximols (25).

Mais uma vez, serão necessários mais estudos para avaliar a eficácia dos canabinóides e a segurança a longo prazo no tratamento dos distúrbios do sono de que padecem os utentes com DP (19).

6.4. Principais limitações da utilização de canabinóides

A autorização para utilização da *Cannabis* para fins medicinais, como visto anteriormente, é permitida em Portugal em situações muito limitadas, refletindo as dificuldades ao seu acesso e prescrição (111). Além do mais, não existe, à data, uniformização quanto às indicações terapêuticas para a sua utilização a nível internacional, havendo, também, variações das abordagens a nível nacional dos produtos permitidos, bem como dos quadros regulamentares que regem a sua disposição (60,111). Isto reflete-se, por sua vez, no baixo número de prescritores e, conseqüentemente, de utilizadores de *Cannabis* medicinal (23).

Por outro lado, a existência de efeitos adversos associados à utilização dos compostos canabinóides é, igualmente, um fator limitante à sua prescrição (43). Os efeitos psicotrópicos e possível desenvolvimento de dependência limitam, muitas vezes, a sua utilização (4). No entanto, importa referir que apenas uma pequena percentagem de doentes que utilizam *Cannabis* medicinal desenvolve dependência (23).

Os canabinóides podem ser administrados de diferentes formas, o que afeta, por um lado, o seu perfil de efeitos adversos, e, por outro lado, a sua resposta clínica (5). Neste sentido, a parca standardização no que diz respeito às doses a utilizar, às formas de administração e conseqüentes efeitos adversos, é, igualmente, um fator limitante da prescrição com segurança por parte da comunidade médica (60,76,111). A falta de consenso no que concerne à eficácia e segurança dos canabinóides como

opção terapêutica por parte da comunidade médica, aliada às diferentes crenças culturais e perspectivas da população, cria hesitação na aceitação desta arma terapêutica (14,61).

Ademais, a conotação negativa associada ao consumo de *Cannabis* restringe, por si só, a sua investigação e utilização lícita com finalidade terapêutica (23). Assistimos à demonização do THC e seus análogos, apesar deste composto apresentar inúmeros efeitos benéficos para a saúde (48).

No que concerne ao recurso da *Cannabis* medicinal na DP, acresce ainda o escasso número de ensaios clínicos realizados em doentes com Parkinson, que se traduz na inexistência de evidência de alta qualidade sobre os efeitos terapêuticos dos canabinóides nesta população de doentes (109–111).

Por outro lado, a própria iliteracia dos clínicos no que concerne à *Cannabis* medicinal é, inegavelmente, um entrave à sua prescrição, em locais onde a mesma está autorizada (61). A sua utilização é considerada segura, podendo ser menos prejudicial do que diversos medicamentos atualmente prescritos diariamente pelos médicos (48).

Urge, então, a capacitação da comunidade médica através, por exemplo, de formações, assim como a desmistificação da *Cannabis* medicinal (23,61).

Ademais, a carência de investigação rigorosa é notória, pelo que é necessária a realização de estudos na população de doentes com DP, em amostras estatisticamente significativas, recorrendo à administração de diferentes formulações, com diferentes doses, com o intuito de avaliar de forma sistemática sintomas concretos (61,109,110).

É um facto que os profissionais de saúde devem basear-se na evidência, e não na opinião pública, no que diz respeito à prática clínica, no entanto e como já referido, a opinião pública pode ser fator limitante à aceitação da *Cannabis* medicinal por parte dos utentes, pelo que a literacia da população é, igualmente, necessária (14,43,61).

7. Conclusões finais

A Doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa complexa, cuja etiologia e fisiopatologia permanecem ainda por esclarecer (34,35). A prevalência desta doença tem sofrido um aumento significativo nas últimas décadas, sendo a doença motora mais prevalente e a segunda DND mais comum (14,27,31,32).

Atualmente, o tratamento da DP é sintomático, embora a sua eficácia seja limitada, além de ser reconhecida a carência de agentes modificadores do curso da doença (27,31,33,39). Assim sendo, compreende-se a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento desta patologia.

O potencial efeito benéfico da utilização da planta de *Cannabis* e seus derivados como agente terapêutico na Doença de Parkinson é inegável, tendo sido desenvolvidos, ao longo dos últimos anos, estudos que o comprovam através da utilização de diferentes modelos de parkinsonismo (5,51,55,60).

