

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

REVISÃO SOBRE A UTILIZAÇÃO DE CANNABIS SATIVA L. NA DOENÇA DE PARKINSON

Trabalho submetido por
Francisco Barão Cordeiro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

REVISÃO SOBRE A UTILIZAÇÃO DE CANNABIS SATIVA L. NA DOENÇA DE PARKINSON

Trabalho submetido por
Francisco Barão Cordeiro
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor Alexandre Quintas

Novembro de 2023

Dedicatória

“Nothing in life is to be feared, it is only to be understood. Now is the time to understand more, so that we may fear less”

- Marie Curie

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer á minha mãe, Cristina Alexandra que sempre esteve ao meu lado nas melhores e piores situações, pela incondicional paciência, lições e toda a coragem nos momentos de maior adversidade. Obrigado por todo o carinho e por nunca me deixar ir abaixo.

Ao meu tio José Ernesto, que me apoiou, e incentivou a nunca deixar de desistir. Obrigado pelas palavras de confiança e motivação.

À minha avó, Custódia por me dar sempre toda a força e felicidade para progredir e ter sempre olhado por mim.

Ao meu Avô, José por todas as palavras de sabedoria ao longo dos anos e por todo o orgulho demonstrado.

Ao meu orientador, Alexandre Quintas pelo tempo despendido, todos os conhecimentos e conselhos transmitidos, apoio e amizade na redação desta revisão narrativa e em todo o meu percurso académico.

Ao Miguel, Margarida e Duarte por me terem acompanhado mesmo quando a jornada mais parecia interminável e inalcançável. A vossa força tremenda e espírito de companheirismo motivaram-me a nunca pensar em desistir.

À Leonor por estar sempre lá para mim nos bons e maus momentos, por conseguir dar sempre uma palavra de força e fazer com que consiga alcançar os meus objetivos.

A todos os meus amigos e soldados, que ao me acompanharem, tornaram-se numa segunda família durante a faculdade.

Um eterno agradecimento a todos.

Resumo

A doença de Parkinson (DP) é uma patologia neurodegenerativa crônica que afeta profundamente a vida das pessoas a quem é diagnosticada. Esta doença é um desafio significativo tanto para os pacientes como para os profissionais de saúde envolvidos no tratamento dos seus sintomas motores e não-motores, como a bradicinesia, tremores, rigidez e depressão. Apesar dos tratamentos disponíveis que procuram o controlo e alívio sintomático, estes apresentam-se frequentemente limitados na sua eficácia a longo prazo ou contêm um conjunto próprio de efeitos adversos. Assim, há um interesse crescente na utilização da *Cannabis Sativa L.*, devido às evidências sobre potenciais benefícios no tratamento da DP. Os constituintes mais utilizados desta planta são o canabidiol (CBD), principal fitocanabinóide não psicoativo e o delta-9-tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC), principal fitocanabinóide psicoativo. O seu local de ação primário encontra-se no sistema endocanabinóide (ECS) e gânglios basais (GB), onde são reguladas algumas funções do corpo, como o humor, coordenação motora, comportamentos alimentares e dor. Vários estudos têm sido aplicados no consumo de canábis em doentes com DP, demonstrando melhoria na coordenação motora e alívio de sintomas não motores relatados pelos pacientes que foram submetidos aos estudos. Além disso, efeitos neuroprotetores, redução na toxicidade ao glutamato e stress oxidativo foram apresentados em muitos outros estudos com o intuito de verificar as vantagens que envolve a canábis e os seus compostos. Pouco se sabe acerca do verdadeiro efeito benefício, tanto a longo como a curto prazo, que esta planta pode trazer não só para a DP, mas a nível geral da saúde, devido aos regulamentos existentes sobre esta planta em todo o mundo. Desta forma, é necessária uma reformulação nas legislações para melhor facilitar a pesquisa e fomentação de mais estudos para que a evidência científica relativamente à canábis se torne mais robusta.

Palavras-chave: Δ^9 -THC, canabinoides, CBD, Doença de Parkinson

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disease that profoundly affects the lives of those diagnosed with it. It poses a significant challenge for both patients and healthcare professionals in treating its characteristic motor and non-motor symptoms, such as bradykinesia, tremors, rigidity, and depression. Despite the available treatments aimed at controlling and providing symptomatic relief, they are often limited in their long-term effectiveness or come with their own set of adverse effects. Therefore, there is a growing interest in the use of *Cannabis Sativa L.*, due to the demonstrated potential benefits in treating PD. The most commonly used constituents of this plant are cannabidiol (CBD), the main non-psychoactive phytocannabinoid, and delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), the primary psychoactive phytocannabinoid. Their primary site of action is in the endocannabinoid system (ECS) and basal ganglia (GB), where they regulate various bodily functions, such as mood, motor coordination, eating behavior, and pain. Several studies have been conducted on the use of cannabis in PD patients, showing improvements in motor coordination and relief of non-motor symptoms reported by the participants in the studies. Furthermore, neuroprotective effects, reduction in glutamate toxicity, and oxidative stress have been demonstrated in many other studies, with the intention of assessing the advantages associated with cannabis and its compounds. Little is known about the true long-term and short-term beneficial effects that this plant can bring not only for PD but for overall health, due to the existing regulations on this plant worldwide. Therefore, a reformulation of the laws is necessary to facilitate further research and promote more studies to make the scientific evidence regarding cannabis more robust.

Keywords: Δ^9 -THC, cannabinoids, CBD, Parkinson's disease

Índice

Resumo	1
Abstract	3
Índice	5
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas e Siglas	11
1. Enquadramento Teórico	15
1.1. A Doença de Parkinson	15
1.2. <i>Cannabis Sativa</i>	16
1.2.1. História da <i>Cannabis Sativa</i> na América	16
1.2.2. História da <i>Cannabis Sativa</i> na Europa	18
1.2.3. História da <i>Cannabis Sativa</i> em Portugal	19
2. Doença de Parkinson – Estado da Arte	21
2.1. Epidemiologia da doença de Parkinson	21
2.1.1. Prevalência	21
2.1.2. Incidência	21
2.2. Etiologia e Fatores de Risco	23
2.2.1. Etiologia	23
2.2.2. Fatores de Risco	29
2.3. Manifestações Clínicas	30
2.3.1. Sintomas motores e não motores	30
2.3.2. Progressão da doença ao longo do tempo	32
2.4. Diagnóstico e Avaliação	33
2.5. Tratamento e Terapias	35
2.5.1. Tratamento de Sintomas motores	36
2.5.2. Sintomas não-motores:	38
3. Cannabis e sistema endocanabinóide	39
3.1. Cannabis	39
3.2. Canabinóides	39
3.2.1. Canabinóides endógenos	39
3.2.2. Fitocanabinóides	40
3.2.3. Canabinóides Sintéticos	42
3.3. Sistema Endocanabinóide	43
4. Patologias	47
4.1. Mecanismos Patológicos da DP	47
4.2. A Etiopatogenia da DP	49

4.3. Defeitos mitocondriais.....	49
4.4. Stress oxidativo	50
4.5. Endocanabinóides nos gânglios basais	51
4.6. Sistema Endocanabinóide na DP	52
4.7. Estudos em modelos animais.....	53
5. Efeitos Benéficos dos Fitocanabinóides no organismo	55
5.1. Stress oxidativo	55
5.2. Toxicidade do glutamato:	56
5.3. Sintomas motores:	56
5.4. Neuroprotecção:.....	57
5.5. Sintomas não motores.....	58
6. Casos clínicos	59
6.1. Estudos clínicos sobre o efeito dos canabinóides nos sintomas motores da DP .	59
6.2. Estudos clínicos sobre o efeito dos canabinóides nos sintomas não-motores da DP	60
6.3. Estudo clínico sobre a literacia e experiências relacionada ao uso de cannabis..	61
7. Conclusões e perspectivas futuras	63
8. Referências Bibliográficas	65

Índice de Figuras

Figura 1 – Prevalência da Doença de Parkinson, em percentagem, desde 1990 até 2019, para Portugal e a nível mundial	21
Figura 2 – Incidência da doença de Parkinson, em número, desde 1990 até 2019, em Portugal, ambos sexos, todas as idades	22
Figura 3 – Incidência da doença de Parkinson, em número, desde 1990 até 2019, a nível mundial, ambos sexos, todas as idades.....	22
Figura 4 – Critérios de Diagnostico da doença de Parkinson adaptado de (Cabreira & Massano, 2019; C. E. Clarke et al., 2016; <i>Parkinson's Disease in Adults NICE Guideline</i> , 2017; Postuma et al., 2015b)	35
Figura 5 - Visão geral da localização dos componentes do sistema endocanabinóide na sinapse.	45
Figura 6 – Circuitos dos gânglios basais.	48

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Subtipos monogénicos da doença de Parkinson (adaptado de Tolosa et al., 2021).....	26
Tabela 2 – Sintomas motores e não motores na doença de Parkinson.	31
Tabela 3 – estágios de progressão da doença de Parkinson (<i>Parkinson’s Foundation</i> , n.d.)	32
Tabela 4 – Critérios de exclusão, red flags, e critérios de suporte adaptado de (Cabreira & Massano, 2019; C. E. Clarke et al., 2016; <i>Parkinson’s Disease in Adults NICE Guideline</i> , 2017; Postuma et al., 2015b)	33
Tabela 5 – Medicamentos canabinóides sintéticos (<i>European Medicines Agency</i> , n.d.; <i>Food and Drug Administration</i> , n.d.; <i>Health Canada</i> , n.d.)	43

Lista de Abreviaturas e Siglas

2-AG – 2-araquidonoilglicerol

5-HT1A – Serotonina 1A

6-OHDA – 6-hidroxi-dopamina

7-CBD-COOH – 7-carboxi-canabidiol

7-OH-CBD – 7-hidroxi-canabidiol

ABHD6 – α/β -Hydrolase Domain-Containing 6

ADH – Álcool desidrogenase

AEA – *N*-araquidonoiletanolamina

AIM – Autorização de introdução no mercado

ALDH – Aldeído desidrogenase

CB1 – Recetor endocanabinóide 1

CB2 – Recetor endocanabinóide 2

CBD – Canabidiol

COMT – Catecol *O*-Metiltransferase

DAG – Diacilglicerol

DAGL – DAG lípases

DALYs – Anos de vida ajustados por incapacidade

DJ-1 – Protein deglycase DJ-1/Parkinson disease protein 7

DOPAC – 3,4-di-hidroxi-fenilacético

DOPAL – 3,4-di-hidroxi-fenil-acetaldeído

DOPET – 3,4-di-hidroxi-feniletanol

DP – Doença de Parkinson

ECS – Sistema Endocanabinóide

EMA – *European Medicines Agency*

FAAH – Amida-hidrolase de ácidos gordos

FDA – *Food and Drug Administration*

GB – Gânglios basais

GBA – Glucocerebrosidase

GPR55 – Recetor 55 acoplado a proteína G

GPe – Globus pallidus externo

GPi – Globus pallidus interno

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

- IMAO-B** – Inibidores da monoamina oxidase B
- ISRS** – Inibidores seletivos da recaptção da serotonina
- ISRSN** – Inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina
- LRRK2** – Leucine-rich repeat kinase 2
- MAGL** – Monoacilglicerol lípase
- MAO** – Monoamina-oxidase
- MPP+** – *1-methyl-4-phenylpyridinium*
- MPTP** – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
- NAAA** – Amidase ácida hidrolase de *N*-acil etanolamina
- NADA** – dopamina *N*-araquidonoil
- NAPE** – *N*-araquidonoil fosfatidiletanolamina
- NAPE-PLD** – NAPE-fosfolipase *D*
- NMDA** – *N*-metil *D*-Aspartato
- NST** – Núcleo subtalâmico
- ONU** – Organização das Nações Unidas
- PDQ-39** - *Parkinson's Disease Questionnaire*
- PINK-1** – *PTEN Induced Kinase 1*
- PPAR γ** – Recetor ativado por proliferadores de peroxissoma gama
- ROS** – Espécies reativas de oxigénio
- SIDA** – Síndrome da imunodeficiência adquirida
- SNC** – Sistema nervoso central
- SNCA** – Gene Alfa-sinucleína
- SNpc** – Substância nigra pars compacta
- SNpr** – Substância nigra pars reticulata
- SPECT** – *Single-photon emission computerized tomography*
- T1/2** – Tempo de semi-vida plasmática
- TPR** – Recetores de potencial transitório vanilóide
- TRPV1** – Recetores de potencial transitório vanilóide 1
- TRPV2** – Recetores de potencial transitório vanilóide 2
- TRPV3** – Recetores de potencial transitório vanilóide 3
- UPDRS** – Escala de Avaliação da Doença de Parkinson Unificada
- UPS** – Sistema proteossómico ubiquitina-proteossoma
- VPS35** – Vacuolar protein sorting 35
- cAMP** – Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

Δ^9 -THC – Delta-9-tetra-hidrocanabinol

α -Syn – Alfa-sinucleína

1. Enquadramento Teórico

1.1. A Doença de Parkinson

A primeira descrição médica da DP foi feita por James Parkinson em 1817 (Parkinson, 2002). Mais tarde, em meados do século XIX, Jean-Martin Charcot, neurologista e professor, refinou e expandiu a descrição inicial da DP e desempenhou um papel significativo na disseminação de informações sobre a doença a nível internacional. Posteriormente, Jean-Martin Charcot distinguiu a DP de outras condições caracterizadas por tremores (Goetz, 2011).

A DP é uma doença neurológica complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo (Church, 2021). É caracterizada pela degeneração de neurónios dopaminérgicos na região do cérebro chamada substância nigra. Isso leva a uma diminuição nos níveis de dopamina, que é responsável pelos sintomas motores associados à doença (Bolam et al., 2009).

A substância nigra é uma área pequena e escura localizada no mesencéfalo, que desempenha um papel fundamental na regulação do movimento e da coordenação motora. Quando os neurónios dopaminérgicos nesta região começam a degenerar, a comunicação entre a substância nigra e outras partes do cérebro fica comprometida, resultando nos sintomas motores característicos da DP (Trist et al., 2019).

Os neurónios dopaminérgicos são responsáveis por produzir e libertar dopamina, um neurotransmissor que desempenha um papel vital no controlo do movimento e da coordenação. Na DP, esses neurónios gradualmente degeneram e morrem. A perda de dopamina leva a um desequilíbrio na sinalização química do cérebro, afetando o funcionamento normal de um grupo de estruturas envolvidas no controlo motor chamadas GB (Bonuccelli & Pavese, 2006).

À medida que a doença progride, a perda de dopamina torna-se mais pronunciada, prejudicando ainda mais a capacidade do cérebro de regular o movimento. Isso resulta nos sintomas motores característicos, como tremores, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural (Bolam et al., 2009).

Embora atualmente não haja cura para a DP, existem várias opções de tratamento disponíveis para atenuar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. Isso inclui medicamentos, fisioterapia, terapia ocupacional e, em alguns casos, intervenções cirúrgicas (Church, 2021).

Através da investigação fundamental contínua e dos avanços na ciência médica, há esperança de um futuro em que a DP possa ser eficazmente controlada ou até mesmo prevenida (Öksüz et al., 2022).

1.2. *Cannabis Sativa*

A *Cannabis Sativa*, uma planta nativa da Ásia Central, tem sido usada há vários milénios pelas suas propriedades medicinais e recreativas. Nos últimos anos, houve um aumento de interesse científico por esta planta tão versátil (Hussain et al., 2021).

Na Europa e no norte da Ásia, a *Cannabis Sativa* era cultivada quase exclusivamente pelas suas fibras, enquanto no Sudoeste Asiático, era utilizada como substância para fins recreativos, culturais e espirituais (Small, 2016).

A *Cannabis Sativa* pode ser cultivada em campos ao ar livre, estufas ou ambientes interiores. A *Cannabis sativa* selvagem é uma planta nitrófila e cresce vigorosamente em locais húmidos, mas bem drenados, bem adubados, abertos e com bastante sol, situados perto da água (Duvall, 2019). O seu método de reprodução é por sementes, e o seu ciclo de vida demora 4 a 6 meses até se completar (R. C. Clarke & Watson, 2007; Small et al., 2003).

1.2.1. História da *Cannabis Sativa* na América

A introdução desta planta no continente americano começou a partir de 1619, quando o monarca britânico James I pediu que cultivassem plantas de cânhamo numa colónia em Jamestown de forma a ajudar a Inglaterra. O seu cultivo continuou a expandir-se pelas américas, chegando a canábis a apresentar um papel economicamente importante para a independência e estabelecimento dos Estados Unidos da América (Deitch, 2003).

Os supostos benefícios da planta da canábis fez com que os Estados Unidos tivessem preparações terapêuticas de canábis disponíveis nas farmácias na década de 1850, passando a ser incluída na Farmacopeia dos EUA e reconhecida como um fármaco oficial (Bridgeman & Abazia, 2017). Até a implementação de regulamentação sobre canábis, os EUA usavam o cânhamo na produção de corda e tecidos (Holland, 2010). Contudo a venda e a utilização da canábis começou a ser regulamentada devido às críticas quanto à disponibilidade de narcóticos e sua venda em farmácias sem necessidade de prescrição médica. Assim, em 1906, saiu a *Pure Food and Drug Act* que regulava a

prática da farmácia e a venda de venenos, pois muitos deles não apresentavam precisão na rotulagem. Deste modo, os rótulos teriam de apresentar concretamente as substâncias consideradas viciantes e/ou perigosas, se estas estivessem presentes, nas quais a canábida fazia parte. Também foram introduzidos inspetores de alimentos e medicamentos que se certificavam que estas medidas eram cumpridas (*Pure Food and Drug Act*, 1906). Esta lei posteriormente abriu caminho para a criação da *Food and Drug Administration* (FDA). A lei foi atualizada em 1938 para a Lei Federal de Alimentos Puros, Medicamentos e Cosméticos de 1938, que permanece em vigor até os dias de hoje (Wax, 1995).

