Universidade Estadual de Maringá

Lucas Ferrari

**Canabidiol e Mal de Parkinson**: estudos sobre a eficácia do uso de *Cannabis sativa* em doenças neurológicas

Maringá,

2017

Universidade Estadual de Maringá

Lucas Gianini

**Canabidiol e Mal de Parkinson**: estudos sobre a eficácia do uso de *Cannabis sativa* em doenças neurológicas

Projeto de pesquisa apresentado como requisito parcial para aprovação na disciplina “História de epistemologia das Ciências”, do curso de Biologia da Universidade Estadual de Maringá

Maringá,

2017

**SUMÁRIO**

1**. INTRODUÇÃO**................................................................................................5

2. **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA** .....................................................................8

3. **METODOLOGIA**.............................................................................................11

4. **REFERÊNCIAS**...............................................................................................13

**RESUMO**

O uso da *Cannabis sativa* para uso recreativo é datado há mais de 2000 anos, porém, seu uso como droga medicinal ainda é bastante discutido e pesquisado na área da ciência. Para o tratamento do Mal de Parkinson, por exemplo, pesquisas em todo o mundo se iniciam tentando buscar uma forma de aliar esta planta, com a recuperação de pacientes em estágios graves da doença, onde, o uso da *C. sativa* vem a ser a última esperança. Embora tenha sido comprovado, por vários estudos, sua eficácia como relaxante muscular e cerebral, ainda há muito preconceito sobre o uso, onde muitas pessoas veem a planta como um mal caminho e porta para o vício tanto na *C. sativa* como em outros entorpecentes. Diante destes fatos, este projeto veio a fazer um levantamento bibliográfico de pesquisas já existentes sobre o assunto, a fim de esclarecer o porquê do uso da *Cannabis sativa* com base nos resultados apresentados por vários autores e cientistas da área.

**Palavras-chave:** Maconha; Parkinson; Drogas medicinais; Fitoterápicos;

**1. Introdução**

A história da maconha no Brasil tem seu início com a própria descoberta do país. A ***Cannabis sativa*** (CS) é uma planta exótica, ou seja, não é natural do Brasil. Foi trazida para cá pelos escravos negros em torno de 1549, dai a sua denominação de fumo-de-Angola. As sementes da planta eram colocadas em bonecas de pano, amarradas em suas extremidades na época da vinda dos mesmos para o nosso país. O seu uso disseminou-se rapidamente entre os negros escravos e nossos índios, que passaram a cultivá-la (CARLINI, 2006).

A CS é usada desde A.C. e seu uso terapêutico desde os tempos Mesopotâmicos. Como curiosidade cigarros feitos com Maconha eram vendidos em farmácias em partes da Europa e nos EUA, até a sua “recente” proibição nas décadas de 1950 e 1960.

Séculos mais tarde, com a popularização da planta entre intelectuais franceses e médicos ingleses do exército imperial na Índia, ela passou a ser considerada em nosso meio um excelente medicamento indicado para muitos males.

Neste projeto, será avaliado o poder terapêutico e os benefícios da ***Cannabis sativa*** como medicamento alternativo em prol de doenças que não tem cura e que são de degeneração neuronal, com ênfase no Mal de Parkinson.

Os receptores CB1 estão densamente distribuídos na *pars reticulata* da substância negra, cerebelo, hipocampo, estriado e córtex frontal. Estes receptores estão localizados principalmente na pré-sinapse e influenciam diferentes neurotransmissores tais como GABA, glutamato, noradrenalina, serotonina e dopamina, assim potencializando as suas ações. Esta ação pode influenciar a cognição, percepção, funcionamento motor, apetite, sono, neuroproteção, neurodesenvolvimento e liberação hormonal (CARLINI, 2004, p. 641-7).

Há estudos sobre a ação terapêutica da ***Cannabis sativa*** (CS, Cannabis) nas últimas décadas, focando especialmente em doenças neurológicas, sobretudo as chamadas convulsões. Porém, esta ação se estende para outros tipos de doenças como o Mal de Parkinson. Sendo utilizada para fins recreativos e medicinais e, ainda ser altamente consumida no mundo, nenhuma droga causa tanta controvérsia quanto a Cannabis. Seu consumo só fica atrás do cigarro e do álcool, sendo a droga ilícita mais consumida no mundo (Watson SJ; Benson JÁ; Joy JE, 2005).