Diversos estudos em animais demonstraram o papel neuroprotetor dos canabinóides. Não obstante a sua difícil mensuração em humanos, compreende-se o seu potencial terapêutico e modificador de doença da DP. Neste sentido, é necessário colmatar a carência de estudos em humanos, com o desenvolvimento de ensaios clínicos que permitam, por um lado, estipular doses e tempos de administração para atingir uma neuroprotecção contínua, e por outro, avaliar os possíveis efeitos secundários da administração crónica de canabinóides.

No que concerne aos sintomas motores, os resultados dos diversos estudos realizados em modelos animais, no âmbito da investigação dos possíveis efeitos benéficos dos canabinóides no seu alívio, são promissores. Realçam-se os efeitos anti-discinéticos obtidos pela associação da nabilona com a levodopa, bem como o efeito anti-parkinsoniano obtido através do bloqueio farmacológico dos recetores CB1 em modelos com degeneração nigroestriada considerável. Tais resultados demonstram o potencial destes canabinóides em doentes cuja resposta à levodopa é insuficiente e/ou em estadios avançados da DP, dada a preponderância da refratariedade à terapia dopaminérgica clássica. É, então, necessária a realização de ensaios clínicos rigorosos em humanos, com o objetivo de transpor os resultados obtidos em modelos animais para os doentes com DP.

Até ao momento, os ensaios em humanos, na investigação do papel dos canabinóides na sintomatologia motora, obtiveram resultados igualmente auspiciosos. O efeito benéfico da *Cannabis* fumada nos sintomas motores foi constatado através da realização de diversos estudos observacionais. Ademais, num estudo duplo-cego, randomizado e controlado, a administração de nabilona culminou na diminuição significativa da discinesia. Por outro lado, resultados anti-discinéticos foram obtidos em estudos com THC. Importa, no entanto, realçar que estes estudos foram realizados em amostras pequenas que não são representativas da população com esta patologia.

A respeito da dor, constatou-se o seu alívio, com recurso à nabilona e ao Cannador®, através de estudos randomizados e controlados em amostras constituídas por doentes com DP. Tais resultados apresentam grande relevância, dado o desequilíbrio entre a eficácia e efeitos adversos das terapias atualmente fornecidas a estes doentes.

Em relação aos distúrbios do foro psiquiátrico, realça-se o papel do CBD na sua gestão, dado o seu perfil não psicoativo. Este fitocanabinóide demonstrou ser eficaz no tratamento da psicose em doentes com DP, comorbilidade de difícil gestão nesta população. Por outro lado, o CBD demonstrou também eficácia na redução da ansiedade e do tremor em situações ansiogénicas, além de ser igualmente eficaz na redução de eventos relacionados com os distúrbios do sono REM, bem como nas insónias em doentes com DP.

Como referido, uma limitação importante dos estudos realizados em doentes com DP é o tamanho reduzido das amostras que, em associação com o escasso número de ensaios clínicos realizados em doentes com Parkinson, se traduz na inexistência de evidência de alta qualidade sobre os efeitos terapêuticos dos canabinóides nesta população de doentes. Por outro lado, a falta de consenso, por parte da comunidade médica, no que concerne à eficácia e segurança dos canabinóides como opção terapêutica é igualmente um fator limitante da prescrição de *Cannabis* medicinal em locais onde a mesma é lícita. Assim, fomenta-se a realização de ensaios clínicos rigorosos nesta população, com amostra de dimensão estatisticamente significativa, recorrendo à administração de *Cannabis* medicinal com diferentes formulações, doses, tempos e formas de administração, com o intuito de avaliar de forma sistematizada os efeitos da administração destes compostos em sintomas concretos, assim como os seus efeitos adversos. Desta forma, será possível a criação de guias e normas de orientação, com critérios bem definidos no que concerne às indicações e contra-indicações da *Cannabis* medicinal nos doentes com DP, com perfis de efeitos benéficos e adversos expectáveis,

bem como a possível diferenciação nos tempos de tratamento, estipulando-se as situações que beneficiam de tratamento agudo em detrimento do crónico, e vice-versa.

Por outro lado, as diferentes crenças culturais e perspetivas da população, associada à conotação negativa relativa ao consumo de *Cannabis*, fomenta a iliteracia da população no que diz respeito à *Cannabis* medicinal. Da mesma forma que é importante capacitar a comunidade médica, através da criação de guias estandardizadas internacionalmente, é igualmente importante a literacia da população, sendo que esta passa pela desmistificação da *Cannabis* medicinal.