No ano seguinte, em 1907, foi aprovada a lei dos venenos, tendo sido feitas alterações até 1913, onde o estado da Califórnia foi o primeiro a proibir a canábida, tornando ilegal o seu uso ou venda sem prescrição. O seu consumo era tratado como um delito leve a posse de extratos, tinturas e outras preparações que apresentassem canábida na sua composição. Em 1913, a alteração à lei foi feita para tornar a posse de "extratos, tinturas ou outras preparações narcóticas de cânhamo ou erva-loca, suas preparações e compostos" um delito leve. Nos anos seguintes, muitos outros estados seguiram o exemplo da Califórnia e também estabeleceram leis sobre a canábida. (Gieringer, 1999).

Em 1925, deu-se a segunda Convenção Internacional do Ópio, onde a canábida passou a ser controlada internacionalmente. A regulamentação caía só na parte da resina farmacologicamente ativa, e não permitia a exportação dessa resina para países que já proibiam o seu uso, com penalizações para a posse não autorizada (Conference Geneva, 1925).

Um grande marco na história da regulação da canábida foi a convenção sobre tráfico de substâncias psicotrópicas, realizada em Geneve, no ano de 1936, onde os EUA tentaram criminalizar todas as atividades relacionadas com a produção, fabricação, cultivo e distribuição do ópio, cocaína e canábida para fins não médicos e científicos (Stabke, 1937). Muitos países opuseram-se, o que fez com que, no ano a seguir, surgisse a *Marihuana Tax Act* em 1937 que, em todo o EUA, através de impostos, posse ou transferência de canábida seria ilegal, com a exclusão em usos médicos e industriais (Musto & Haven, 1971).

Após alguns anos, surgiu, em 1973, no Oregon, uma tendência de liberalização das leis relacionadas com a canábida através da descriminalização devido à redescoberta do seu potencial benefício em diversas condições (Deitch, 2003). Contudo, somente em 1996, é que a Califórnia legalizou o uso, posse e cultivo de canábida para pacientes com recomendação médica no tratamento de cancro, Síndrome da imunodeficiência adquirida

(SIDA), glaucoma, anorexia, espasticidade, enxaqueca, dor crónica, artrite ou alguma doença que a canábis possa fornecer alívio (Attorney General, 1996). Presentemente, a maioria dos estados norte americanos seguiram o mesmo exemplo.

Washington e Colorado foram os primeiros estados a legalizar o uso recreativo da canábis em 2012 (*AN ACT Relating to Marijuana; Amending RCW*, 2011; Frank McNulty et al., 2012), onde a regulamentação era semelhante à do álcool. A partir daí muitos mais estados começaram a legalizar a canábis até aos dias de hoje.

1.2.2. História da *Cannabis Sativa* na Europa

A China apresenta alguns dos primeiros registos relativamente ao uso medicinal da canábis com fins anestésicos. Também se descobriu que no Egipto era utilizada contra a inflamação e depressão. Na Índia, acreditava-se que a canábis era um ingrediente divino que servia tanto para a inspiração, redução da dor, náuseas e ansiedade, como também para melhoria do apetite e do sono. Ao longo dos anos, estes povos foram entrando em contacto com os europeus e foi em 1839 que William O'Shaughnessy, introduziu o uso da canábis na medicina oriental. Ao longo dos anos, o continente europeu usava livremente a canábis, mas com o passar do tempo, vários países foram estabelecendo regulamentação sobre a canábis devido à falta de conhecimento científico. (Crocq, 2020). A primeira grande legislação relacionada com canábis foi a convenção Internacional do Ópio em 1925 (Conference Geneva, 1925). Futuramente houve três convenções das Organização das Nações Unidas (ONU), que delinearam um quadro para o controlo da produção, comércio e posse de mais de 240 substâncias psicoativas nas quais a canábis estava incluída.

A primeira dessas três foi a Convenção de 1961, onde a canábis foi colocada em duas das quatro escalas criadas para classificar as drogas narcóticas, Escala I, com a definição de apresentar altos riscos de abuso e dependência, e Escala IV onde, para além da definição dada na escala I, também apresentava valores terapêuticos limitados e características prejudiciais. Assim o seu uso para fins medicinais tornou-se bastante controverso e limitado, pois juntamente com a classificação, foram propostas medidas que não só limitavam o uso, posse, comércio e produção para fins médicos e científicos, como também intensificavam o combate à droga (UN General Assembly, 1961).

O acréscimo da convenção de 1971 relativamente à canábis passou somente pela consideração do valor terapêutico, potencial de abuso e pela inclusão de drogas sintéticas de abuso como os canabinóides sintéticos (UN General Assembly, 1971).

Mais tarde, os países membros foram obrigados a erradicar as plantas de canábis nos seus territórios e a acabar com o cultivo ilícito, pela convenção de 1988 contra o tráfico ilícito de estupefacientes e substâncias psicoativas, onde foram determinadas medidas contra o tráfico de drogas e lavagem de dinheiro internacionalmente (UN General Assembly, 1988).

Contudo, atualmente, atendendo aos princípios delineados nestas assembleias gerais da ONU, cada país é livre para fazer os seus próprios regulamentos, uma vez que as convenções não especificam a consideração de delito punível ao uso de drogas e não proíbe o uso de canábis ou produtos a base de canábis na medicina para certas indicações específicas. Assim, cada país membro é responsável pela sua forma de regulamentação, legislação criminalização e acesso dos pacientes a produtos medicinais com canábis, havendo bastantes diferenças de país para país (Addiction & Hughes, 2018).

1.2.3. História da *Cannabis Sativa* em Portugal

Portugal, após anos abrangido por estas regulamentações, decidiu descriminalizar o consumo, aquisição e posse para uso pessoal de drogas narcóticas e substâncias psicotrópicas em 2001 com a lei n.º 30/2000, de 29 de novembro onde definia “o regime jurídico aplicável ao consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, bem como a proteção sanitária e social das pessoas que consomem tais substâncias sem prescrição médica”, não deixando de ser punido o seu tráfico (“Decreto-Lei n.º 30/2000, de 29 de Novembro,” 2000). Posteriormente, em junho de 2018, saiu uma lei que aprovou o uso de canábis para fins medicinais e sua dispensa em farmácia somente se todos os outros tratamentos convencionais falharem e com a obrigatoriedade de ser prescritos por um médico. A Lei n.º 33/2018, de 18 de julho também apoiava a pesquisa científica sobre a canábis e os seus potenciais benefícios terapêuticos (“Decreto-Lei n.º 33/2018, de 18 de Julho,” 2018). No ano seguinte, saiu o Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro que “Regulamenta a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais.” (“Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de Janeiro,” 2019)

Atualmente, o único medicamento sintético aprovado em Portugal é o Sativex com 2,7 mg de Δ^9 -THC e 2,5 mg de CBD com a GW Pharma como Titular de autorização ao

mercado (AIM) (INFARMED, 2022). Mas existe também uma substância autorizada pelo Infarmed produzida pela Tilray Portugal chamada de Tilray Flor Seca -THC 18, consiste em 18% de Δ^9 -THC e <1% de CBD vindas das flores secas da planta de *Cannabis Sativa L.* (INFARMED, 2021).

Nenhum dos medicamentos à base de canábis até agora desenvolvidos está direcionado para o tratamento da DP, mas a canábis pode ser prescrita aos doentes, pois estes reportam efeitos benéficos na atenuação das decorrências provenientes da doença.

Este trabalho faz uma revisão da literatura, abordando a DP, a *Cannabis Sativa L.*, os efeitos associados ao consumo de canábis e produtos à base de canábis na DP.

A metodologia de pesquisa e os critérios de seleção basearam-se na procura de artigos no *PubMed*, *Science direct*, *Ensembl*, *The Lancet*, *Cochrane* e *B-on*, nos últimos 10 anos, utilizando termos médicos *major* ou palavras-chave: Δ^9 -THC, *basal ganglia*, *cannabinoids*, *cannabis*, *Cannabis Sativa L*, *CBD*, *endocannabinoid system*, *neuroprotection*, *oxidative stress*, *Parkinson's disease*, *parkinsonism*, *dopaminergic neurons*, *motor symptoms*, *non-motor symptoms*, *regulations*.

O trabalho focou-se principalmente nos artigos mais recentes, a menos que os artigos mais antigos apresentassem informação particularmente relevante ou a evidência científica específica fosse escassa. Nos artigos selecionados, a prioridade foi analisar as revisões sistemáticas, meta-análises e casos clínicos de referência.

2. Doença de Parkinson – Estado da Arte

2.1. Epidemiologia da doença de Parkinson

2.1.1. Prevalência

Durante o período compreendido entre 1990 e 2019, os dados da *Global Burden of Disease* (figura 1) mostram um aumento significativo na prevalência da DP, tanto em Portugal (a verde) quanto a nível mundial (a roxo). Enquanto a média global, em 2019, aponta para uma prevalência de 0.13% da população afetada pela DP, em Portugal, esse número é mais do que o dobro, atingindo 0.28% (*GBD Results*, 2019).

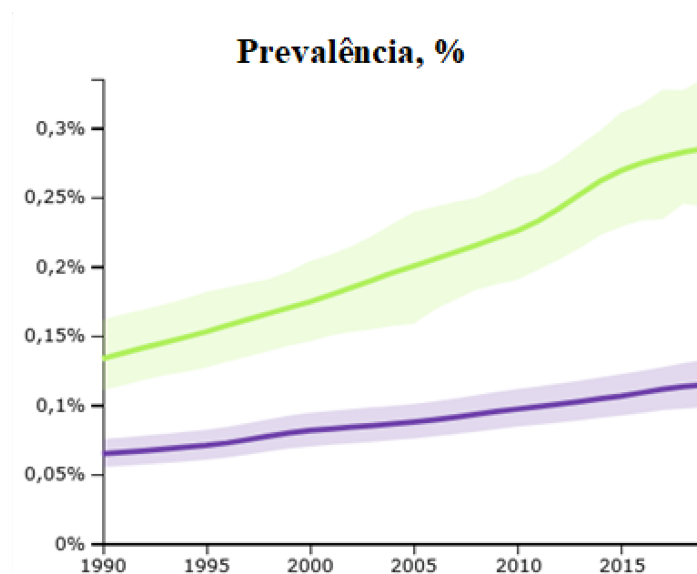


Figura 1 – Prevalência da Doença de Parkinson, em percentagem, desde 1990 até 2019, para Portugal e a nível mundial

Mundial, ambos sexos, todas as idades, doença de Parkinson ■

Portugal, ambos sexos, todas as idades, doença de Parkinson ■

(*GBD Results*, 2019)

Adicionalmente, os dados mostram que a prevalência da doença é diferente entre sexos. Globalmente, os homens apresentam uma taxa de prevalência ligeiramente maior, com 0.13%, em comparação com as mulheres, que registam 0.10%. Em Portugal, essa disparidade é ainda mais acentuada, com uma taxa de 0.31% para os homens em contraste com 0.26% para as mulheres (*GBD Results*, 2019).

2.1.2. Incidência

Além da prevalência, a incidência da DP também é um aspeto relevante na avaliação do impacto desta doença. Em 2019, Portugal registou 3.222 (0,007%) novos

casos da DP (figura 2), enquanto globalmente esse número totalizou 1.081.722 (0,003%) (figura 3) novos casos (*GBD Results, 2019*).

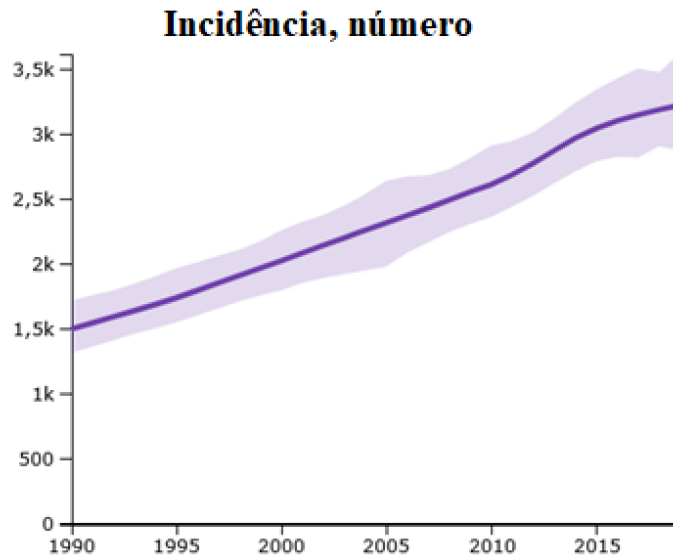


Figura 2 – Incidência da doença de Parkinson, em número, desde 1990 até 2019, em Portugal, ambos sexos, todas as idades

(*GBD Results, 2019*)

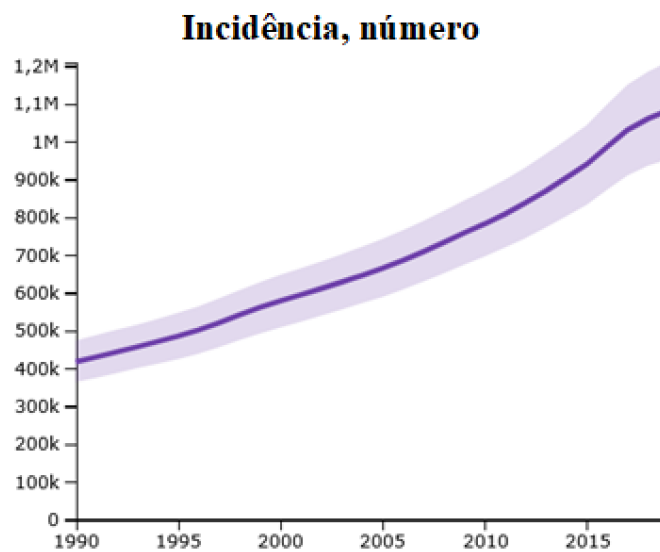


Figura 3 – Incidência da doença de Parkinson, em número, desde 1990 até 2019, a nível mundial, ambos sexos, todas as idades

(*GBD Results, 2019*)

2.2. Etiologia e Fatores de Risco

2.2.1. Etiologia

A DP é a doença que mais tem vindo a aumentar em mortalidade e em anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) (Bandres-Ciga et al., 2020), assegurando a segunda posição como doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo, a seguir à doença de Alzheimer. Apesar da prevalência ser maior a partir da faixa etária dos 60 anos de idade, também pode ocorrer em pessoas mais jovens, onde os fatores genéticos são mais preponderantes (Church, 2021). Além disso, existem variações em diferentes culturas, com maior prevalência relatada na Europa, América do Norte e América do Sul em comparação com países africanos, asiáticos e árabes (Kalia & Lang, 2015).

Vários são os genes já associados com a DP. Entre eles, os genes PARK, que codificam proteínas como a alfa-synuclein (α -Syn), β -GBA, Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2), Vacuolar protein sorting 35 (VPS35), parkina codificada pelo gene *parkin*, PTEN Induced Kinase 1 (PINK-1), e DJ-1 (Panicker et al., 2021), os quais estão envolvidos em mecanismos celulares como a manutenção mitocondrial, homeostase sináptica, autofagia, transporte axial, a neuroinflamação e stress oxidativo que levam à morte de neurónios (Jellinger, 2014). Polimorfismos nestes genes têm sido associados ao aumento do risco para a DP, entre eles

2.2.1.1. SNCA

A α -syn é codificada pelo gene SNCA. De acordo com estudos de ligação, foi identificada uma região do cromossoma 4q que a codificava (Polymeropoulos *et al.*, 1996). A sequenciação do gene nesta região em famílias de origem Grega mostrou uma variante missense (c.209G>A) no SNCA, que causa uma substituição de um resíduo de alanina por uma treonina (p.A53T) (Polymeropoulos *et al.*, 1997). Estudos posteriores em coortes familiares e esporádicas de DP sugerem que esta é uma causa extremamente rara de DP em geral (Muñoz *et al.*, 1997; Vaughan *et al.*, 1998). Outras variantes missense do SNCA foram descobertas desde então, incluindo p.A30P, p.E46K e p.G51D (Krüger *et al.*, 1998; Lesage *et al.*, 2013; Zarranz *et al.*, 2004). Duplicações e triplicações do SNCA também podem causar DP, com evidências de um 'efeito de dosagem', onde uma maior expressão de α -syn leva a características clínicas mais graves da doença (Ross *et al.*, 2008; Singleton *et al.*, 2003). No entanto, variantes patogénicas do SNCA

representam apenas uma pequena proporção dos casos de DP (Benitez *et al.*, 2016; Skrahina *et al.*, 2021; Tan *et al.*, 2019).