O Mal de Parkinson (MP) é um distúrbio que é acometido em pessoas de meia-idade ou de idade mais avançada, sendo essas as mais sucintas a este mal. Tremores, rigidez dos membros e lentidão são alguns sintomas desta. É uma doença degenerativa que afeta milhares de pessoas pelo mundo todo, esse mal vem aumentando gradativamente. Em 2005 foram diagnosticados 4.1 milhões de pessoas com a doença.

No sistema nervoso central, mais precisamente no corpo estriado, existem liberações de certos neurotransmissores nos quais são chamados de inibitórios e estimulantes. O MP é causado pela drástica diminuição dos neurotransmissores inibitórios, a maconha, que pode ser utilizada como forma de tratamento sobre essa doença, causa um efeito antagônico fazendo com que volte a retomada do fluxo padrão do neurotransmissor inibitório.

A doença de Parkinson fisiopatologicamente deve ser considerada como uma afecção neurodegenerativa, progressiva, caracterizada pela presença de disfunções monoaminérgicas múltiplas, incluindo déficits dos sistemas dopaminérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos. (Teive HAG, 2005)

Tendo em conta este assunto de interesse muito grande, surgiu o seguinte problema de pesquisa „‟Relacionando artigos da área de saúde e também biológica publicados na última década, qual é o efeito terapêutico da maconha e a sua funcionalidade medicinal em pacientes que possuem o Mal de Parkinson?‟‟. O interesse nessa área que deu origem ao problema de pesquisa é muito grande pois o mesmo ainda é muito discutido no Brasil, mesmo a maconha sendo benéfica para uso medicinal, ela ainda é a droga ilícita mais consumida no país e no mundo. Ter isso como base, causa controvérsias sobre a utilização da droga na área médica e em forma de lazer.

O tema é relevante pois existem vários artigos sobre estes assuntos, porém ainda tem muito o que se descobrir, ainda existem coisas sobre os efeitos benéficos da maconha que são de extrema importância para o tratamento ou até mesmo a cura de doenças severas ao ser humano que são extremamente desconhecidos. Até agora a planta tem muitos pontos positivos, se os experimentos e pesquisas continuarem bem aprofundados pode-se achar mais pontos positivos e finalmente romper um pensamento retrógrado e estabelecer uma linha de pensamento visando sempre o bem das pessoas.

Esse projeto tem como objetivo geral analisar variados estudos científicos sobre o aceitamento do uso terapêutico da ***Cannabis sativa*** em pessoas que possuem doenças degenerativas como o Mal de Parkinson. Para poder sanar este objetivo, as partes específicas são: fazer o levantamento de dados sobre a pesquisa atual do uso de ***Cannabis sativa*** para diminuição ou tratamento dos sintomas do Parkinson, descrever as características do uso medicinal da *Cannabis* contra o Parkinson, avaliar a efetividade do uso do princípio ativo da maconha para o tratamento do Parkinson, selecionar artigos científicos revistas de saúde por meio das palavras-chave: terapias alternativas para o Mal de Parkinson, uso terapêutico de ***Cannabis sativa*** em pacientes de Mal de Parkinson e examinar as contribuições do uso da mesma.