Conclui-se, então, que a utilização de canabinóides na Doença de Parkinson não é utopia nem realidade. O seu potencial é factual, acreditando-se que poderá, no futuro, ser uma alternativa viável ou adição pertinente ao atual tratamento da Doença de Parkinson.

8. Bibliografia

1. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3).
2. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
3. Hussain T, Jeena G, Pitakbut T, Vasilev N, Kayser O. Cannabis sativa research trends, challenges, and new-age perspectives. Vol. 24, *iScience.* 2021.
4. Fonseca BM, Fonseca BM, Costa MA, Almada M, Soares A, Correia-da-Silva G, et al. O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. *Acta Farm Port.* 2013 Dec 20;2(2):37–44.
5. Trip S, Ciccone CD. Medical Marijuana: Just the Beginning of a Long, Strange Trip? 2017;97(2):239–48.
6. Amaral A, Amorim K, Bastos J, Dores R, Neves N. Potenciais terapêuticos dos canabinóides Therapeutic potentials of cannabinoids. *Acta Farm Port.* 2020;9(2):63–76.
7. Thanabalasingam SJ, Ranjith B, Jackson R, Wijeratne DT. Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis: <https://doi.org/10.1177/17562864211018561>. 2021 May 25;14.
8. Heblinski M, Santiago M, Fletcher C, Stuart J, Connor M, McGregor IS, et al. Terpenoids Commonly Found in Cannabis sativa Do Not Modulate the Actions of Phytocannabinoids or Endocannabinoids on TRPA1 and TRPV1 Channels. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020;5(4):305–17.
9. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. Vol. 103, *Progress in the chemistry of organic natural products.* 2017. 1–36 p.
10. Fonseca B, Costa M, Almada M, Soares A, Correia-da-Silva G, Teixeira N. O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. *Acta Farm Port.* 2013;2(2):37–44.
11. Prospéro-García O, Ruiz Contreras AE, Ortega Gómez A, Herrera-Solís A, Méndez-Díaz M. Endocannabinoids as Therapeutic Targets. *Arch Med Res.* 2019 Nov 1;50(8):518–26.
12. Junior NCF, dos- Santos-Pereira M, Guimarães FS, Del Bel E. Cannabidiol and Cannabinoid Compounds as Potential Strategies for Treating Parkinson’s Disease and l-DOPA-Induced Dyskinesia. *Neurotox Res.* 2020;37(1):12–29.
13. Basavarajappa BS, Shivakumar M, Joshi V, Subbanna S. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J Neurochem.* 2017 Sep 1;142(5):624–48.
14. Cooray R, Gupta V, Suphioglu C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson’s and Alzheimer’s Diseases: a Review. *Mol Neurobiol.* 2020;57(11):4878–90.

15. Le Boisselier R, Alexandre J, Lelong-Boulouard V, Debruyne D. Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Feb 1;101(2):220–9.
16. Lim K, See YM, Lee J. A systematic review of the effectiveness of medical cannabis for psychiatric, movement and neurodegenerative disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2017;15(4):301–12.
17. Antoniou T, Juurlink DN. Synthetic cannabinoids. *CMAJ.* 2014 Feb 18;186(3):210.
18. Synthetic cannabinoids and “Spice” drug profile | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cited 2022 Apr 9]. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids_en
19. Crippa JAS, Hallak JEC, Zuardi AW, Guimarães FS, Tumas V, dos Santos RG. Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson’s disease symptoms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;269(1):121–33.
20. Patricio F, Morales-Andrade AA, Patricio-Martínez A, Limón ID, Gonzalez-Cuevas G, Roura XN. Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson’s Disease. *Article.* 2020;11:15.
21. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(1):9–29.
22. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006;58(3):389.
23. Dinis-Oliveira RJ. The clinical toxicology perspective on the therapeutic use of cannabis and cannabinoids. *Acta Med Port.* 2019;32(2):87–90.
24. Reddy V, Grogan D, Ahluwalia M, Salles ÉL, Ahluwalia P, Khodadadi H, et al. Targeting the endocannabinoid system: a predictive, preventive, and personalized medicine-directed approach to the management of brain pathologies. *EPMA J.* 2020;11(2):217–50.
25. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez A V., et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;313(24):2456–73.
26. Canábis para fins medicinais - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2021 Sep 15]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal>
27. Cabreira V, Massano J. Parkinson’s disease: Clinical review and update. *Acta Med Port.* 2019;32(10):661–70.
28. Wing EJ, Schiffman FJ. *Cecil Essentials of Medicine.* 10th ed. 2022.
29. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. 05/2021. 2021.
30. Emamzadeh FN, Surguchov A. Parkinson’s disease: Biomarkers, treatment, and risk factors. *Front Neurosci.* 2018;12(AUG):1–14.