2.2.1.2. VPS35

Estudos independentes de sequenciação total de exoma em 2011 identificaram uma variante missense no gene VPS35 (p.D620N) em famílias suíças e austríacas (Vilariño-Güell *et al.*, 2011; Zimprich *et al.*, 2011) com um padrão autossômico dominante de DP que segregou dentro da família e não estava presente em controles saudáveis. O VPS35 codifica um componente do complexo pentamérico retromer, que medeia o transporte retrógrado de recetores de hidrolase ácida entre os endossomas e a rede trans-Golgi. Este complexo está implicado no transporte neuronal para dendrites, (Choy *et al.*, 2014) e as células neuronais de seres humanos com a variante p.D620N mostram transporte endossomal interrompido e acumulação anormal de α -syn e espécies reativas de oxigénio (ROS) (Bono *et al.*, 2020; Hanss *et al.*, 2021). Contudo, as variantes patogénicas no VPS35 são particularmente raras, compreendendo apenas 0,2% dos pacientes europeus com suspeita de DP autossômica dominante (Lesage *et al.*, 2020; Wider *et al.*, 2008).

2.2.1.3. Parkin/ DJ-1/ PINK-1

Estes genes consideram-se juntos, pois os seus produtos proteicos estão ligados à função mitocondrial e variantes bialélicas causam todas formas autossômicas recessivas de DP. Estudos em famílias, frequentemente consanguíneas, afetadas por formas de início precoce de DP com um padrão de herança autossômica recessiva identificaram variantes bialélicas de perda de função em PRKN (Parkin), PARK7 (DJ-1) e PINK-1 (Bonifati *et al.*, 2003a, 2003b; Kitada *et al.*, 1998; Valente *et al.*, 2004). O gene Parkin codifica a proteína Parkina, que é uma ubiquitina ligase envolvida no sistema de degradação proteossômica e também tem um papel na manutenção da estrutura mitocondrial e integridade do DNA (Rothfuss *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2000). O gene PARK7 codifica a proteína DJ-1 (ou Proteína da DP 7), cuja função específica não é clara (Rizzu *et al.*, 2003). O produto do gene PINK1 é uma cinase associada a mitocôndria que pode ter um papel anti-inflamatório (Sliter *et al.*, 2018). Estes três genes formam um complexo de ubiquitina ligase cuja função é prejudicada por variantes patogénicas (Xiong *et al.*, 2009).

2.2.1.4. LRRK2

Variantes heterozigóticas missense de LRRK2 foram originalmente identificadas em famílias com padrões autossômicos dominantes de herança de DP (Paisá N-Ruíz *et al.*, 2004; Zimprich *et al.*, 2004). Posteriormente, foi identificada a variante c.6055G>A (p.G2019S) como a variante patogénica mais comum em todo o mundo. Esta variante é particularmente comum nas populações judaicas asquenazes e berberes do norte da África, com taxas de prevalência, respetivamente, tão elevadas como 26% e 41% em algumas coortes. O risco de DP aos 80 anos em portadores da variante p.G2019S é estimado entre 25% e 74% (Lee *et al.*, 2017; Marder *et al.*, 2015).

2.2.1.5. GBA

Variantes bialélicas (ou seja, homozigotas ou compostas heterozigotas) no gene GBA podem levar à doença de Gaucher, uma doença caracterizada pelo comprometimento do armazenamento lisossômico causada pela redução da atividade da enzima glicosilceramidase codificada por GBA (Neudorfer *et al.*, 1996). Observaram-se taxas elevadas de DP em famílias com doença de Gaucher, o que sugere que variantes heterozigotas de GBA causam DP de forma independente (Goker-Alpan *et al.*, 2004). No geral, os dados genéticos de casos-controle sugerem que onze variantes individuais de GBA aumentam o risco de DP. As variantes p.N370S (p.N409S) e p.L444P (p.L483P) são as mais comuns em todo o mundo, com a variante p.N370S (p.N409S) particularmente vista em populações judaicas asquenazes (Gan-Or *et al.*, 2015). Estas variantes aumentam o risco de DP em cerca de 4 e 12 vezes. Variantes 'leves' agregadas aumentam o risco de DP cerca de 3 vezes em comparação com a população em geral, enquanto variantes 'graves' (associadas a características neurológicas da doença de Gaucher) aumentam esse risco cerca de 15 vezes (Mallett *et al.*, 2016). As variantes p.E326K (p.E365K) e p.T369M (p.T408M) foram encontradas comumente em populações europeias e têm o dobro do risco de DP em comparação com a população em geral, mas não causam a doença de Gaucher (Blauwendraat *et al.*, 2020; Duran *et al.*, 2013; Park *et al.*, 2002; Zhang *et al.*, 2018). No geral, 10–15% dos pacientes europeus com DP têm uma variante de GBA associada à DP, tornando-a numericamente o fator de risco genético mais significativo para a DP (Skrahina *et al.*, 2021).

Tabela 1 - Subtipos monogénicos da doença de Parkinson (adaptado de Tolosa et al., 2021)

Fenótipo clínico relativo à DP ‘clássica’					
Entidade Genética	Mutação(ões)	Idade de início	Características clínicas	Progressão	Comentários
Parkinsonismo clássico (subtipos autossómicos dominantes)					
PARK-SNCA (PARK 1, 4)	Missense (PARK 1) duplicação/ triplicação (PARK 4)	Jovem	Semelhante, sintomas não-motores proeminentes, demência precoce	Rápida	Raro
PARK-LRRK2 (PARK 8)	Missense	Semelhante	Semelhante (Transtorno comportamental do sono REM)	Semelhante	Comum em judeus Ashkenazi, País Basco, berberes norte-africanos; patologia pleomórfica
PARK-VPS35 (PARK 17)	Missense	Semelhante	Semelhante	Semelhante	Raro
PARK-CHCHD2 (PARK 22)	Missense, splicing e sem sentido	Semelhante	Semelhante	Semelhante	Raro, pacientes asiáticos

Tabela 2 - Subtipos monogénicos da doença de Parkinson (adaptado de Tolosa et al., 2021) (cont.)

Parkinsonismo de início precoce (subtipos autossómicos recessivos)					
PARK-Parkin (PARK 2)	Missense, perda de função, duplicação exónica e deleção	Jovem	Início precoce nas pernas e distonia no começo, discinesia frequente	Lenta	Comum (é responsável por até 20% da DP com início antes dos 50 anos; demência incomum; sem corpos de Lewy
PARK-PINK1 (PARK 6)	Missense, perda de função, deleção exónica e duplicação	Jovem	Semelhante ao PARK-Parkin, características psiquiátricas comuns	Lenta	Segundo subtipo recessivo mais comum de DP depois de PARK-Parkin, demência incomum
PARK-DJ1 (PARK 7)	Missense, perda de função, pequena duplicação/deleção	Jovem	Semelhante ao PARK-Parkin, sintomas psiquiátricos	Lenta	Raro, demência incomum

Tabela 3 - Subtipos monogénicos da doença de Parkinson (adaptado de Tolosa et al., 2021) (cont.)

Gene de alto risco					
GBA	Missense, perda de função, pequenas deleções/inserções	Jovem	semelhante à DP esporádica, maior risco de demência	Rápida	Muito comum (5–25% dos pacientes com DP), particularmente em judeus Ashkenazi

Entende-se que a sobre expressão da α -Syn pode levar a neurotoxicidade (Nemani *et al.*, 2010), devido à sua interação com a dopamina, quando esta se apresenta em quantidades elevadas pelo aumento do cálcio citoplasmático na DP, levando a formação de espécies tóxicas (Mosharov *et al.*, 2009).

O processo de agregação pode ser dividido em três fases:

1. Fase de Latência: fase inicial, onde se forma um núcleo que permite começar a agregação.
2. Fase de Alongamento: o núcleo converte-se em protofibrilas e espécies oligoméricas maiores.
3. Fase estacionária: na qual a maioria da proteína solúvel converte-se em fibrilas amilóides e é alcançado um equilíbrio dinâmico entre fibrilas e monómeros.

(Wood *et al.*, 1999)

Assim é explicada a mudança conformacional pela qual a α -Syn adota uma estrutura rica em folhas β que facilita a sua agregação tanto em oligómeros como em protofibrilas e fibrilas amiloides insolúveis, que se acumulam, originando os corpos de Lewy. Estes processos de toxicidade, formação de fibrilas amilóides e acumulação advêm da falha na degradação e eliminação da α -Syn (St McNaught *et al.*, 2002), (Cuervo *et al.*, 2004) por proteólise direta, (Iwata *et al.*, 2003) através de chaperonas (Klucken *et al.*, 2004), autofagia e proteossomas, (Webb *et al.*, 2003) e de alterações na expressão do gene SNCA que leva a má formação conformacional da α -Syn (Conway *et al.*, 1998).

As fibrilas de α -Syn mostram ser espécies mais eficientes na sua propagação, contribuindo para a disseminação e progressão da DP. Por outro lado, as espécies oligoméricas e protofibrilares formadas nas fases iniciais do processo de agregação são neurotóxicas potentes que causam a morte celular na DP (Alam *et al.*, 2019; Mehra *et al.*, 2019).

Os corpos de Lewy são inclusões anormais (Tofaris & Spillantini, 2005) compostas principalmente por α -Syn e substâncias como neurofilamentos e ubiquitina, dentro das células nervosas. (Bittar & Bittar, 1996; Goldman *et al.*, 1983). Essas inclusões também podem ser encontradas em outros sistemas nervosos periféricos em pacientes com DP (Vanderhaeghen *et al.*, 1970) e outras doenças relacionadas, como a doença de corpos de Lewy e a esclerose lateral amiotrófica (Blum *et al.*, 2001), agregando-se aos neurónios, alterando a sua função apresentando-se como uma das causas para a progressão da doença (Simon *et al.*, 2020).

Variações no gene GBA podem ser consideradas um risco para a DP, mas com penetrância reduzida, ou seja, os indivíduos, mesmo sendo portadores do alelo, não o vão conseguir expressar. (Domingo & Klein, 2018).

É recomendado pelas *guidelines* a execução do teste de variabilidade genética para o gene que codifica a proteína (LRRK2) a familiares de portadores de DP e em populações específicas, uma vez que este gene é responsável pela maioria dos casos de Parkinson monogénico autossómico dominante (Li *et al.*, 2014). Seis das mutações no LRRK2 foram confirmadas como sendo patogénicas, onde a mais comum delas é a p.G2019S, que se estima representar 1% de casos específicos e 4% dos casos entre famílias (Healy, 2008). A DP também apresenta formas autossómicas recessivas, com um início mais precoce do que a DP autossómica dominante. Os principais genes que codificam para esta forma são os PRKN, PINK1 e DJ-1, e são os que estão mais relacionados com a homeostase mitocondrial (Pickrell & Youle, 2015). As mutações destes genes são a causa mais comum de DP autossómica recessiva familiar, com uma ocorrência de 50% em todos os casos com início precoce (Schulte & Gasser, 2011).

2.2.2. Fatores de Risco

De todos os casos de DP, apenas 4-10% desses são casos familiares com início precoce (Camargos *et al.*, 2009), os restantes casos são idiopáticos, mostrando que fatores não genéticos e ambientais têm um papel mais importante na patogénese da DP. Assim,

podemos identificar vários fatores de risco como a redução de ácido úrico pelos produtos lácteos (Choi et al., 2004), o aumento das concentrações extracelulares de dopamina com o uso de metanfetaminas que levam a danos nos neurónios (Guilarte et al., 2003). Também existe um risco acrescido em indivíduos com melanomas diagnosticados (Liu et al., 2011), lesões cerebrais traumáticas podem causar roturas na barreira hematoencefálica, inflamação cerebral de longa duração, perturbação da função mitocondrial, aumento da libertação de glutamato e acumulação de α -Syn no cérebro (Rugbjerg et al., 2009). A morte de células dopaminérgicas pela exposição a toxinas ambientais, o aumento de stress oxidativo devido a exposição a metais pesados, a oxidação de dopamina para 3,4-di-hidroxifenil-acetaldeído (DOPAL) pela monoamina-oxidase (MAO) em contacto com oxigénio tornam-se um risco na DP, uma vez que a DOPAL faz a oligomerização de α -Syn, levando a acumulação destes em agregados não fibrilares, promovendo, assim, a patogénese da DP (Lee et al., 2011).

2.3. Manifestações Clínicas

2.3.1. Sintomas motores e não motores

Na DP, existe uma variedade de sintomas motores e não-motores. Os sintomas motores incluem bradicinesia, tremores, rigidez, deformidade postural, instabilidade postural, *freezing* (bloqueio motor) (Jankovic, 2003). Da bradicinesia e rigidez são decorrentes sintomas como disartria, hipofonia, disfagia, sialorreia e dificuldades respiratórias (Jankovic, 2008).

Os sintomas não-motores podem envolver disfunção autónoma, distúrbios de sono, anormalidades sensoriais, desequilíbrios cognitivos e neurocomportamentais. Estes dois últimos estão inseridos nos distúrbios neuropsiquiátricos e deles fazem parte a depressão, apatia, ansiedade, alucinações e demência (Aarsland et al., 2007).

Tabela 4 – Sintomas motores e não motores na doença de Parkinson.

Sintomas Motores	
Sintomas frequentes	Descrição
Bradicinesia	Lentidão dos movimentos e redução progressiva da frequência ou amplitude de movimentos repetitivos (Postuma et al., 2015).
Tremores	Distúrbios do movimento caracterizado por movimentos de agitação involuntários, oscilatórios, rítmicos, indolores, constantemente presentes, com variação na intensidade, podem ser suprimidos ao mudar de postura ou em repouso (Cooley Coleman et al., 2021).
Rigidez	Aumento da resistência durante a mobilização passiva de um membro, independente da direção e velocidade do movimento (Ferreira-sánchez et al., 2020).
Instabilidade postural	Incapacidade de manter o equilíbrio em condições dinâmicas e estáticas, como na preparação de movimentos, perturbações e postura em repouso (Palakurthi & Burugupally, 2019).
<i>Freezing</i>	Ausência ou redução episódica breve do movimento voluntário (Nutt et al., 2011).
Sintomas decorrentes	
Disartria	Distúrbio da fala caracterizado por défices na execução dos movimentos (Moya-Galé & Levy, 2019).
Disfagia	Dificuldade na deglutição, resultando em um atraso anormal no trânsito de um bolo líquido ou sólido (Chilukuri et al., 2018).
Sialorreia	Produção excessiva de saliva associada a distúrbios neurológicos ou anomalias anatômicas localizadas na cavidade oral (Adadan Güvenç, 2019).
Dificuldades respiratórias	Podem ser padrões ventilatórios obstrutivos e modificações restritivas, bem como limitações nos volumes respiratórios (Axelerad et al., 2021).
Sintomas Não Motores	
Disfunção autónoma	Pode incluir disfunção sexual, distúrbios de deglutição e do trato gastrointestinal, anormalidades intestinais e da bexiga, distúrbios do sono e desregulações da regulação cardiovascular, particularmente, hipotensão ortostática (Zesiewicz et al., 2003).
Distúrbios de sono	Insónia, transtorno do comportamento do sono REM e sonolência excessiva durante o dia (Loddo et al., 2017).
Anormalidades sensoriais	Afeta o processamento de informações sensoriais pelo cérebro, pode afetar um ou mais sentidos ao mesmo tempo (Nolano et al., 2008).
Desequilíbrios cognitivos e neurocomportamentais	Pode envolver declínio cognitivo, incluindo problemas de memória e demência, transtornos neuropsiquiátricos, incluindo neurastenia (dificuldade de concentração, dor de cabeça, insónia e fadiga), depressão, transtorno de estresse pós-traumático e suicídio (Institute of Medicine, 2014).

2.3.2. Progressão da doença ao longo do tempo

O início dos sintomas motores começa quando 50 a 80% dos neurónios morrem, originando uma diminuição nos níveis de dopamina libertados no *striatum*, região onde se localiza a substância *nigra pars compacta* (SNpc). A redução de dopamina afeta os circuitos onde os GB controlam o movimento, resultando nos sintomas motores característicos da DP (Bolam et al., 2009). A DP apresenta 5 estágios. A fase inicial compreende o estágio 1 e 2, a fase intermédia o 2 e 3 e a fase avançada da DP compreende o 4 e 5.

Tabela 5 – estágios de progressão da doença de Parkinson (*Parkinson's Foundation*, n.d.)

Estágio 1	Sintomas leves, sem interferirem nas atividades diárias. Tremores podem ser sentidos apenas dum lado do corpo. Podem ocorrer alterações na postura, marcha e expressões faciais.
Estágio 2	Os sintomas pioram, tremores e rigidez sentem-se em ambos lado do corpo e região central. A má postura e problemas de locomoção tornam-se evidentes. Tarefas diárias tornam-se mais difíceis.
Estágio 3	Neste estágio nota-se a perda de equilíbrio. As quedas tornam-se comuns. Os sintomas motores continuam a piorar e fica-se mais restrito as atividades diárias.
Estágio 4	Os sintomas, neste estágio, estão completamente desenvolvidos e são gravemente incapacitantes. Ainda é possível manter-se de pé sem ajuda, mas poder-se-á necessitar de bengala ou andarilho. As tarefas diárias tornam-se extremamente complicadas e não se consegue viver sem ajuda.
Estágio 5	Neste estágio a rigidez nas pernas pode tornar-se incapacitante. Fica-se acamado ou confinado a uma cadeira de rodas. Necessita-se de cuidados 24 horas por dia para todas as atividades.