**2. Fundamentação teórica**

O cérebro humano é constituído por milhares de neurônios, que podem ir se desligando e deixando de dar as sinapses necessárias para alguma atividade que irá fazer, isso pode ser ocasionado por alguma doença ou naturalmente. O tecido nervoso encontra-se distribuído pelo organismo, mas está interligado, resultando no sistema nervoso. Forma órgãos como o encéfalo e a medula espinal, que compõem o sistema nervoso central (SNC). O tecido nervoso localizado além do sistema nervoso central é denominado sistema nervoso periférico (SNP) e é constituído por aglomerados de neurônios, os gânglios nervosos, e feixes de prolongamentos dos neurônios, os nervos. Nossos movimentos são controlados por neurotransmissores chamados de acetilcolina e dopamina, estes estão em equilíbrio constante em nosso corpo, fazendo com que tenhamos movimentos voluntários e sem tremedeiras. Uma vez que acontece a desregulação de algum desses neurotransmissores começamos a ter poucos movimentos involuntários, isso se deve ao fato de que a dopamina controla a estimulação e os níveis do controle motor e tem que estar em alta, ao mesmo tempo que a dopamina precisa estar em alta, a acetilcolina responsável por controlar a atividade de área cerebrais que são relacionadas à atenção, aprendizagem e memória e também atuando na junção neuromuscular para o relaxamento dos músculo esquelético também precisa estar em alta, existem ocasiões variadas para desregulação dos neurotransmissores, podendo ser alguma deficiência no corpo do neurônio, chamado axônio, problema na substância negra, local onde ocorre a produção do neurotransmissor. A dopamina quando liberada ativa os 5 tipos de receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3, D4 e D5), a acetilcolina funciona de maneira parecida com a dopamina, ela ativa 5 vias de receptores coloenergéticos (m1, m2, m3, m4 e m5).

Os receptores m1, m3 e m5 são estimulantes, ao contrário dos receptores m2 e m4 que são inibitórios (Soto, M.E.F. e Torres, J.E.S. 2005).

Na combinação destes dois efeitos, o efeito estimulante de m1, m3 e m5 é mais forte que o efeito inibitório de m2 e m4. Assim, concluiu-se que a acetilcolina estimula a contração muscular. Como referido, a dopamina funciona de forma semelhante a acetilcolina, na maneira em que funciona através de 5 vias, mas em vez de serem vias coloenergéticas são dopaminérgicas (D1, D2, D3, D4 e D5). Os receptores D2, D3 e D4 são inibitórios, enquanto que os receptores D1 e D5 são estimulantes. Mais uma vez, juntando os efeitos, o efeito inibitório de D2, D3, e D4 será mais forte que o efeito D1 e D5, o que indica que a dopamina atua na inibição da contração muscular. Quando o efeito da dopamina é menor que o da acetilcolina, a Doença de Parkinson, tende a manifestar-se. Na doença de Parkinson, a falta de dopamina resulta num aumento global da atividade da acetilcolina, levando a um desequilíbrio entre estes neurotransmissores e ativando o processo de contração muscular. Tal acontece quando há uma redução de 25% da atividade dos neurónios dopaminérgicos.

A doença de Parkinson é definida como uma doença neurodegenerativa caracterizada por um distúrbio crónico e progressivo do sistema nervoso central e que tem início com a morte de células responsáveis pela produção de dopamina (neurónios dopaminérgicos), um mensageiro químico cerebral que tem a função de transmitir sinais que coordenam a funcionalidade dos músculos corporais e do movimento. Os sintomas da doença, nomeadamente, tremores, lentidão do movimento, rigidez muscular e dificuldade de manter o equilíbrio, aparecem quando aproximadamente 80% das células produtoras de dopamina se degeneram (Mendez, 2006) .

Esta patologia não tem cura, mas os seus sintomas podem ser atenuados e retardados pela administração de variados medicamentos ao paciente, ou pela realização de uma operação. No entanto, raramente se utiliza esta última opção devido aos riscos que esta implica.

O uso da Cannabis é muito eficaz, tendo em vista que a droga é um estimulante muito eficiente para liberação de dopamina nas fendas dopaminérgicas, fazendo assim o controle dos movimentos. O D9-THC atua no sistema canabinóide do cérebro, que parece ser modulado por “canabinóides endógenos”. Os endocanabinóides atuam por meio de dois receptores recentemente descobertos: CB1, com distribuição no sistema nervoso central e CB2 com distribuição periférica (Munro S, 1993).