31. Rieder CR. Cannabidiol in Parkinson's disease. *Brazilian J Psychiatry*. 2020;42(2):126–7.
32. Vázquez-Vélez GE, Zoghbi HY. Parkinson's Disease Genetics and Pathophysiology. *Annu Rev Neurosci*. 2021 Jul 8;44(1):87–108.
33. Jameson, J.L., Fauci, A. S., Kasper, D. L. , Hauser, S. L. , Longo, D. L., Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. 2018.
34. Chia SJ, Tan E-K, Chao Y-X. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2020, Vol 21, Page 2464. 2020 Apr 2;21(7):2464.
35. Kouli A, Torsney KM, Kuan W-L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. *Park Dis Pathog Clin Asp*. 2018 Dec 21;3–26.
36. Radhakrishnan, Goyal V. Parkinson's disease: A review. *Neurol India*. 2018 Mar 1;66(7):26.
37. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(6):548–60.
38. Parkinson disease [Internet]. [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3A%2F%2Ficd.who.int%2Ficd%2Fentity%2F296066191>
39. Ferreira-Junior NC, Campos AC, Guimarães FS, Del-Bel E, Zimmermann PM d. R, Brum Junior L, et al. Biological bases for a possible effect of cannabidiol in parkinson's disease. *Brazilian J Psychiatry*. 2020;42(2):218–24.
40. Zahoor I, Shafi A, Haq • Ehtishamul. *Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease*. Exon Publ. 2018 Dec 21;129–44.
41. Elkouzi A, Vedam-Mai V, Eisinger RS, Okun MS. Emerging therapies in Parkinson disease — repurposed drugs and new approaches. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(4):204–23.
42. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Das therapeutische Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(29–30):495–501.
43. Hill KP, Palastro MD. Medical cannabis for the treatment of chronic pain and other disorders: Misconceptions and facts. *Polish Arch Intern Med*. 2017;127(11):785–9.
44. Lei n.º 33/2018 | DRE [Internet]. [cited 2022 Mar 7]. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/33-2018-115712242>
45. Decreto-Lei n.º 8/2019 | DRE [Internet]. [cited 2022 Mar 7]. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/8-2019-117821810>
46. Parkinson's Foundation Consensus Statement on the Use of Medical Cannabis for Parkinson's Disease | Parkinson's Foundation [Internet]. [cited 2022 Mar 7]. Available from: <https://www.parkinson.org/pd-library/Medical-Cannabis>

47. Leehey MA, Liu Y, Hart F, Epstein C, Cook M, Sillau S, et al. Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: An Open Label, Dose-Escalation Study. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020;5(4):326–36.
48. Datta S, Ramamurthy PC, Anand U, Singh S, Singh A, Dhanjal DS, et al. Wonder or evil?: Multifaceted health hazards and health benefits of Cannabis sativa and its phytochemicals. *Saudi J Biol Sci.* 2021 Dec 1;28(12):7290–313.
49. Fernández-Ruiz J, Moreno-Martet M, Rodríguez-Cueto C, Palomo-Garo C, Gómez-Cañas M, Valdeolivas S, et al. Prospects for cannabinoid therapies in basal ganglia disorders. *Br J Pharmacol.* 2011 Aug 1;163(7):1365–78.
50. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci.* 2016 Feb 4;7(FEB2016).
51. García C, Palomo-Garo C, Gómez-Gálvez Y, Fernández-Ruiz J. Cannabinoid–dopamine interactions in the physiology and pathophysiology of the basal ganglia. *Br J Pharmacol.* 2016;173(13):2069.
52. Maroon J, Bost J. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surg Neurol Int.* 2018;9(1).
53. Turcotte C, Blanchet MR, Laviolette M, Flamand N. The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2016 7323. 2016 Jul 11;73(23):4449–70.
54. Schurman LD, Lu D, Kendall DA, Howlett AC, Lichtman AH, Box PO, et al. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology HHS Public Access Author manuscript. *Handb Exp Pharmacol.* 2020;258:323–53.
55. Arjmand S, Vaziri Z, Behzadi M, Abbassian H, Stephens GJ, Shabani M. Cannabinoids and Tremor Induced by Motor-related Disorders: Friend or Foe? *Neurotherapeutics.* 2015 Oct 1;12(4):778.
56. Shu-Jung Hu S, Mackie K. Distribution of the endocannabinoid system in the central nervous system. *Handb Exp Pharmacol.* 2015 Sep 29;231:59–93.
57. Howlett AC, Abood ME. CB1 & CB2 Receptor Pharmacology. *Adv Pharmacol.* 2017;80:169.
58. Brotchie JM. CB1 cannabinoid receptor signalling in Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2003 Feb 1;3(1):54–61.
59. Joshi N, Onaivi ES. Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1162:1–12.
60. Babayeva M, Assefa H, Basu P, Chumki S, Loewy Z. Marijuana Compounds: A Nonconventional Approach to Parkinson's Disease Therapy. *Parkinsons Dis.* 2016;2016.
61. Bega D, Simuni T, Okun MS, Chen X, Schmidt P. Medicinal Cannabis for Parkinson's Disease: Practices, Beliefs, and Attitudes Among Providers at National Parkinson Foundation Centers of Excellence. *Mov Disord Clin Pract.* 2017 Jan 1;4(1):90.