2.4. Diagnóstico e Avaliação

Tabela 6 – Critérios de exclusão, red flags, e critérios de suporte adaptado de (Cabreira & Massano, 2019; C. E. Clarke et al., 2016; *Parkinson’s Disease in Adults NICE Guideline*, 2017; Postuma et al., 2015)

Critérios de exclusão absolutos:

Sinais inequívocos de anomalia cerebelosa (e.g. ataxia da marcha, de um membro ou anomalias oculomotoras cerebelosas como nistagmo por fixação prolongada, movimentos, “macro square wave jerks” e sacadas hipermétricas).
Alteração dos movimentos oculares (paralisia supranuclear vertical ou lentificação das sacadas verticais).
Diagnóstico demência frontotemporal variante comportamental ou afasia primária progressiva nos primeiros 5 anos.
Características parkinsonianas limitadas exclusivamente aos membros inferiores durante, pelo menos, 3 anos.
História de tratamento farmacológico com anti-dopaminérgicos numa relação temporal e dose consistente com parkinsonismo iatrogénico.
Ausência de resposta observável a altas doses de levodopa, apesar das gravidade da doença ser pelo menos moderada.
Sinais inequívocos de perda sensorial cortical (agrafestesia, astereognosia), apraxia ideomotora dos membros ou afasia progressiva.
Imagem nuclear de transportadores dopaminérgicos pré-sinápticos (SPECT com 123 I-ioflupano) sem alterações.
Existência de um diagnóstico alternativo responsável pelos sintomas.

Tabela 7 – Critérios de exclusão, red flags, e critérios de suporte adaptado de (Cabreira & Massano, 2019; C. E. Clarke et al., 2016; *Parkinson's Disease in Adults NICE Guideline*, 2017; Postuma et al., 2015) (cont.)

Red Flags:

Rápida progressão da deterioração da marcha, com a exigência regular de cadeira de rodas em 5 anos após o início dos sintomas.
Ausência completa de progressão dos sintomas ou sinais motores ao longo de 5 ou mais anos de doença, a menos que a estabilidade se deva ao tratamento.
Envolvimento bulbar precoce: disfonia, disartria ou disfagia graves (com a necessidade de alimentos macios, sonda nasogástrica ou alimentação por gastrostomia) nos primeiros 5 anos.
Estridor inspiratório (diurno ou noturno) ou suspiros inspiratórios frequentes.
Disfunção autonômica grave nos primeiros 5 anos da doença (Hipotensão ortostática, incontinência ou retenção urinária graves).
Quedas recorrentes (mais de 1 por ano) devido ao desequilíbrio nos primeiros 3 anos de doença.
Anterocolis desproporcionado (distônico) ou contraturas das mãos ou pés nos primeiros 10 anos da doença.
Ausência de sintomas não motores comuns a doença (disfunção do sono, disfunção autonômica, hiposmia, ou disfunção psiquiátrica) há, pelo menos, 5 anos.
Sinais piramidais inexplicáveis.
Parkinsonismo simétrico bilateral desde o início da doença.

Critérios de suporte:

Resposta benéfica clara à terapêutica dopaminérgica.
Presença de discinesias induzidas pela levodopa.
Tremor de repouso num membro, documentado no exame físico (passado ou atual)
Presença de perda olfativa ou desnervação cardíaca simpática na cintigrafia MIBG

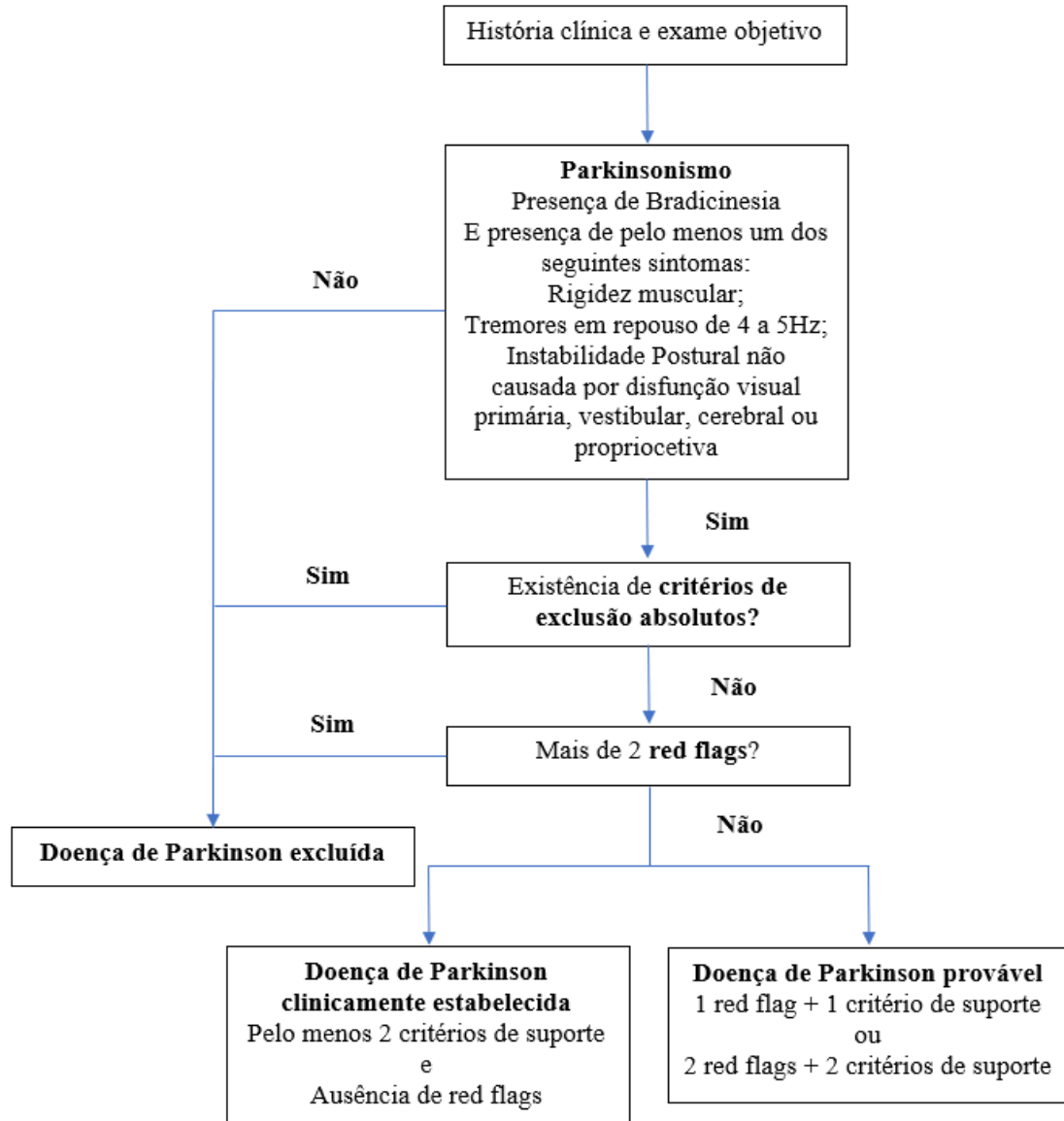


Figura 4 – Critérios de Diagnóstico da doença de Parkinson adaptado de (Cabreira & Massano, 2019; C. E. Clarke et al., 2016; *Parkinson's Disease in Adults NICE Guideline*, 2017; Postuma et al., 2015)

2.5. Tratamento e Terapias

Atualmente não há cura para DP, sendo o objetivo principal do tratamento o controle dos sintomas e melhoria na qualidade de vida dos doentes. O tratamento pode envolver 5 fases que incluem reabilitação, tratamento farmacológico, restauração, manutenção e em casos específicos cirurgia (Church, 2021).

A reabilitação e restauração consistem em sessões de fisioterapia (Hirsch & Farley, 2009), exercícios aeróbicos (Ferrazzoli et al., 2020), consultas ocupacionais e terapia da fala (Levy et al., 2020). Estas terapias visam melhorar a função motora, a

mobilidade, tratamento de problemas de comunicação e deglutição, e ainda podem ser neuroprotetores.

A cirurgia é considerada em casos onde as outras terapêuticas não se mostram eficazes (V. D. Sharma et al., 2020). Um exemplo é a estimulação cerebral profunda, procedimento no qual são implantados elétrodos no cérebro e é fornecida estimulação elétrica para regular a atividade neuronal (Cernera et al., 2020).

Os tratamentos farmacológico e de manutenção envolvem a administração diária de medicamentos, tanto para proteção da área cerebral, como para melhoria da função motora e não-motora, controlando os sintomas e mantendo a estabilidade ao longo do tempo.

2.5.1. Tratamento de Sintomas motores

A terapêutica farmacológica tradicional para os sintomas motores da DP compreende maioritariamente a reposição da dopamina. Na primeira linha são utilizadas administrações de carbidopa/levodopa orais ou agonistas da dopamina (Connolly & Lang, 2014).

A dopamina é produzida no sistema nervoso central (SNC) para atuar no striatum. É principalmente sintetizada nos neurónios dopaminérgicos. O seu precursor direto é a L-dihidroxitiramina (levodopa ou L-DOPA) que é sintetizada a partir da tirosina ou da fenilalanina por reações sequenciais catalizadas pela fenilalanina hidroxilase, tirosina hidroxilase, e DOPA descarboxilase. É subsequentemente convertida em 3,4-dihidroxitiramina (dopamina). (Musacchio, 1975). Também pode ser sintetizada a partir da tiramina em uma via secundária pela enzima CYP2D6 (Bromek *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2014). A dopamina é eficazmente degradada nos principais metabolitos inativos após ser reabsorvida pelos neurónios dopaminérgicos ou células gliais (Eisenhofer *et al.*, 2004). Esta sofre desaminação oxidativa, catalisada pela MAO para produzir aldeído reativo DOPAL, este é inativado pela conversão em 3,4-di-hidroxitirano (DOPET) pela álcool desidrogenase (ADH) ou em 3,4-di-hidroxitiracético (DOPAC) pela aldeído desidrogenase (ALDH). Posteriormente o DOPAC é degradado pela enzima Catecol *O*-Metiltransferase (COMT) ou, em alternativa, a dopamina é metabolizada para 3-metoxitiramina pela COMT, que por sua vez é convertida em 3-metoxi-4-hidroxiacetaldeído pela MAO. Por fim, a ALDH a converte em ácido homovanílico (HVA) que é excretado pela urina (Musacchio, 1975).

A degeneração da substância nigra resulta na interrupção da via nigroestriatal e, portanto, na diminuição dos níveis de dopamina no estriado. Ao contrário da dopamina, a levodopa é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (Reich & Savitt, 2019). Para aumentar a biodisponibilidade da levodopa e diminuir seus efeitos colaterais, ela é frequentemente administrada em combinação com inibidores periféricos da descarboxilase (como carbidopa e benserazida). Os inibidores da descarboxilase da dopamina impedem a conversão da levodopa em dopamina na periferia, permitindo que mais levodopa atravesse a barreira hematoencefálica. Uma vez convertida em dopamina, ela ativa os recetores dopaminérgicos pós-sinápticos e compensa a diminuição da dopamina endógena (Ogungbenro *et al.*, 2015).

A levodopa é um precursor da dopamina, aliviando os sintomas da DP através da ajuda da carbidopa, um aminoácido aromático inibidor da descarboxilase que facilita a descarboxilação da levodopa para dopamina no cérebro (Elsworth & Roth, 1997).

Os agonistas da dopamina atuam diretamente na ativação dos recetores da dopamina, sem a necessidade de serem metabolizados pelos neurónios pré-sinápticos. Existem duas classes de agonistas da dopamina, os ergolínicos e não ergolínicos. Agonistas ergolínicos: bromocriptina, lisurida, pergolida e cabergolina. Agonistas não ergolínicos: apomorfina, pramipexol, ropinirol e piribedil (Ballalai Ferraz, 2004).

Outras classes de medicamentos utilizados no tratamento da DP são os inibidores da monoamina oxidase B (IMAO-B), que atuam inibindo a enzima responsável pela diminuição da dopamina (Foley *et al.*, 1999). Exemplos destes medicamentos são a selegilina, safinamida, e rasagilina, podendo ser usadas em combinação com a carbidopa/levodopa ou em monoterapia.

Os inibidores da COMT também são utilizados e têm como objetivo prolongar o tempo de ação da levodopa, permitindo que ela atue por mais tempo no SNC (Armstrong & Okun, 2020). Alguns exemplos são a entacapona, opicapona e tolcapona.

A amantadina também pode ser opção de tratamento (em off-label), visto que é eficaz no controlo dos tremores associados a DP apesar de ser um medicamento originalmente utilizado no vírus Influenza (Perez-Lloret & Rascol, 2018).

É importante estar consciente dos efeitos adversos destas terapêuticas, que podem levar a náuseas, vômitos e discinesias, para além de vários problemas neuropsiquiátricos, incluídos nos sintomas não-motores, estarem associados à substituição dopaminérgica, podendo causar complicações como efeito de desgaste, discinesias induzidas por

levodopa e outras complicações motoras (Armstrong & Okun, 2020; Jankovic & Aguilar, 2008).

2.5.2. Sintomas não-motores

Os sintomas não-motores estão relacionados a problemas emocionais e cognitivos, associados à diminuição da produção de dopamina ou da terapêutica dopaminérgica (Castrìoto et al., 2016). A depressão é um dos sintomas mais comuns, afetando aproximadamente 50% dos pacientes em algum momento da doença. As pessoas afetadas, para além da terapêutica para a DP, podem necessitar de terapêutica antidepressiva (e.g. inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN)) (Pontone & Mills, 2021).

Outros sintomas que podem exigir terapêutica específica são casos de obstipação e incontinência urinária enquanto (Skjærbæk et al., 2021), para perturbações do sono são recomendadas uma boa higiene do sono e exercício físico regular (Keir & Breen, 2020).

Os doentes com Parkinson também sofrem de hipotensão ortostática, que consiste na diminuição da pressão arterial ao levantar, onde a terapêutica com carbidopa/levodopa pode ajudar a controlar estes sintomas (Idiaquez et al., 2021). Por fim, para a melhoria de disfunção cognitiva, fluidez verbal e perdas de memória a Vitamina D, B e o magnésio desempenham um papel importante nestas ocorrências (Lu'o'ng & Nguyên, 2012; Peterson et al., 2013; Vink, 2016).

É importante ressaltar que o tratamento da DP é individualizado e deve ser adaptado às necessidades de cada paciente. Um acompanhamento médico adequado é fundamental para determinar a melhor abordagem terapêutica e ajustar o tratamento ao longo do tempo.

3. Canábis e sistema endocanabinóide

3.1. Canábis

A *Cannabis Sativa L.*, uma planta pertencente à família *Cannabaceae*, tem sido cultivada ao longo de vários milénios para diversos fins, como agricultura, indústria e medicina. Inicialmente era considerada uma planta com propriedades fitoterapêuticas (Hussain et al., 2021). No entanto, a percepção terapêutica sobre a canábis tem vindo a ser marcada de forma negativa nos últimos 60 anos devido aos efeitos psicoativos dos seus constituintes, tendo sido classificada como uma substância ilícita pela ONU em 1961 emendada a 1972 (UN General Assembly, 1961). Esta medida continua em vigor no elevado número de países que assinaram o tratado da convenção única sobre substâncias psicoativas da ONU emendada (UN General Assembly, 1971). Embora seja considerada uma “droga leve”, esta contém mais de 140 substâncias farmacologicamente ativas (R. G. Pertwee, 2006) chamadas de canabinóides. Alguns estudos comprovam que os efeitos psicoativos, provenientes destes, podem tanto ser prejudiciais e apresentar um potencial vício associado ao uso excessivo como apresentar diversas vantagens terapêuticas (Lafaye Genevieve et al., 2017; Webb & Webb, 2014).

3.2. Canabinóides

O termo canabinóide refere-se às substâncias químicas que, independentemente da sua estrutura ou origem, se ligam aos recetores canabinóides no SNC, periférico e células do sistema imunológico (Hunt et al., 2020). Este tipo de substância divide-se em três classes/categorias: canabinóides endógenos, fitocanabinóides, canabinóides sintéticos (Wiley et al., 2018).

3.2.1. Canabinóides endógenos

Os canabinóides endógenos ou endocanabinóides são uma classe de lípidos bioativos naturalmente sintetizados no nosso corpo (Criscuolo et al., 2005), entre os quais se encontram o *N*-araquidonoiletanolamina (AEA), também conhecido como anandamida, e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). A AEA é principalmente sintetizada a partir da *N*-araquidonoil fosfatidiletanolamina (NAPE) através da enzima catalisadora NAPE-fosfolipase D (NAPE-PLD) (Schmid et al., 1983) e é degradada pelo amida-hidrolase de

ácidos gordos (FAAH) e Amidase ácida hidrólase de *N*-acil etanolamina (NAAA) (Biringer, 2021) que transforma a AEA em etanolamina e ácido araquidónico livre. (McKinney & Cravatt, 2005). O 2-AG é sintetizada a partir do diacilglicerol (DAG) pelas alfa ou beta DAG lípases (DAGL), (Ahn et al., 2008; Zou & Kumar, 2018) sendo degradada pela monoacilglicerol lípase (MAGL), *α/β-Hydrolase Domain-Containing 6*, (ABHD6) (Kind & Kursula, 2019) originando ácido araquidónico e glicerol. (Murataeva et al., 2013).

3.2.2. Fitocanabinóides

Os fitocanabinóides são moléculas sintetizadas pela planta Canábis, das quais as moléculas mais estudadas são o Δ^9 -THC e CBD, maioritariamente responsáveis pelos efeitos da planta. A vasta maioria das preparações de canábis utiliza estes dois componentes (Stella et al., 2021).