Os receptores canabinóides, também conhecidos como CB1 e CB2 pertencem a família dos receptores da proteína G com a função primária de realizar a transdução de estímulos extracelulares em sinais intracelulares. A substância que se encaixa à esses receptores endógenos se chama anandamida, muito parecida com o princípio ativo da maconha, a ação da anandamida em nosso corpo irá envolver basicamente o sistema de recompensa cerebral, podendo mudar nosso apetite, padrões de sono, nível da dor, movimentações. Porém, há diversos agonistas e antagonistas seletivos para os receptores CB1 ou CB2. Os agonistas CB1 induzem os efeitos de analgesia, hipotermia, hiperfagia. Os agonistas CB2 podem ser interessantes por induzirem efeitos periféricos, como a analgesia, mas sem a diversidade de efeitos centrais decorrentes da ativação dos receptores CB1, como comprometimento motor e alterações de memória. Outra possibilidade de intervenção no sistema canabinóide endógeno é a utilização de compostos que inibem a captação ou o metabolismo. Os inibidores da captação ou metabolismo da anandamida, por exemplo, induzem alguns efeitos agudos semelhantes aos dos agonistas CB1. Porém, ainda não estão claras as diferenças entre esses compostos no que se refere aos efeitos agudos ou à indução de tolerância após tratamento crônico, por exemplo.

**3. Metodologia**

Este projeto é de cunho descritivo, onde será abordado as relações entre duas variáveis que serão os fitoterápicos, mais especificadamente a ***Cannabis sativa*** e doenças que causam a destruição dos neurônios, como o Mal de Parkinson.

As pesquisas descritivas têm como objetivo primordial a descrição das características de determinada população ou fenômeno ou, então, o estabelecimento de relações entre variáveis (GIL, 2002, p. 42).

Para fazer o levantamento dos dados, as fontes necessárias para realização do projeto serão as já existentes, no caso, a literatura sobre o assunto proposto, sendo assim, o projeto se torna válido pelo fato de se encaixar em uma pesquisa bibliográfica.

 O método para a seleção de artigos será realizado por uma leitura exploratória de pesquisas, verificação e estudo do assunto dos projetos de maneira correta e a busca pelas palavras-chave que irão satisfazer o projeto. Diante da leitura exploratória, veremos quais artigos serão essenciais para o nosso projeto, que pode ser considerado como uma leitura seletiva que de acordo com Gil (2002), depois de realizar a leitura exploratória precisará fazer a seleção, ou seja, separar os dados que são realmente necessários à pesquisa. Para isso temos que ter em mente os objetivos do projeto para que se evite a leitura dos textos que não são profícuos para a solução do problema.

 Realizando a leitura exploratória, observamos que este tema é de muito interesse em variadas áreas da saúde ou pesquisas, pois ainda não se sabe todos os efeitos do canabidiol, apenas sabe-se que ele foi descoberto há muito tempo, mas tem muito que ser estudado sobre como e o que faz nos seres humanos, podendo assim, até descobrir uma cura para determinada doença. Após a realização da leitura exploratória, teremos os artigos que serão usados no projeto, então a partir disso iremos para a próxima etapa que se caracteriza como uma leitura analítica dos trabalhos que vão ser fundamentais ao nosso trabalho.

A leitura analítica é feita com base nos textos selecionados. Embora possa ocorrer a necessidade de adição de novos textos e a supressão de outros tantos, a postura do pesquisador, nesta fase, deverá ser a de analisá-los como se fossem definitivos (GIL, 2002, p. 78).

Conforme dito anteriormente, existem variados artigos mostrando os benefícios da ***Cannabis sativa*** como planta fitoterápica e também muitos artigos falando das doenças neurodegenerativas. Foram criados também uma série de trabalhos que fazem a relação entre os fitoterápicos e as doenças, obtendo em quase todos os materiais de estudo que o cânhamo pode ser um meio alternativo para o tratamento de doenças graves como a esclerose múltipla e o Mal de Parkinson, tendo em vista que não existe comprovação fática na comunidade médica e científica de que a ***Cannabis sativa*** cause ou não a dependência química, ambos os estudos que envolvam a planta como meio medicinal foram testados e comprovados por meio experimental.