62. Fernández-Ruiz J, Hernández M, Ramos JA. Cannabinoid–Dopamine Interaction in the Pathophysiology and Treatment of CNS Disorders. *CNS Neurosci Ther.* 2010 Jun;16(3):e72.
63. Fernández-Ruiz J, Romero J, Ramos JA. Endocannabinoids and neurodegenerative disorders: Parkinson’s disease, huntington’s chorea, alzheimer’s disease, and others. *Endocannabinoids.* 2015 Sep 25;233–59.
64. Fernández-Ruiz J, Romero J, Velasco G, Tolón RM, Ramos JA, Guzmán M. Cannabinoid CB2 receptor: a new target for controlling neural cell survival? *Trends Pharmacol Sci.* 2007 Jan 1;28(1):39–45.
65. Razavinasab M, Shamsizadeh A, Shabani M, Nazeri M, Allahtavakoli M, Asadi-Shekaari M, et al. Pharmacological blockade of TRPV1 receptors modulates the effects of 6-OHDA on motor and cognitive functions in a rat model of Parkinson’s disease. *Fundam Clin Pharmacol.* 2013 Dec 1;27(6):632–40.
66. Freeman AM, Petrilli K, Lees R, Hindocha C, Mokrysz C, Curran HV, et al. How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Dec 1;107:696–712.
67. Amin MR, Ali DW. *Pharmacology of Medical Cannabis.* *Adv Exp Med Biol.* 2019;1162:151–65.
68. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Nov 1;84(11):2477–82.
69. Canábis Medicinal - OPCM [Internet]. [cited 2022 Mar 14]. Available from: <https://opcm.pt/canabis-medicinal/>
70. Filho R, Matos R, Santos L, Mendes M, Barbosa A. O potencial terapêutico do Canabidiol em doenças neurodegenerativas Therapeutic potential of Cannabidiol on neurodegenerative diseases. 2021;10:84–103.
71. De Luca MA, Fattore L. Therapeutic Use of Synthetic Cannabinoids: Still an Open Issue? *Clin Ther.* 2018 Sep 1;40(9):1457–66.
72. Carroll CB, Zeissler ML, Hanemann CO, Zajicek JP. Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) exerts a direct neuroprotective effect in a human cell culture model of Parkinson’s disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2012 Oct;38(6):535–47.
73. Valeri A, Mazzon E. Cannabinoids and Neurogenesis: The Promised Solution for Neurodegeneration? *Mol* 2021, Vol 26, Page 6313. 2021 Oct 19;26(20):6313.
74. Gowran A, Noonan J, Campbell VA. The Multiplicity of Action of Cannabinoids: Implications for Treating Neurodegeneration. *CNS Neurosci Ther.* 2011 Dec;17(6):637.
75. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic Cannabinoids: Epidemiology, Pharmacodynamics, and Clinical Implications. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Nov 1;0:12.