O CBD e Δ^9 -THC demonstraram exercer efeitos benéficos em diversos modelos pré-clínicos. Estudos mostram que o CBD apresenta potencial terapêutico em condições como epilepsia, doenças cardiovasculares, inflamação, autoimunidade, doenças neurodegenerativas, renais e cancro, (Pacher et al., 2019) para além de melhorias no distúrbio comportamental do sono, movimento rápido dos olhos, síndrome de pernas inquietas e psicose (Chagas, Eckeli, et al., 2014; Ghorayeb, 2020; Zuardi et al., 2009), enquanto os efeitos psicoativos do Δ^9 -THC manifestam propriedades analgésicas, antieméticas e estimulantes de apetite (Hill et al., 2017).

A utilização destas substâncias tem também revelado efeitos secundários negativos como a ansiedade, disfunção cognitiva, alucinações, desequilíbrios, distúrbios hepáticos, aumento de apetite, boca seca, fadiga, tonturas, palpitações e sonolência (Ganesh et al., 2020; Golden et al., 2022; Skelley et al., 2020).

3.2.2.1. ADME do Δ^9 -THC

A ingestão de Δ^9 -THC pode ser feita por via oral e inalatória. Na via oral o Δ^9 -THC vai para o fígado onde é maioritariamente metabolizado em 11-OH- Δ^9 -THC (psicoativo) e 11-COOH- Δ^9 -THC (não psicoativo) pelas enzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 (Abouchedid et al., 2016). Após metabolização a maior parte do Δ^9 -THC é excretado em 5 dias (P. Sharma et al., 2012), onde mais de 65% é excretada nas fezes

sendo a maior parte 11-COOH- Δ^9 -THC (Goullé et al., 2008) e aproximadamente 20% na urina, sendo a maior parte 11-OH- Δ^9 -THC (Huestis et al., 1992; Vandevenne et al., 2000) após sofrer metabolização de fase 2, onde o Δ^9 -THC e seus metabolitos são glicuronidados pelas UDP-glucuronosiltransferases (Hassenberg et al., 2020). O restante Δ^9 -THC e metabolitos entram na circulação e chegam ao cérebro, podendo ser também absorvidos e acumulados pelos tecidos adiposos, uma vez que o Δ^9 -THC é bastante solúvel em lípidos. A sua biodisponibilidade ronda os 4% e 12% (Huestis, 2005).

A biodisponibilidade do Δ^9 -THC inalado é superior ao Δ^9 -THC oral, no entanto, a quantidade que chega ao cérebro é inferior a 1% desses valores, o que indica a elevada potência química relacionada com os efeitos psicoativos do Δ^9 -THC (Cabral & Jamerson, 2014). Estes entram rapidamente na corrente sanguínea através dos pulmões, atingindo um rápido pico de absorção de 6-10 minutos (Grotenhermen, 2003). A sua biodisponibilidade varia entre os 10% e 35% (Grotenhermen, 2003; Lindgren et al., 1981) dependendo se o consumidor é leve ou pesado. O tempo de semi-vida plasmática ($T_{1/2}$) também é influenciado pela frequência a que é consumido, assim consumidores ocasionais apresentam um $T_{1/2}$ de 1 a 3 dias, enquanto nos consumidores crónicos o $T_{1/2}$ é de 5 a 13 dias (Huestis et al., 1992).

3.2.2.2. ADME do CBD

Tal como o Δ^9 -THC, o CBD é absorvido e metabolizado de forma semelhante, pois é transformado no seu metabolito ativo de fase 1 7-hidroxi-canabidiol (7-OH-CBD) pelas enzimas CYP3A4 e CYP2C19 e adicionalmente a CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6. Posteriormente, é oxidado para o seu metabolito inativo 7-carboxi-canabidiol (7-CBD-COOH) e são excretados intactos ou em conjugados com o ácido glucorónico tal como o Δ^9 -THC (Monfort et al., 2022; R. Pertwee, 2014). O CBD, quando entra no organismo, tem a capacidade de aumentar ou inibir a ativação dos alvos a que se liga. Tem a função de ativação de recetores proteicos acoplados a proteínas G, subfamília de canais catiónicos *transient receptor potential* (TPR), e de *equilibrative nucleoside transportes*, com implicação na dor neuropática/inflamatória, no cancro e na fisiologia óssea. Já os recetores de serotonina 1A (5-HT1A) e de glicina $\alpha 1$ e $\alpha 3$ têm a sua atividade aumentada pelo CBD (Devinsky et al., 2014).

Além do mais, o CBD também apresenta diferenças consoante a via de administração, apresentando uma biodisponibilidade em média de 31% se inalado em cigarro, e de 6% se administrado oralmente em cápsulas a base de óleo. Este tem alta afinidade lipofílica logo a baixa solubilidade em água e a absorção leva a cinéticas muito variáveis, distribuindo-se rapidamente no cérebro, tecido adiposo e alguns órgãos. Quando administrado em produtos à base de óleo, sprays ou pastilhas via oral, apresenta menos variabilidade. O seu $T_{1/2}$ estima-se ser entre as 18 e 32 horas (Devinsky et al., 2014; Lucas et al., 2018; Ujváry & Hanuš, 2016).

3.2.3. Canabinóides Sintéticos

Já os canabinóides sintéticos são substâncias que imitam os efeitos do Δ^9 -THC produzidas pelo homem (Allan et al., 2018; Berlekamp, 2016; Levinsohn & Hill, 2020; Schurman et al., 2020). São chamados de produtos “*legal high*”. Estes canabinóides podem ser derivados de várias classes de substâncias, como ciclo-hexilfenóis, naftoilindóis, aminoalquilindóis, derivados de indol, derivados de cumil, 7-azaindóis, carbazóis, γ -carbolinonas e compostos com cadeias laterais modificadas (Auwarter et al., 2021). Sabe-se que a falta de regulamentação, preocupações sobre o abuso e dependência, o aumento do uso recreativo, a falta de consenso científico e de padrões de dosagem precisos, têm-se mostrado como obstáculos na pesquisa e aprovação generalizada de medicamentos à base da canábis. Porém, existem países que ultrapassaram essas dificuldades, estabelecendo programas de pesquisa com protocolos de ensaios clínicos muito rigorosos a fim de proporcionar acesso e avanço em medicamentos canabinóides (Belhadj & Kaabi, 2018; Fischer et al., 2017; Lipnik-Štangelj & Razinger, 2020). Os canabinóides sintéticos são funcionalmente semelhantes ao Δ^9 -THC e ligam-se aos mesmos recetores canabinóides no cérebro e em outros órgãos. No entanto, ao contrário dos fitonabinóides, os canabinóides sintéticos são feitos pelo homem e podem ser altamente potentes. Isto significa que, mesmo em doses pequenas, eles ativam fortemente os recetores canabinóides (European Monitoring center for Drugs and Drug Addiction, 2017). Em meados da década de 1990, os EUA conseguiram introduzir o uso da canábis para fim medicinal, através da aprovação de referendos iniciados por cidadãos. Em 1999, os tribunais Canadianos ordenaram ao governo que desenvolvesse uma abordagem nacional para o uso médico da canábis. Posteriormente, novas políticas de aceitação da canábis medicinal foram sendo adotadas pela Europa, mas Portugal só aprovou leis sobre

o uso médico da canábis em 2018 (Auwarter et al., 2021). Atualmente, existem vários destes medicamentos aprovados pela FDA, EMA, e Health Canada (Tabela 5) sendo uns mais sintéticos que outros e com diferentes indicações terapêuticas.

Tabela 8 – Medicamentos canabinóides sintéticos (European Medicines Agency, n.d.; Food and Drug Administration, n.d.; Health Canada, n.d.)

<i>DCI</i>	<i>Nome comercial</i>	<i>Uso terapêutico</i>	<i>Efeitos adversos</i>
Dronabilol	<i>Marinol®;</i> <i>Syndros®</i>	Anorexia, perda de peso em pacientes com HIV, náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia	Frequentes: arritmias, astenia, dor abdominal e amnésia; Raros: despersonalização
Nabilona	<i>Cesamet™</i>	Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia	Frequentes: hipotensão ortostática, boca seca, sonolência, euforia, dispneia e cefaleias; Raros: psicose
Nabiximols	<i>Sativex®</i>	Terapêutica adjuvante no alívio sintomático da dor neuropática para doentes com esclerose múltipla; tratamento adjuvante analgésico em pacientes com cancro avançado com dor moderada a grave	Frequentes: tonturas, fadiga, visão turva, vertigens, obstipação, diminuição ou aumento do apetite e depressão; Raros: arritmia, alterações na pressão arterial e alucinações
Canabidiol	<i>Epidiolex®</i>	Convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet	Toxicidade hepatocelular, perda de apetite, diarreia, sonolência e fadiga

3.3. Sistema Endocanabinóide

Os diversos efeitos fisiológicos já mencionados surgem da interação de fitocanabinóides com várias estruturas moleculares no nosso organismo como recetores do ECS e proteínas transmembranares. Enquanto o Δ^9 -THC ativa diretamente os recetores endocanabinóides 1 e 2 (CB1 e CB2), o CBD é mais conhecido por modular a atividade de células “efetoras”, incluindo os recetores CB1 e CB2, recetores 5-HT1A, recetores 55 acoplados a proteína G (GPR55), recetores μ e δ -opióides, canais iónicos como recetores de potencial transitório vanilóide (TRPV1, TRPV2 e TRPV3), canais catiónicos como o Recetor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ) e proteínas de membrana de FAAH. (Amin & Ali, 2019) (Nakano et al., 2019).

O ECS é regulador de várias funções do SNC incluindo cognição, controlo do apetite e analgesia, mostrando estar envolvido nas vias moleculares responsáveis pela fisiopatologia da DP (Elkashef et al., 2008). É principalmente constituído por dois recetores primários anteriormente mencionados da família dos recetores acoplados às proteínas G: os CB1 e CB2, e por dois neurotransmissores endocanabinóides: a AEA, e o 2-AG (Devane William, 1992; El Mechoulam et al., 1995; Sugiura Takayuki, 1995).

O CB1 apresenta três formas diferentes: onde a forma longa canónica é predominante no SNC, (R. G. Pertwee, 2015) mais especificamente na substância nigra pars e globus pallidus no núcleo basal do cérebro (Herkenham et al., 1990) já as outras duas formas expressam-se no fígado e pâncreas (McPartland & Glass, 2003). O CB2 apresenta duas formas com distribuições mais restritas, uma domina os testículos e a outra está predominantemente no baço, ambas apresentam-se em baixos níveis nas regiões de recompensa do cérebro. De acrescentar que também podem ser encontradas no sistema imunológico (R. G. Pertwee, 2015) como os leucócitos e na periferia do sistema nervoso (Howlett et al., 2002) em células dendríticas (Galiègue et al., 1995).

O ECS segue uma sinalização retrograda, ou seja, a libertação dos endocanabinóides, regulada pelo influxo de cálcio ou suas vias independentes, (Gyombolai et al., 2012) é feita da terminação pós-sináptica para a fenda sináptica, seguindo para os recetores que se encontram na extremidade pré-sináptica. (Piomelli, 2003; Zou & Kumar, 2018) Isto resulta de o 2-AG ser um mensageiro lipídico sintetizado na terminação pós-sináptica, facilitando assim a difusão através da membrana para a fenda sináptica. Posteriormente vai ativar os recetores CB1 na extremidade pré-sináptica atuando como agonista para estes recetores (Navarrete & Araque, 2008). Por outro lado, a AEA já pode também ser sintetizada nas duas terminações, atuando como agonista nos TRPV1 e agonista parcial dos recetores CB1 e CB2 (Lu & Mackie, 2021). Estes endocanabinóides também podem ativar os GPR55, bem como o Δ^9 -THC aumentando os níveis intracelulares de Ca^{2+} (Feterman, 2022).

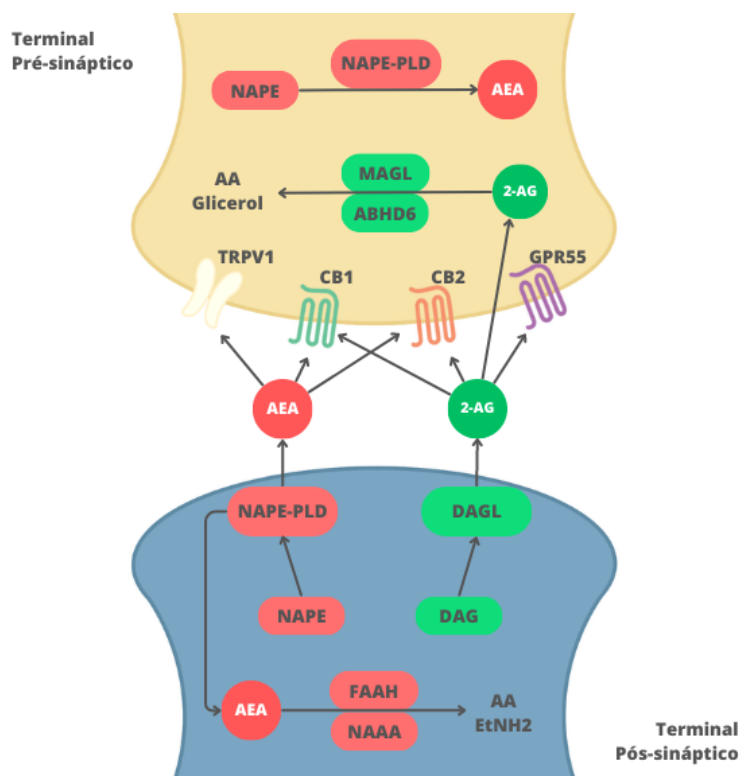


Figura 5 - Visão geral da localização dos componentes do sistema endocanabinóide na sinapse.

4. Patologias

4.1. Mecanismos Patológicos da DP

A DP é uma condição patológica caracterizada pela deterioração de partes específicas do cérebro, principalmente da SNpc, onde ocorre a perda de células nervosas produtoras de dopamina. Além disso, são observadas inclusões anormais conhecidas como corpos de Lewy, (Tofaris & Spillantini, 2005) compostas de substâncias como neurofilamentos e ubiquitina, dentro das células nervosas restantes (Bittar & Bittar, 1996; Goldman et al., 1983). Essas inclusões também podem ser encontradas em outros sistemas nervosos periféricos em pacientes com Parkinson (Vanderhaeghen et al., 1970) e outras doenças relacionadas, como a doença de corpos de Lewy e a esclerose lateral amiotrófica (Blum et al., 2001).

Os GB são núcleos subcorticais essenciais para promover a iniciação e execução de movimentos voluntários. Os núcleos que constituem os GB são o: *caudate-putamen*, principal núcleo de entrada dos GB, também conhecido como *striatum*; o *globus pallidus* interno e externo (GPi e GPe); núcleo SUB talâmico (NST) e a substância *nigra pars reticulata e compacta* (SNpr e SNpc) (Klaus et al., 2019; Lanciego et al., 2012).

A perda de células nervosas produtoras de dopamina na substância nigra resulta em uma redução significativa de dopamina no *striatum*, especialmente no putamen e na cauda do núcleo caudado (partes do *striatum* dorsal) (Bonuccelli & Pavese, 2006). O estriado recebe informações do córtex cerebral superior e do tálamo através de neurónios glutamatérgicos e também recebe input dopaminérgico da SNpc (Alexander et al., 1990; Haber & Calzavara, 2009; McGeorge & Faull, 1987; Royce & Mourey, 1985; Young et al., 1981).

O estriado é principalmente composto por neurónios de tamanho médio que enviam sinais inibitórios GABAérgicos para os núcleos de saída dos gânglios da base através de duas vias chamadas "direta" e "indireta". Os neurónios estriatais que projetam diretamente para os núcleos de saída, como o GPi e a SNpr, expressam recetores de dopamina do tipo D1 e também contêm a substância P. Por outro lado, os neurónios estriatais que projetam indiretamente para os núcleos de saída através do GPe e do NST expressam recetores de dopamina do tipo D2 e contêm a encefalina (Albin et al., 1989; Betarbet & Greenamyre, 2004; Gerfen et al., 1990; Haber & Calzavara, 2009; Lanciego et al., 2012).

Por meio destas vias, os neurónios estriatais regulam a atividade dos núcleos de saída dos GB. A degeneração da via nigroestriatal desequilibra os circuitos motores dos GB, levando a um aumento na inibição desses circuitos em direção ao tálamo (Albin et al., 1989). Isso resulta em eventos como:

A depleção de dopamina no estriado, devido à degeneração da SNpc, afeta de maneira diferente as duas subpopulações de neurónios estriatais projetantes. Quando se dá um aumento na atividade das projeções estriatais para o GP lateral, o resultado é uma libertação de inibição do GP lateral para o STN, levando a um aumento do processo excitatório desse núcleo. Em contrapartida, as projeções estriatais para o GP medial e a SNr tornam-se menos ativas (Fernández-Ruiz, Hernández, et al., 2010; Galvan et al., 2015).