De acordo com Gil (2008, p.194) as análises qualitativas são definidas por estudos de campo, estudo de casos subjetivos, pesquisa-ação ou pesquisa participante, sendo assim, os procedimentos que se encaixam acima serão principalmente qualitativos. As análises que serão feitas da mesma maneira em três dos principais artigos encontrados irão ser estudadas e comparadas afundo com outros títulos de nomes importantes na literatura brasileira sobre o assunto tratado. Após isso, iremos procurar as referências de cada artigo analisado onde será estudado um pouco mais sobre o tema tratado, chegando assim, à resolução do problema proposto.

**4. Resultados e discussões**

Um estudo realizado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP) mostra que o canabidiol é uma maneira muito eficaz e alternativa para oaliviamento do Mal de Parkinson. O estudo precisou de 21 pacientes, onde foram divididos em 3 grupos, sendo que um grupo era tratado com placebos de óleo de milho, o outro grupo foi tratado com 75mg/dia de canabidiol dissolvido em óleo de milho e o terceiro grupo foi tratado com 300 mg/dia de canabidiol, também dissolvido em óleo de milho.

Na pesquisa toda, nenhum dos pacientes apresentou efeitos colaterais, avançando ainda mais o desenvolvimento de tratamento para a doença. Depois de seis semanas, os pacientes tratados com o canabidiol de 75 mg/dia e também 300 mg/dia apresentaram uma melhora significativa tanto nos sintomas motores como nos não motores, os que receberam doses maiores da droga ficaram com uma melhora maior.

Em uma análise mais aprofundada sobre a contribuição da maconha em pessoas que tem o Mal de Parkinson, pode-se notar que como a doença é degenerativa a pessoa terá seus neurônios desregulados, uma vez que, a doença agirá no corpo estriado que fica localizado no sistema nervoso central alterando o controle de neurotransmissores.

Os neurotransmissores afetados são basicamente dois: dopamina, que tem um papel essencial para o corpo humano, dentre eles a sensação de prazer e os movimentos voluntários dos membros, é produzida em uma porção cerebral chamada de substância negra, e a acetilcolina, que faz a passagem do impulso nervoso para os músculos. Esse mal fará com que haja uma diminuição na produção de dopamina, podendo ser ocasionada por uma falha no sistema sináptico, morte das células produtoras do neurotransmissor citado ou destruição de axônios e dendritos, inibindo a passagem de dopamina nos neurônios terá uma maior concentração de acetilcolina nos mesmos, fazendo com que tenha os espasmos fortes e movimentos involuntários.

Utilizam-se variados remédios para o controle da doença, tais como remédios que vão estimular a produção de dopamina quanto remédios que vão inibir por um tempo a síntese de acetilcolina.

A indicação da maconha é outro meio para ter os espasmos involuntários reduzidos, podendo ser mais eficaz e com um custo menor do que outros remédios, pois é evidenciado que a droga causa um aumento do neurotransmissor que foi inibido com a doença, a dopamina (CRIPPA, José Alexandre et al. Efeitos cerebrais da maconha – resultados dos estudos de neuroimagem. Revista Brasileira de Psiquiatria , 2005, vol.27, p.70-78).

Pesquisas atuais mostram que a droga está tendo uma atenção maior que no passado, tanto socialmente quanto em cunho científico/médico. A Anvisa no dia 14/01/2015 (quarta-feira) com votações unanimes aprovou o medicamento contido dentro da Cannabis sativa (canabidiol) como medicamento de uso controlado, antes disso era só com prescrições médicas.

Os diretores da Anvisa ainda ressaltaram na reunião que nunca houve relatos de dependência relacionada ao uso do canabidiol. O caminho das pesquisas sobre este assunto mostra-se pertinente até os dias atuais, a maconha em sua estrutura possui aproximadamente 400 compostos químicos, com a contagem de 60 canabinóides, que são os seus princípios ativos (MONTEIRO, 2014).

Entre os 60 compostos ativos, dois deles se destacam pelos efeitos medicinais, que são: o tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CDB). Os estudos mostram que o tetrahidrocanabinol, quando ligado aos receptores canabinóides dos pacientes proporcionam-lhes uma ação analgésica, aumento no apetite, relaxamento muscular e a redução da insônia (MONTEIRO, 2014).