76. Krceviski-Skvarc N, Wells C, Häuser W. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2018;22(3):440–54.
77. Haspula D, Clark MA. Cannabinoid receptors: An update on cell signaling, pathophysiological roles and therapeutic opportunities in neurological, cardiovascular, and inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):1–65.
78. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Synthetic cannabinoids in Europe-a review. Luxembourg; 2021.
79. Strouse TB. Cannabinoids in Medical Practice. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):38–43.
80. Pesquisa medicamento - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2022 May 2]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-on-line/pesquisa-do-medicamento>
81. Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(6):1049–55.
82. Antony PMA, Diederich NJ, Kruger R, Balling R, Antony PMA. The hallmarks of Parkinson's disease.
83. Cacabelos R. Parkinson's disease: From pathogenesis to pharmacogenomics. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3).
84. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Dec 1;2(12):a009621.
85. CB Y, V R, J S. Neuroanatomy, Basal Ganglia. *StatPearls*. 2019 Feb 7;
86. Chang K-H, Chen C-M. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Antioxidants* 2020, Vol 9, Page 597. 2020 Jul 8;9(7):597.
87. Guo JD, Zhao X, Li Y, Li GR, Liu XL. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease (Review). *Int J Mol Med*. 2018;41(4):1817–25.
88. Puspita L, Chung SY, Shim J-W. Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease.
89. Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell*. 2019;18(6):1–23.
90. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2013 Jan 1;3(4):461–91.
91. Masato A, Plotegher N, Boassa D, Bubacco L. Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis. 2019;6:1–21.

92. Collier TJ, Kanaan NM, Kordower JH. Aging and Parkinson's disease: Different sides of the same coin? *Mov Disord.* 2017;32(7):983–90.
93. De Virgilio A, Greco A, Fabbrini G, Inghilleri M, Rizzo MI, Gallo A, et al. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmun Rev.* 2016;15(10):1005–11.
94. Gelders G, Baekelandt V, Van der Perren A. Linking Neuroinflammation and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *J Immunol Res.* 2018;2018:4784268.
95. Liu J, Liu W, Yang H. Balancing apoptosis and autophagy for Parkinson ' s disease therapy : targeting BCL-2. 2018;
96. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(8):795–808.
97. Lin KJ, Lin KL, Chen S Der, Liou CW, Chuang YC, Lin HY, et al. The overcrowded crossroads: Mitochondria, alpha-synuclein, and the endo-lysosomal system interaction in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):1–28.
98. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med.* 2019 Jul;132(7):802–7.
99. Greenland JC, Barker RA, Van Geest Centre J, Repair B, Adrian ED. The Differential Diagnosis of Parkinson's Disease. *Exon Publ.* 2018 Dec 21;43(2):109–28.
100. Keener AM, Bordelon YM. Parkinsonism. *Semin Neurol.* 2016;36:330–4.
101. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Oct 1;30(12):1591–601.
102. Mehanna R, Jankovic J. Movement disorders in cerebrovascular disease. *Lancet Neurol.* 2013;12(6):597–608.
103. Booth TC, Nathan M, Waldman AD, Quigley AM, Schapira AH, Buscombe J. The Role of Functional Dopamine-Transporter SPECT Imaging in Parkinsonian Syndromes, Part 1. *Am J Neuroradiol.* 2015 Feb 1;36(2):229–35.
104. Salamon A, Zádori D, Szpisjak L, Klivényi P, Vécsei L. Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes. *J Neural Transm.* 2020 May 1;127(5):821–9.
105. Devos D, Hirsch E, Wyse R. Seven Solutions for Neuroprotection in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2021 Feb 1;36(2):306–16.
106. Isaacson SH. Effective Treatment Strategies for Motor and Nonmotor Symptoms of Parkinson Disease. *J Clin Psychiatry.* 2020 Jan 7;81(1):26546.
107. Goldman JG, Guerra CM. Treatment of Nonmotor Symptoms Associated with Parkinson Disease. *Neurol Clin.* 2020 May 1;38(2):269–92.
108. Peball M, Werkmann M, Ellmerer P, Stolz R, Valent D, Knaus HG, et al. Nabilone for non-motor symptoms of Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled, double-blind, parallel-group, enriched enrolment randomized withdrawal study. *J Neural Transm.* 2019 Aug 1;126(8):1061.

109. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2014;28(11):1088–92.
110. Stampanoni Bassi M, Sancesario A, Morace R, Centonze D, Iezzi E. Cannabinoids in Parkinson's Disease. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2(1):21–9.
111. Bougea A, Koros C, Simitsi AM, Chrysovitsanou C, Leonardos A, Stefanis L. Medical cannabis as an alternative therapeutics for Parkinsons' disease: Systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* 2020 May 1;39:101154.
112. de Faria SM, de Moraes Fabrício D, Tumas V, Castro PC, Ponti MA, Hallak JEC, et al. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *J Psychopharmacol.* 2020 Feb 1;34(2):189–96.