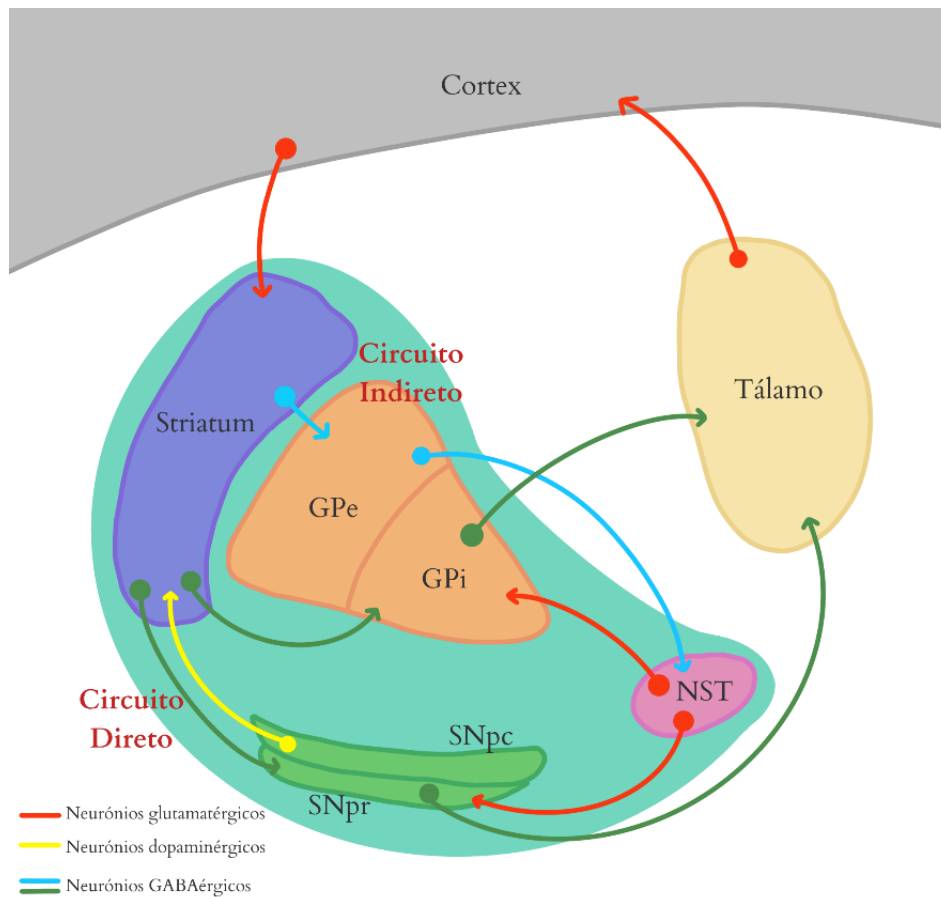


Figura 6 – Circuitos dos gânglios basais.

(Circuito Direto e Indireto: A expressão dos recetores D1 no estriado forma o caminho direto do circuito dos gânglios da base, que se projeta em direção ao GPi e SNpr. A expressão dos recetores D2 forma o caminho indireto, que se projeta em direção ao GPe e posteriormente em direção ao STN, que então envia projeções para o GPi e SNpr)

Estudo imagéticos em ratos permitiram esquematizar os circuitos dos GB, focando os caminhos das conexões neurológicas GABAérgicas, glutamatérgicas e dopaminérgicas (figura 6). A conexão entre o córtex e o *striatum* é estabelecida por meio de neurónios glutamatérgicos. No estriado, observamos a presença de recetores CB1 e GPR55. A partir desse ponto, são observados dois circuitos distintos: o circuito direto e o circuito indireto. No circuito direto, os neurónios GABAérgicos do estriado expressam recetores de dopamina do tipo D1. Esses neurónios projetam suas conexões em direção ao GPi e à SNpr, sendo modulados pelos recetores CB1.

Por outro lado, o circuito indireto envolve neurónios GABAérgicos que expressam recetores de dopamina do tipo D2. Eles dirigem-se inicialmente para o GPe, onde interagem com recetores CB1, antes de prosseguir para o núcleo NST. A partir do NST, ocorre projeção para o GPi e SNpr por meio de neurónios glutamatérgicos, também modulados por recetores CB1.

Ambos os circuitos, uma vez que alcançam os núcleos de saída (GPi e SNpr), têm influência direta sobre o tálamo, antes de retornar ao córtex. Além disso, deve-se notar a presença da via dos neurónios dopaminérgicos, que partem dos recetores TRPV1 e CB2 na SNpc em direção ao *striatum*.

4.2. A Etiopatogenia da DP

Antes da identificação dos genes subjacentes às formas monogénicas da DP, tanto a disfunção mitocondrial quanto o stresse oxidativo eram considerados desempenhar um papel proeminente na patogénese da PD esporádica. Juntamente a estes, a ativação glial, proteólise alterada, excitotoxicidade e outros são também responsáveis pela degeneração das células nigrais (Cristina et al., 2012).

4.3. Defeitos mitocondriais

Diversos trabalhos de investigação implicaram as mitocôndrias na patogénese da DP, designadamente com a descoberta da inibição do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial pelo metabolito 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), conhecido como o precursor de *1-methyl-4-phenylpyridinium* (MPP+). A deficiência no funcionamento do complexo I parece afetar especificamente a substância nigra, pois a toxicidade do MPTP resulta na perda de neurónios dopaminérgicos. Visto que o

complexo I é o principal local de bombeamento de prótons, é possível que a ocorrência de um defeito possa contribuir para a vulnerabilidade neuronal e levar à apoptose. Também é observada uma redução da atividade deste complexo em linhas celulares híbridas citoplasmáticas, que contêm DNA mitocondrial em pacientes com PD, sugerindo que déficits no complexo I podem ser transmitidos de forma estável. Não é claro se esses defeitos no DNA mitocondrial surgem somaticamente ou são devidos a mutações herdadas. Embora se tenha notado conformidade entre padrões de hereditariedade raros da PD, nomeadamente polimorfismos em genes relacionados com a atividade das mitocôndrias (Olanow & Tatton, 1999; Swerdlow et al., 1936; Wooten et al., 1997).

A inibição do complexo I, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, leva à acumulação de inclusões semelhantes a corpos de Lewy, que são positivas para a α -Syn. Isso mostra que a agregação da α -Syn é uma consequência subsequente da disfunção mitocondrial aumentando a suscetibilidade de morte neuronal. Por outro lado, o *parkin* também pode ligar-se às mitocôndrias na função do sistema proteossômico ubiquitina-proteossoma (UPS). Déficits na função e/ou produção da proteína DJ-1 pode afetar a função mitocondrial, uma vez que a mitocôndria é uma grande produtora de ROS, patogênicas para a DP, e a DJ-1 é redutora destas espécies, ou seja sem ela não haverá atividade neuroprotetora. Por fim, o PINK1, que putativamente codifica para uma cinase mitocondrial, é o primeiro gene diretamente ligado às mitocôndrias na PD, e como tal, o PINK1 pode proteger parcialmente contra a disfunção mitocondrial induzida pela inibição do proteossoma (Betarbet et al., 2000; Canet-Avilé et al., 2004; Greene et al., 2003; Palacino et al., 2004; Valente et al., 2001).

4.4. Stress oxidativo

O stress oxidativo excessivo é uma condição prejudicial que resulta de uma redução no processo de eliminação de espécies reativas de oxigênio, ou de um aumento na sua produção. A maior parte dos tecidos, não só os do SNC, sofrem um aumento progressivo de stress oxidativo devido à redução da produção de ATP no processo de envelhecimento. Assim, em idade mais avançada, a eliminação de radicais livres torna-se mais difícil. Mas em certas condições neurodegenerativas, o aumento do stress oxidativo pode não estar relacionado à idade (Lotharius & Brundin, 2002).

O metabolismo da dopamina contribui para o stress oxidativo se alguns dos produtos produzidos não forem devidamente eliminados. Assim, os neurónios

dopaminérgicos mostram-se particularmente sensíveis ao stress oxidativo. As ROS levam a alterações funcionais em proteínas, DNA e lípidos. A lesão lipídica, por sua vez, leva à perda da integridade da membrana e ao aumento da permeabilidade a iões como o cálcio, o que pode promover a excitotoxicidade (Halliwell, 1992).

O stress oxidativo e a consequente morte celular podem desenvolver-se na SNpc em circunstâncias em que ocorra um aumento de rotatividade da dopamina, resultando na formação excessiva de peróxido de hidrogénio (H_2O_2), uma deficiência em glutatona, diminuindo assim a capacidade do cérebro de eliminar H_2O_2 , e um aumento de ferro reativo, que pode promover a formação de radicais hidroxilo ($OH\cdot$) (Jenner & Olanow, 1996).

4.5. Endocannabinóides nos gânglios basais

Os efeitos observados quando o recetor CB1 é ativado ou bloqueado no circuito BG são causados pela sua ação sobre outras populações neuronais, tais como as populações GABAérgicas, glutamatérgicas ou opioidérgicas (Da Silva et al., 2015; Prud'Homme et al., 2015; Ren et al., 2009), que incluem neurónios interconectados com os neurónios dopaminérgicos (Stampanoni Bassi et al., 2017). No entanto, deve ser notado que a AEA, a dopamina *N*-araquidonoil (NADA) e o composto sintético AM404 interagem e ativam o recetor TRPV1, que está expresso na via nigroestriatal, possibilitando assim a ativação direta do sistema eCB no sistema dopaminérgico (Cristino et al., 2006; Tó et al., 2000).

Os recetores CB1 são capazes de formar heterodímeros com os recetores D2 nos neurónios de projeção estriatal, permitindo que ambos os sistemas interajam diretamente na pós-sinapse (Blume et al., 2013). Foi demonstrado em experiências de microanálise que quando ativados individualmente, tanto os recetores de dopamina D2 como os CB1 inibem a acumulação da adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP). No entanto, quando ativados simultaneamente, altera o acoplamento do recetor CB1 a mecanismos de transdução de sinal, mais especificamente em neurónios do *striatum*, ou seja, o CB1 passa de ter efeito inibitório para um efeito estimulante na formação da cAMP. Assim a ativação contínua dos recetores D2 pode aumentar os níveis de AEA para valores anormalmente elevados e, como resultado, isso pode levar a uma hiperatividade dos recetores canabinóides (Giuffrida et al., 2001; Glass & Felder, 1997).

É de notar que as reações imunitárias e os mediadores imunitários pró-inflamatórios podem estar envolvidos na patogénese da DP não apenas contribuindo diretamente para o dano e perda de células neuronais (Block et al., 2007), mas também causando um comprometimento na transmissão e plasticidade sináptica, dois eventos fisiológicos que são profundamente influenciados pelas células gliais (Haydon, 2001). Portanto, é concebível que os endocanabinóides possam influenciar a sobrevivência dos neurónios e preservar a função sináptica fisiológica durante a DP, atuando tanto nos recetores CB1 "neuronais" como nos recetores CB2 "imunitários", representando uma potencial ferramenta farmacológica para afetar, ao mesmo tempo, as funções imunitárias e sinápticas dentro dos limites do SNC.

4.6. Sistema Endocanabinóide na DP

As fases pré-sintomáticas são caracterizadas por um funcionamento deficitário neuronal em vez de morte neuronal e estão associadas à regulação negativa dos recetores CB1. Dado que a ativação dos recetores CB1 inibe a libertação de glutamato, pode-se esperar que a regulação negativa desses recetores esteja associada a níveis elevados de glutamato e excitotoxicidade, desempenhando assim um papel instrumental e contribuindo para a progressão da DP (Ferrer et al., 2011; García-Arencibia, García, Kurz, et al., 2009).

Por outro lado, foi encontrada uma regulação positiva significativa dos recetores CB1 nas fases sintomáticas intermédias e avançadas da DP, causada por respostas adaptativas (García-Arencibia, García, & Fernández-Ruiz, 2009). Estudos mostraram que o ECS torna-se hiperativo na DP, o que está em linha com perfil hipocinético da doença. Num modelo de rato de DP (usando lesões unilaterais por 6-hidroxidopamina (6-OHDA)), observou-se um aumento na expressão do mRNA do CB1 no caudado putamen 7 a 10 semanas após a lesão. Períodos de 2 semanas não mostram mudanças significativas no ECS, indicando que a regulação positiva ocorre quando há uma lesão dopaminérgica intensa (Lastres-Becker et al., 2001, 2005a; Romero et al., 1999).

Já os recetores CB2 nos GB tornam-se ativos durante as fases agudas da patologia. Assim, a ativação de astrócitos e/ou microglias, associada a lesões neuronais em estruturas lesionadas na doença de PD, tem sido associada a respostas de regulação positiva dos recetores CB2, que estão localizados nessas células e desempenhariam papéis protetores ao aumentar os efeitos positivos mediados pelos astrócitos e/ou ao reduzir as

influências tóxicas dependentes da microglia (Fernández-Ruiz et al., 2007; Lanciego et al., 2011).

Ainda foi relacionada a ativação ou bloqueio dos recetores CB1, ao controlo motor, visto que os CB1 estão localizados de forma crítica nas sinapses glutamatérgicas e GABAérgicas dentro dos circuitos dos GB (Ameri, 1998).

4.7. Estudos em modelos animais

A administração de fitocannabinóides a ratos demonstrou um aumento de libertação da dopamina no núcleo accumbens (núcleo do prazer), tal como um estímulo nos neurónios dopaminérgicos na área tegmental ventral (principal centro dopaminérgico, início do circuito de recompensa) e substância nigra. Os ratos quando tratados cronicamente com antagonistas dos recetores de dopamina D2 aumentam a expressão de CB1 no *striatum*. Por outro lado, quando injetado agonistas dos recetores canabinóides nos GB, estes contrariam as respostas motoras dos agonistas de recetores D2 administrados localmente, ou seja, a ativação de um pode influenciar a resposta do outro (French et al., 1997; Jarrahian et al., 2004; Szabo et al., 1999).

A AEA reduz a atividade da enzima tirosina hidroxilase, localizada no caudado do putamen e na substância nigra. Esta enzima esta presente apenas em neurónios dopaminérgicos, e esse efeito da AEA é consistente com a hipocinesia (diminuição de movimentos). No entanto este efeito de redução apresenta uma curta duração, visto que os CB1 não estão localizados nos neurónios dopaminérgicos. Esta falta de CB1 que vai da substância nigra ao *striatum* sugere que as mudanças na atividade desses neurónios causadas pelos canabinóides no corpo podem ser resultado de alterações anteriores na influência de substâncias GABAérgicas provenientes da substância nigra. Foi descoberto que a AEA e outros compostos não canabinóides, também podem agir como agonistas completos dos recetores TRPV1 (Herkenham et al., 1991; Maneuf et al., 1996; Romero, De Miguel, et al., 1995; Romero, García, et al., 1995; Smart et al., 2000; Szabo et al., 1999; Van Der Stelt & Di Marzo, 2003; Zygmunt et al., 1999).

5. Efeitos Benéficos dos Fitocanabinóides no organismo

5.1. Stress oxidativo

Como referido anteriormente, existem evidências de que os neurónios dopaminérgicos da SNpc, são vulneráveis a danos oxidativos, uma vez que apresentam níveis baixos de enzimas antioxidantes e promovem níveis elevados de ROS, que induzem a inibição da cadeia de transporte de eletrões mitocondrial, aumenta os níveis de glutamato, estimula os recetores *N*-metil *D*-Aspartato (NMDA) e desencadeiam os processos excitotóxicos e morte neuronal (González-Hernández et al., 2010; Hernandez-Baltazar et al., 2019).

Assim, podemos constatar que o stress oxidativo desempenha um papel crítico na patogénese da DP (Ashton & Glass, 2007), uma vez que o equilíbrio normal entre eventos oxidativos e mecanismos endógenos antioxidantes é frequentemente perturbado por uma produção excessiva de ROS, por deficiência nos mecanismos antioxidantes endógenos, ou por ambas as causas (Wang & Michaelis, 2010).

Certos fitocanabinóides como o CBD, Δ^9 -THC canabinol, ou seus análogos nabilona, levonantradol e dexanabinol, conseguem restaurar este equilíbrio aumentando a sobrevivência neuronal (Fernández-Ruiz, García, et al., 2010), pois contêm grupos fenólicos na sua estrutura química capazes de reduzir o stress oxidativo. Estes são compostos antioxidantes potentes que atuam como agentes de eliminação de ROS (Marsicano et al., 2002), formadas ou em lesões cerebrais cónicas ou no metabolismo isquémico.

Estudos em modelos DP de ratos (usando lesões unilaterais por 6-OHDA)) mostraram uma ter uma ação neuroprotetora contra a degeneração progressiva de neurónios dopaminérgicos nigrostriatais com a administração de Δ^9 -THC. Mostrou-se também que o CBD apresenta um potencial similar ao Δ^9 -THC, o que apoia a ideia de o CBD ser mais vantajoso na redução da lesão, pois apresenta efeitos psicóticos menores, levando assim a possibilidade de usar doses mais elevadas e por maiores períodos. Outra vantagem do CBD é que o seu uso em tratamentos prolongados não induz tolerância ao invés do Δ^9 -THC (Lastres-Becker et al., 2005b).

5.2. Toxicidade do glutamato

Os agonistas dos canabinóides são substâncias anti-excitotóxicas, uma vez que podem reduzir a liberação de glutamato (Grundy et al., 2001; Romero et al., 2002; Van Der Stelt et al., 2001). Isso foi demonstrado tanto *in vitro*, usando neurónios cultivados de várias regiões cerebrais, como *in vivo*, em modelos animais de dano isquêmico (Linge et al., 2016). Este efeito é produzido através da ativação dos recetores CB1. Alguns canabinóides como o dexanabinol e AEA também conseguem atuar diretamente nos recetores glutamatéricos NMDA, produzindo uma melhor resposta ao cálcio induzida pelo NMDA (Gomes et al., 2015).