Segundo o Seminário da Câmara dos Deputados Comissão de Seguridade Social e Família sobre o uso medicinal do canabidiol, em consulta a base de dados da PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health), identificou-se em torno de 500 artigos científicos que fazem referência a efeitos terapêuticos do canabidiol como: anticonvulsivante, 13lzheimer, esquizofrenia, doença de Parkinson, esclerose múltipla, transtorno do pânico, HIV, câncer, glaucoma, asma, epilepsia, entre outros (BUCARESKY, 2014).

Embora a planta não tenha a propriedade de curar essas doenças, seus componentes têm se mostrado efetivos para tornar melhor a qualidade de vida dos pacientes. O uso terapêutico da ***Cannabis sp*** tem causado grandes debates entre a comunidade médica, científica e também a jurídica pelo fato de que, em que pese os inúmeros estudos, não existe uma comprovação fática de que esse uso cause ou não dependência química.

**REFERÊNCIAS**

Barreto LAAS. A maconha (Cannabis sativa) e seu valor terapêutico. Centro

Universitário de Brasília. Brasília-DF; 2002.

Carlini EA, Galduróz JCF, Noto AR, Nappo SA. I levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil – 2001. São Paulo: CEBRID, 2002.

COOKSON, C. Células-tronco: Mãe de todas as células. Scientific American Brasil. v.39 (agosto), p.63-69, 2005.

Fonseca, B. M.(2013) O Sistema Endocanabinóide – uma perspetiva terapêutica. Acta farmacêutica Portuguesa. 2(2), pp. 37-44.

Hauache O. M.(2001). Receptores Acoplados à Proteína G: Implicações para a Fisiologia e Doenças. Endócrinas Arq Bras Endocrinol Metab, 45(3), p. 228-239.

Honorio KM, Arroio A, Silva ABF. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. Quím. Nova, São Paulo. Abr. 2006 [acesso em: 20 nov. 2013]; 29(2): 318-325. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0100-40422006000200024&lng=en&nrm=iso.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F.F.A.C., Depressores do Sistema Nervoso Central. In: Dicionário Terapêutico Guanabara 9.Ed.(2002/2003), Janeiro, Editora Guanabara.

Maciel Jr JA. Demências Primárias e Doença de Alzheimer. Revista Brasileira de Medicina 2006; 63: 65 – 97.

Maciel Jr JA. Demências primárias e doença de Alzheimer Revista Brasileira de Medicina 2006; 63: 65 – 95. 19. Enre M.Dementias associated with Parkinson‟s disease. Lancet neurol 2003; 2 (4): 229 – 237.

Núcleo de Estudos Interdisciplinares sobre Psicoativos (NEIP). Disponível em http://neip.info/. Acesso em: 05/08/2017.

Passos CS, Arbo MD, Rates SMK, Poser GLV. Terpenoides com atividade sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). Rev. bras. farmacogn. Mar 2009 [acesso em 20/07/2017]. Nov, 2013. P.140-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0102- 695X2009000100024&lng=en.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE P.K. Distúrbios neurodegenerativos. In: Farmacologia. 5.Ed., Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, p.567-571, 2004.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang&Dale Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.

ROCHA, F.C.M. (2006). Revisão sistemática da literatura sobre o uso de terapêutico da cannabis no tratamento dos efeitos colaterais da náusea e vômito em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia.

Santos M, Santos C, Carvalho M. Cannabis sativa e Salviadivinorum – Uso irresponsável de plantas medicinais com atividades psicoativas. Revista de Trabalhos Acadêmicos América do Norte. Jun. 2011

Schulz V, Hansel R, Tyler VE. Fitoterapia Racional. Um guia de fitoterapia para as ciências da saúde. Barueri, SP: Manole; 2002.

SOARES, C. Células-tronco: Manutenção Interna. Scientific American Brasil. v.39. Agosto, p.70-73, 2005.

ZATZ, M. Clonagem e células-tronco. Estudos Avançados. v.18(51), p.247-256, 2004.