5.3. Sintomas motores

Os recetores canabinóides estão altamente concentrados nos GB, e a administração de diferentes compostos relacionados com canabinóides são potencialmente eficazes na influência do movimento e na regulação de diferentes perturbações motoras. No entanto, existem três problemas que podem complicar o uso de medicamentos à base de canabinóides para aliviar os sintomas na DP.

Um dos problemas é que os recetores CB1 estão localizados em muitas subpopulações neuronais no circuito dos GB, algumas das quais têm funções opostas. Isso explica por que a administração de canabinóides pode ter diferentes efeitos no comportamento motor (Clara Safiudo-Pefia et al., 1996; Sañudo et al., 1998). Outro problema é que, enquanto alguns sintomas da DP podem ser aliviados com agonistas dos recetores canabinóides, outros sintomas requerem a administração de antagonistas. Isso é o caso dos tremores, que pode ser tratado com agonistas dos recetores CB1, e da bradicinesia, para a qual são usados antagonistas dos recetores CB1 (Di Marzo et al., 2000; Fernandez-Espejo et al., 2005; Meschler et al., 2001). Devido à heterogeneidade da DP, serão necessárias mais trabalhos de investigação para determinar as melhores opções de tratamento para diferentes sintomas.

A ingestão oral de um extrato de canábis por pacientes com DP é bem tolerada, (Carroll et al., 2004) e demonstrou ter um efeito benéfico no alívio do tremor e rigidez, com efeitos menos pronunciados na bradicinesia e uma tendência a melhorar a postura. Além disso, foi demonstrado que a canábis tem um impacto positivo em sintomas não motores, como o sono e a dor (Lotan et al., 2014).

5.4. Neuroprotecção

Existe evidencia de que o ECS é ativado quando existe lesão neuronal. Por exemplo, os níveis de AEA aumentam após lesões neuronais de diferentes etiologias e os recetores CB1 são regulados positivamente nas células cerebrais em resposta a lesões e/ou inflamação (Sagredo et al., 2007). Vários mecanismos moleculares parecem subjazer às propriedades neuroprotetoras dos endocannabinóides. Por exemplo, os agonistas dos recetores canabinóides inibem a transmissão sináptica glutamatérgica e reduzem a produção de fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e intermediários reativos de oxigénio, que são fatores envolvidos no dano neuronal durante a DP (Melis et al., 2006; Sagredo et al., 2007). Em particular, os endocannabinóides parecem desempenhar um papel na prevenção do dano e morte celular excitotóxica, um evento que se pensa mediar, pelo menos em parte, a cascata que leva à morte neuronal na SNpc durante a DP (Monory et al., 2006; Shouman et al., 2006)

Tem sido demonstrado repetidamente que, tanto em pacientes como em modelos experimentais de DP, a neuroinflamação é uma constatação geral (Whitton, 2007) e, para além da perda maciça de neurónios dopaminérgicos, os cérebros da DP também apresentam uma reação glial acentuada, juntamente com sinais de uma reação neuroinflamatória, manifestada pela elevação dos níveis de citocinas e regulação positiva de fatores associados à inflamação, como a ciclo-oxigenase-2 e a óxido nítrico sintase induzível (Hartmann et al., 2003; Hunot et al., 2003).

Observações recentes sugerem que o CBD tem preferência em agir sobre os TRPV1 dos astrócitos, potenciando assim uma resposta neuroprotetora endógena do fator neurotrófico ciliar (CNF) (Giuliano et al., 2021). Estes resultados apontam para a utilidade do CBD na DP, tanto como um agente neuroprotetor como sintomático. O CBD além da inibição de glutamato também mostrou inibir a libertação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-1 β), (dos-Santos-Pereira et al., 2020), mostrando assim que o CBD exerce as suas funções anti-inflamatórias através de efeitos antioxidantes, amplificados pela inibição da síntese dependente de glucose NADPH. Um modelo de neurotoxina da DP, usando MPTP, demonstrou que a administração de CBD (5 mg/kg, i.p.), durante 5 semanas, não reduziu os déficits motores ou a perda de neurónios dopaminérgicos (DA) na via nigroestriatal. Por outro lado, a administração diária de CBD (3 mg/kg, i.p.), durante 14 dias, reduziu tanto a depleção de DA quanto a expressão da tirosina hidroxilase, no estriado de ratos que receberam 6-OHDA, confirmando que o

CBD pode ter um efeito terapêutico benéfico na presença de processos neuroinflamatórios (Ferreira-Junior et al., 2020).

5.5. Sintomas não motores

Embora uma única dose de canábis fumada não tenha demonstrado reduzir substancialmente o tremor em pacientes com DP, os efeitos sedativos ou ansiolíticos podem beneficiar alguns pacientes, especialmente quando a ansiedade é um fator significativo (Frankel et al., 1990; Whiting et al., 2015).

As discrepâncias nos resultados obtidos por esses estudos estão relacionadas a variações na quantidade de extrato da planta administrada e nas diferentes vias de administração, sendo que a administração oral, pode resultar em concentrações plasmáticas mais baixas em comparação com a inalação.

6. Casos clínicos

6.1. Estudos clínicos sobre o efeito dos canabinóides nos sintomas motores da DP

Vários estudos têm investigado o uso de canabinóides para tratar tanto os sintomas motores quanto os não motores da DP, embora os resultados sejam muitas vezes discrepantes. Um estudo, duplamente-cego, de 2001 incluindo um grupo de 7 pacientes com DP relatou uma redução média de 22% na discinesia induzida por levodopa, quando tratados com canabinóides (nabilona) (Sieradzan et al., 2001). Por outro lado, outro estudo com 24 pacientes não mostrou alterações na discinesia com a administração de AEA (Mesnage et al., 2004).

Noutro estudo com 7 participantes com DP que receberam CBD em cápsulas de gelatina de 75mg e 300mg, a função motora não melhorou significativamente, mas as pontuações totais no questionário de qualidade de vida “*Parkinson's Disease Questionnaire*” (PDQ-39) foram melhores com a dose mais alta de 300mg/dia de CBD em pacientes sem comorbilidades psiquiátricas (Chagas, Zuardi, et al., 2014).

Outro estudo tentou averiguar o feito no tratamento da discinesia em pessoas com DP. Foram aleatoriamente designados 19 pacientes com DP para receberem extrato de canábis oral (Cannador), com 2,5mg de Δ^9 -THC e 1,25mg de cannabidiol por cápsula, ou placebo, sendo que cada fase de tratamento durou 4 semanas, com uma fase de intervenção de 2 semanas entre elas.

Nos resultados primários, avaliou-se a alteração na Escala de Avaliação da Doença de Parkinson Unificada (UPDRS) para discinesia. Os resultados secundários incluíram a escala Rush, a escala Bain, a tarefa de desenho do braço do tablet e a pontuação total da UPDRS após um *levodopa challenge test* com levodopa, bem como medidas preenchidas pelos pacientes, como uma escala de atividades diárias de discinesia, o PDQ-39, diários de estados "on-off" e escalas de classificação de categorias.

O estudo não encontrou evidências de efeitos terapêuticos com canábis na discinesia induzida pela levodopa em pacientes com DP. Não houve mudança significativa na UPDRS para discinesia ou em qualquer um dos resultados secundários. A ausência de efeito benéfico em qualquer medida de discinesia, incluindo a escala de classificação de categorias, sugere que a existência de um efeito antidiscinésico clinicamente relevante do extrato de canábis não iria passar despercebido neste estudo. Os resultados deste estudo contrastam com um efeito benéfico previamente relatado do nabilone na discinesia na DP (Carroll et al., 2004).

Os autores realizaram uma análise detalhada da literatura científica primária sobre o uso de canábis e seus derivados no tratamento dos sintomas motores da DP. Foram encontrados 1615 estudos relevantes, dos quais 15 preencheram os critérios de inclusão completos.

Esses 15 estudos incluíram seis ensaios clínicos randomizados e nove estudos observacionais. Dentro desses estudos, 13 deles conduziram análises estatísticas dos dados relacionados à função motora. No total, 3079 pacientes participaram dos estudos que avaliaram a eficácia, sendo 133 em ensaios clínicos randomizados e os restantes 2946 em estudos observacionais. Além disso, dados de 2266 pacientes, provenientes de 12 estudos, foram utilizados para avaliar a segurança do tratamento.

Os resultados da revisão apontam para uma falta de evidências suficientes que sustentem a integração da canábis medicinal no tratamento clínico da DP, especialmente no que diz respeito aos sintomas motores. Embora estudos retrospectivos baseados em questionários tenham fornecido relatos subjetivos de alívio de sintomas e tenham demonstrado o interesse dos pacientes com DP no uso de canábis medicinal, os autores enfatizam a necessidade de evidências mais robustas. Isso inclui a realização de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, com avaliação objetiva dos sintomas, antes de considerar a integração de canabinóides nos protocolos de tratamento da DP (Thanabalasingam et al., 2021).

6.2. Estudos clínicos sobre o efeito dos canabinóides nos sintomas não-motores da DP

Adicionalmente, diversos estudos sugerem que os canabinóides podem também ter efeitos positivos em sintomas não motores da DP. Um estudo com 48 pacientes com DP e sintomas não motores agravados mostrou melhorias em alguns sintomas segundo a escala unificada de classificação DP-1, e ainda incluindo ansiedade e sono, com a administração bem tolerada de 0,25 mg até 2mg de nabilona (Peball et al., 2020).

Outro estudo cruzado randomizado com 24 pacientes com DP que receberam 300mg de CBD antes de um teste de discurso público mostrou uma redução na ansiedade e tremores "ansiógenicos" (Martins de Faria et al., 2020). Além disso, um estudo observacional na Argentina relatou que cerca de 30% dos pacientes com DP usavam canábis e aproximadamente 45% deles relataram melhorias nos sintomas (Micheli et al., 2020).

Um estudo avaliou 22 pacientes com DP após fumar canábis, e relataram melhorias nos sintomas de sono e dor (Finseth et al., 2015). Em contraste, outro estudo com 21 participantes com uso continuado de cannabinóides referiram um aumento médio de dor por frio e calor nos membros, 30 minutos após a dose habitual (Shohet et al., 2017). Além disso, o CBD parece ter efeitos positivos em distúrbios comportamentais do sono, síndrome das pernas inquietas e psicose, bem como em vias periféricas e centrais para o tratamento da dor (Chagas, Eckeli, et al., 2014; Ghorayeb, 2020; Zuardi et al., 2009).

Um estudo analisou a frequência e magnitude dos efeitos relatados com o uso de canábis em 1881 pacientes com DP por meio de um questionário composto por 15 perguntas. Os pacientes que confirmaram o uso de canábis relataram que o CBD via oral proporcionava leves benefícios no sono dor e humor. No entanto, o estudo também revelou que mais de 10% dos participantes relataram efeitos adversos com o uso de canábis, como boca seca, tonturas, comprometimento cognitivo, aumento do apetite, sonolência diurna, desequilíbrio, fadiga, palpitações, apatia e alucinações. Alguns pacientes interromperam o uso da canábis devido ao agravamento dos sintomas existentes ou ao medo de desenvolver novos sintomas. No que diz respeito aos efeitos do Δ^9 -THC e CBD, observou-se que o Δ^9 -THC pode induzir ansiedade, disfunção cognitiva, alucinações e desequilíbrio. Foi observado um possível efeito sinérgico entre o CBD e o Δ^9 -THC, com o CBD potencialmente aumentando os efeitos do Δ^9 -THC. O CBD, por outro lado, pode reduzir psicoses e ansiedade, mas doses elevadas podem ter efeitos adversos, incluindo desequilíbrios nas enzimas hepáticas (Holden et al., 2022).

6.3. Estudo clínico sobre a literacia e experiências relacionada ao uso de canábis

Este último estudo clínico analisado para esta dissertação, teve como objetivo abordar a falta de conhecimento sobre as atitudes e experiências relacionadas ao uso de canábis entre pessoas que vivem com DP nos Estados Unidos.

Realizou-se um inquérito que recolheu respostas de 1.064 indivíduos com DP, representando 49 estados, para compreender o seu uso e experiências com a canábis. O estudo descobriu que cerca de um quarto dos inquiridos (24,5%) relataram ter utilizado canábis nos últimos seis meses, sendo a idade e o género fatores preditivos desse uso. Os utilizadores de canábis indicaram que aprenderam sobre o uso da canábis através da internet/notícias (30,5%) e de outras pessoas com DP (26,0%).

A canábis era usada principalmente para tratar sintomas não motores, como ansiedade, dor e distúrbios do sono, mas um número significativo de utilizadores (23,0%) relatou ter parado de usar canábis devido à falta de melhoria dos sintomas (Feeney et al., 2021).

7. Conclusões e perspectivas futuras

Esta revisão narrativa é um resumo do estado da arte sobre a utilização da canábis para fins terapêuticos no contexto da DP, uma doença bastante debilitante, com limitações nas suas opções de tratamento tanto em sintomas motores como não motores. Muitos estudos têm tentado mostrar as qualidades terapêuticas da *Cannabis Sativa L.* e de alguns dos seus constituintes, como o Δ^9 -THC e do CBD. Contudo, os resultados têm sido pouco significativos e às vezes contraditórios. No final de muitos dos estudos, as conclusões são muito semelhantes, relatando a necessidade de mais investigação. Todos estes estudos mostram simultaneamente a falta de conhecimento e as contradições que existem relativamente ao uso de canábis com objetivos terapêuticos na DP. Alguns dos estudos sugerem mitigação de vários sintomas, referenciando possíveis efeitos adversos a curto e longo prazo, outros mostram a segurança e tolerabilidade aos tratamentos com canábis, mas sem eventuais melhorias a nível sintomático. A falta de clareza nesta matéria tem por base um défice de investimento científico e cultura, resultante do estigma e das legislações que têm vindo a reger as nações, de acordo com o paradigma da ONU. Assim, a utilização da canábis para fins medicinais sofreu um atraso de 50 anos. A regulamentação e evidência científicas insuficientes têm descartado a possibilidade de utilizar esta planta nas instituições de saúde, comprometendo a sua potencial aplicação benéfica já demonstrada na neuroproteção, na redução da toxicidade ao glutamato e stress oxidativo. Esta controvérsia permanece, apesar do aumento do uso de canábis para o alívio sintomático da DP, pois a automedicação de muitos pacientes mostrou um aumento na qualidade de vida relatado pelos próprios doentes consumidores de canábis. Assim, as instituições de saúde e governos deveriam considerar uma melhor exploração das implicações que esta planta poderá ter, tanto benéficas como adversas, e averiguar a possibilidade de permissão de acesso dos pacientes caso se verifiquem garantias na sua terapêutica.

8. Referências Bibliográficas

- Aarsland, D., Brønnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P. P., Tekin, S., Emre, M., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: Frequency, profile and associated care giver stress. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78(1), 36–42. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.083113>
- Abouchedid, R., Ho, J. H., Hudson, S., Dines, A., Archer, J. R. H., Wood, D. M., & Dargan, P. I. (2016). Acute Toxicity Associated with Use of 5F-Derivations of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists with Analytical Confirmation. *Journal of Medical Toxicology*, 12(4), 396–401. <https://doi.org/10.1007/s13181-016-0571-7>
- Adadan Güvenç, I. (2019). Sialorrhea: A Guide to Etiology, Assessment, and Management. In *Salivary Glands - New Approaches in Diagnostics and Treatment*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.82619>
- Addiction, E. M. C. for D. and D., & Hughes, B. (2018). *Cannabis legislation in Europe – An overview*. Publications Office. <https://doi.org/doi/10.2810/566650>
- Ahn, K., McKinney, M. K., & Cravatt, B. F. (2008). Enzymatic pathways that regulate endocannabinoid signaling in the nervous system. In *Chemical Reviews* (Vol. 108, Issue 5, pp. 1687–1707). <https://doi.org/10.1021/cr0782067>
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). *The functional anatomy of basal ganglia disorders*.
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & Alexander, arrett E. (1990). *Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing*.
- Allan, G. M., Ramji, J., Perry, D., Pharmd, J. T., Beahm, N. P., Crisp, N., Mn, R. N., Beverly, N.-A., Rn, D., Dubin, R. E., Dcapm, F., Findlay, T., Fcfp, C., Kirkwood, J., Ccfp, M. D., Fleming, M., Makus, K., Zhu, X., Korownyk, C., ... Pharmd, A. (2018). *Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care* (Vol. 64). www.cfp.ca.
- Ameri, A. (1998). *THE EFFECTS OF CANNABINOIDS ON THE BRAIN*.
- Amin, M. R., & Ali, D. W. (2019). Pharmacology of Medical Cannabis. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1162, pp. 151–165). Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8
- AN ACT Relating to marijuana; amending RCW*. (2011).
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 6, pp. 548–560). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Ashton, J. C., & Glass, M. (2007). The Cannabinoid CB2 Receptor as a Target for Inflammation-Dependent Neurodegeneration. In *Current Neuropharmacology* (Vol. 5).
- Attorney General. (1996). *Medical use of Marijuana*.
- Auwarter, V., de Morais, J., Gallegos, A., Evans-Brown, M., Chistine, R., Jorge, R., & Sedefov, R. (2021). *Synthetic cannabinoids in Europe-a review*. <https://doi.org/10.2810/4249>
- Axelerad, A. D., Stroe, A. Z., Arghir, O. C., Axelerad, D. D., & Gogu, A. E. (2021). Respiratory dysfunctions in parkinson's disease patients. In *Brain Sciences* (Vol. 11, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050595>
- Ballalai Ferraz, H. (2004). *Agonistas Dopaminérgicos no tratamento da Doença de Parkinson*.

- Bandres-Ciga, S., Diez-Fairen, M., Kim, J. J., & Singleton, A. B. (2020). Genetics of Parkinson's disease: An introspection of its journey towards precision medicine. In *Neurobiology of Disease* (Vol. 137). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104782>
- Belhadj, B., & Kaabi, F. (2018). *Mathématiques Cours et Exercices Corrigés*.
- Berlekamp, D. (2016). *Medical cannabis: Pharmacy focus on treatment options for neurologic conditions Surveys of Pharmacy Students and Pharmacy Educators Regarding Medical Marijuana View project*. <https://www.researchgate.net/publication/292355830>
- Betarbet, R., & Greenamyre, J. T. (2004). Regulation of dopamine receptor and neuropeptide expression in the basal ganglia of monkeys treated with MPTP. *Experimental Neurology*, 189(2), 393–403. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.05.041>
- Betarbet, R., Sherer, T. B., MacKenzie, G., Garcia-Osuna, M., Panov, A. V., & Greenamyre, J. T. (2000). *Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease*.
- Biringer, R. G. (2021). The rise and fall of anandamide: processes that control synthesis, degradation, and storage. In *Molecular and Cellular Biochemistry* (Vol. 476, Issue 7, pp. 2753–2775). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04121-5>
- Bittar, E. Edward., & Bittar, Neville. (1996). *Cell chemistry and physiology. Part 2*.
- Block, M. L., Zecca, L., & Hong, J. S. (2007). Microglia-mediated neurotoxicity: Uncovering the molecular mechanisms. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 8, Issue 1, pp. 57–69). <https://doi.org/10.1038/nrn2038>
- Blum, D., Torch, S., Lambeng, N., Nissou, M.-F., Benabid, A.-L., Sadoul, R., & Verna, J.-M. (2001). Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. In *Progress in Neurobiology* (Vol. 65). www.elsevier.com/locate/pneurobio
- Blume, L. C., Bass, C. E., Childers, S. R., Dalton, G. D., Roberts, D. C. S., Richardson, J. M., Xiao, R., Selley, D. E., & Howlett, A. C. (2013). Striatal CB1 and D2 receptors regulate expression of each other, CRIP1A and delta opioid systems. *Journal of Neurochemistry*, 124(6), 808–820. <https://doi.org/10.1111/jnc.12139>
- Bolam, J. P., Brown, M. T. C., Moss, J., & Magill, P. J. (2009). *Basal Ganglia: Internal Organization*.
- Bonuccelli, U., & Pavese, N. (2006). Dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. In *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 6, Issue 1, pp. 81–89). <https://doi.org/10.1586/14737175.6.1.81>
- Bridgeman, M. B., & Abazia, D. T. (2017). *Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting* (Vol. 42, Issue 3).
- Cabral, G. A., & Jamerson, M. (2014). Marijuana use and brain immune mechanisms. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 118, pp. 199–230). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801284-0.00008-7>
- Cabreira, V., & Massano, J. (2019). Parkinson's disease: Clinical review and update. *Acta Medica Portuguesa*, 32(10), 661–670. <https://doi.org/10.20344/amp.11978>
- Camargos, S. T., Dornas, L. O., Momeni, P., Lees, A., Hardy, J., Singleton, A., & Cardoso, F. (2009). Familial Parkinsonism and early onset Parkinson's disease in a Brazilian movement disorders clinic: Phenotypic characterization and frequency of SNCA, PRKN, PINK1, and LRRK2 mutations. *Movement Disorders*, 24(5), 662–666. <https://doi.org/10.1002/mds.22365>

- Canet-Avilé, R. M., Wilson, M. A., Miller, D. W., Ahmad, R., Mclendon, C., Bandyopadhyay, S., Baptista, M. J., Ringe, D., Petsko, G. A., & Cookson, M. R. (2004). *The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfenic acid-driven mitochondrial localization*. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0402959101
- Carroll, C. B., Bain, P. O., Teare, L., Liu, X., Joint, C., Wroath, C., Parkin, S. G., Fox, P., Wright, D., Hobart, J., & Zajicek, J. P. (2004). Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: A randomized double-blind crossover study. *Neurology*, *63*(7), 1245–1250. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000140288.48796.8E>
- Castrioto, A., Thobois, S., Carnicella, S., Maillet, A., & Krack, P. (2016). Emotional manifestations of PD: Neurobiological basis. *Movement Disorders*, *31*(8), 1103–1113. <https://doi.org/10.1002/mds.26587>
- Cerera, S., Eisinger, R. S., Wong, J. K., Ho, K. W. D., Lopes, J. L., To, K., Carbutaru, S., Ramirez-Zamora, A., Almeida, L., Foote, K. D., Okun, M. S., & Gunduz, A. (2020). Long-term Parkinson's disease quality of life after staged DBS: STN vs GPi and first vs second lead. *Npj Parkinson's Disease*, *6*(1). <https://doi.org/10.1038/s41531-020-0115-3>
- Chagas, M. H. N., Eckeli, A. L., Zuardi, A. W., Pena-Pereira, M. A., Sobreira-Neto, M. A., Sobreira, E. T., Camilo, M. R., Bergamaschi, M. M., Schenck, C. H., Hallak, J. E. C., Tumas, V., & Crippa, J. A. S. (2014). Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: A case series. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *39*(5), 564–566. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12179>
- Chagas, M. H. N., Zuardi, A. W., Tumas, V., Pena-Pereira, M. A., Sobreira, E. T., Bergamaschi, M. M., Dos Santos, A. C., Teixeira, A. L., Hallak, J. E. C., & Crippa, J. A. S. (2014). Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, *28*(11), 1088–1092. <https://doi.org/10.1177/0269881114550355>
- Chilukuri, P., Odufalu, F., & Hachem, C. (2018). *Dysphagia*.
- Choi, H. K., Atkinson, K., Karlson, E. W., Willett, W., & Curhan, G. (2004). Purine-Rich Foods, Dairy and Protein Intake, and the Risk of Gout in Men. In *n engl j med* (Vol. 11, Issue 11). www.nejm.org
- Church, F. C. (2021). Review treatment options for motor and non-motor symptoms of parkinson's disease. In *Biomolecules* (Vol. 11, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biom11040612>
- Clara Safiudo-Pefía, M., Patrick, S. L., Patrick, R. L., & Walker, J. M. (1996). NHHDSIENCE LEITfKS Effects of intranigral cannabinoids on rotational behavior in rats: interactions with the dopaminergic system. In *Neuroscience Letters* (Vol. 206).
- Clarke, C. E., Patel, S., Ives, N., Rick, C. E., Woolley, R., Wheatley, K., Walker, M. F., Zhu, S., Kandiyali, R., Yao, G., & Sackley, C. M. (2016). Clinical effectiveness and cost-effectiveness of physiotherapy and occupational therapy versus no therapy in mild to moderate Parkinson's disease: a large pragmatic randomised controlled trial (PD REHAB). *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, *20*(63), 1–96. <https://doi.org/10.3310/hta20630>
- Clarke, R. C., & Watson, D. P. (2007). Cannabis and Natural Cannabis Medicines. In M. A. ElSohly (Ed.), *Marijuana and the Cannabinoids* (pp. 1–15). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-947-9_1
- Conference Geneva. (1925). *Second Opium Conference : convention protocol*. <https://digitalrepository.trincoll.edu/eastbooks>

- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. In *JAMA* (Vol. 311, Issue 16, pp. 1670–1683). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
- Cooley Coleman, J. A., Sarasua, S. M., Boccuto, L., Moore, H. W., Skinner, S. A., & DeLuca, J. M. (2021). Tremors: A concept analysis. *Nursing Open*, 8(5), 2419–2428. <https://doi.org/10.1002/nop2.840>
- Criscuolo, C., Mancini, P., Menchise, V., Saccà, F., De Michele, G., Banfi, S., & Filla, A. (2005). Very late onset in ataxia oculomotor apraxia type I [1]. In *Annals of Neurology* (Vol. 57, Issue 5, p. 777). <https://doi.org/10.1002/ana.20463>
- Cristina, R., Zavariz, M., & Limeira, D. M. (2012). *Possible Etiology of Parkinson's disease: a short bibliographical review*.
- Cristino, L., de Petrocellis, L., Pryce, G., Baker, D., Guglielmotti, V., & Di Marzo, V. (2006). Immunohistochemical localization of cannabinoid type 1 and vanilloid transient receptor potential vanilloid type 1 receptors in the mouse brain. *Neuroscience*, 139(4), 1405–1415. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.02.074>
- Crocq, M. A. (2020). History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 22(3), 223–228. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/MCROCQ>
- Da Silva, J. A., Biagioni, A. F., Almada, R. C., De Souza Crippa, J. A., Cecílio Hallak, J. E., Zuardi, A. W., & Coimbra, N. C. (2015). Dissociation between the panicolytic effect of cannabidiol microinjected into the substantia nigra, pars reticulata, and fear-induced antinociception elicited by bicuculline administration in deep layers of the superior colliculus: The role of CB1-cannabinoid receptor in the ventral mesencephalon. *European Journal of Pharmacology*, 758, 153–163. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.051>
- Decreto-lei n.º 8/2019, de 15 de Janeiro. (2019). *Diário Da República*.
- Decreto-lei n.º 30/2000, de 29 de Novembro. (2000). *Diário Da Republica*.
- Decreto-lei n.º 33/2018, de 18 de Julho. (2018). *Diário Da Republica*.
- Deitch, R. (2003). *Hemp: American History Revisited: The Plant with a Divided History*. Algora Pub. <https://books.google.pt/books?id=PKDrpeRRY94C>
- Devane William. (1992). *Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor*.
- Devinsky, O., Cilio, M. R., Cross, H., Fernandez-Ruiz, J., French, J., Hill, C., Katz, R., Di Marzo, V., Jutras-Aswad, D., Notcutt, W. G., Martinez-Orgado, J., Robson, P. J., Rohrbach, B. G., Thiele, E., Whalley, B., & Friedman, D. (2014). Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, 55(6), 791–802. <https://doi.org/10.1111/epi.12631>
- Di Marzo, V., Hill, M. P., Bisogno, T., Crossman, A. R., Brotchie, J. M., & Building, S. (2000). *Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease*.
- Domingo, A., & Klein, C. (2018). Genetics of Parkinson disease. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 147, pp. 211–227). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00014-2>
- dos-Santos-Pereira, M., Guimarães, F. S., Del-Bel, E., Raisman-Vozari, R., & Michel, P. P. (2020). Cannabidiol prevents LPS-induced microglial inflammation by inhibiting ROS/NF-κB-dependent signaling and glucose consumption. *GLIA*, 68(3), 561–573. <https://doi.org/10.1002/glia.23738>

- Duvall, C. S. (2019). *The African Roots of Marijuana*. Duke University Press.
<https://doi.org/10.2307/j.ctv11hpx7>
- El Mechoulam, R. :, Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A. R., Gopher, A., Almog, S., Martin, B. R., Compton, D. R., Pertwee, R. G., Griffin, G., Bayewitch, M., Barg, J., & Vogel, Z. (1995). IDENTIFICATION OF AN ENDOGENOUS 2-MONOGLYCERIDE, PRESENT IN CANINE GUT, THAT BINDS TO CANNABINOID RECEPTORS. In *Biochemical Pharmacology* (Vol. 50, Issue 1).
- Elkashaf, A., Vocci, F., Huestis, M., Haney, M., Budney, A., Gruber, A., & El-Guebaly, N. (2008). Marijuana neurobiology and treatment. In *Substance Abuse* (Vol. 29, Issue 3, pp. 17–29). <https://doi.org/10.1080/08897070802218166>
- Elsworth, J. D., & Roth, R. H. (1997). *Dopamine Synthesis, Uptake, Metabolism, and Receptors: Relevance to Gene Therapy of Parkinson's Disease*. European Medicines Agency. (n.d.). <https://www.ema.europa.eu/en>
- European Monitoring center for Drugs and Drug Addiction. (2017). *Synthetic cannabinoids in Europe*.
- Feeney, M. P., Bega, D., Kluger, B. M., Stoessl, A. J., Evers, C. M., De Leon, R., & Beck, J. C. (2021). Weeding through the haze: a survey on cannabis use among people living with Parkinson's disease in the US. *Npj Parkinson's Disease*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00165-y>
- Fernandez-Espejo, E., Caraballo, I., De Fonseca, F. R., El Banoua, F., Ferrer, B., Flores, J. A., & Galan-Rodriguez, B. (2005). Cannabinoid CB1 antagonists possess antiparkinsonian efficacy only in rats with very severe nigral lesion in experimental parkinsonism. *Neurobiology of Disease*, 18(3), 591–601. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.10.015>
- Fernández-Ruiz, J., García, C., Sagredo, O., Gómez-Ruiz, M., & De Lago, E. (2010). The endocannabinoid system as a target for the treatment of neuronal damage. In *Expert Opinion on Therapeutic Targets* (Vol. 14, Issue 4, pp. 387–404). <https://doi.org/10.1517/14728221003709792>
- Fernández-Ruiz, J., Hernández, M., & Ramos, J. A. (2010). Cannabinoid-dopamine interaction in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. In *CNS Neuroscience and Therapeutics* (Vol. 16, Issue 3). <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00144.x>
- Fernández-Ruiz, J., Romero, J., Velasco, G., Tolón, R. M., Ramos, J. A., & Guzmán, M. (2007). Cannabinoid CB2 receptor: a new target for controlling neural cell survival? In *Trends in Pharmacological Sciences* (Vol. 28, Issue 1, pp. 39–45). <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.11.001>
- Ferrazzoli, D., Ortelli, P., Cucca, A., Bakdounes, L., Canesi, M., & Volpe, D. (2020). Motor-cognitive approach and aerobic training: a synergism for rehabilitative intervention in Parkinson's disease. *Neurodegenerative Disease Management*, 10(1), 41–55. <https://doi.org/10.2217/nmt-2019-0025>
- Ferreira-Junior, N. C., Campos, A. C., Guimarães, F. S., Del-Bel, E., Patrícia, P., Da, M., Zimmermann, R., Brum Junior, L., Hallak, J. E., Crippa, J. A., & Zuardi, A. W. (2020). *Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease*. <https://doi.org/10.1590/1516>
- Ferreira-sánchez, M. D. R., Moreno-verdú, M., & Cano-de-la-cuerda, R. (2020). Quantitative measurement of rigidity in parkinson's disease: A systematic review. In *Sensors (Switzerland)* (Vol. 20, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/s20030880>

- Ferrer, I., Martinez, A., Blanco, R., Dalfó, E., & Carmona, M. (2011). Neuropathology of sporadic Parkinson disease before the appearance of parkinsonism: Preclinical Parkinson disease. In *Journal of Neural Transmission* (Vol. 118, Issue 5, pp. 821–839). <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0482-8>
- Feterman, Georges. (2022). *Superpowers of Nature Wild Wonders of the World*. Quarto Publishing Group UK.
- Finseth, T. A., Hedeman, J. L., Brown, R. P., Johnson, K. I., Binder, M. S., & Kluger, B. M. (2015). Self-reported efficacy of cannabis and other complementary medicine modalities by Parkinson’s disease patients in Colorado. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/874849>
- Fischer, B., Russell, C., Sabioni, P., Van Den Brink, W., Le Foll, B., Hall, W., Rehm, J., & Room, R. (2017). Lower-risk cannabis use guidelines: A comprehensive update of evidence and recommendations. In *American Journal of Public Health* (Vol. 107, Issue 8, pp. e1–e12). American Public Health Association Inc. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2017.303818>
- Foley, P., Gerlach, M., Youdim, M. B. H., & Riederer, P. (1999). *MAO-B inhibitors: multiple roles in the therapy of neurodegenerative disorders?* www.elsevier.com/locate/parkreldis
- Food and Drug Administration*. (n.d.). <https://www.fda.gov/>
- Frank McNulty, R., Sen Brandon Shaffer, C., Chairman Sen Bill Cadman Sen John Morse Rep Mark Ferrandino Rep Amy Stephens, V., Mauer, M., & Sen Betty Boyd Sen Kevin Grantham Sen Mary Hodge Sen Jeanne Nicholson Sen Scott Renfroe Sen Mark Scheffel Rep Lois Court Rep Crisanta Duran Rep Jim Kerr Rep Nikkel Rep Kevin Priola Rep Nancy Todd, C. B. (2012). *COLORADO GENERAL ASSEMBLY EXECUTIVE COMMITTEE LEGISLATIVE COUNCIL*. www.coloradobluebook.com.
- Frankel, J. P., Hughes, A., Lees, A. J., & Stern, G. M. (1990). Marijuana for parkinsonian tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.5.436>
- French, E. D., Dillon, K., & Wu, X. (1997). *Cannabinoids excite*.
- Galiègue, S., Mary, S., Marchand, J., Dussossoy, D., Carrière, D., Carayon, P., Bouaboula, M., Shire, D., LE Fur, G., & Casellas, P. (1995). Expression of Central and Peripheral Cannabinoid Receptors in Human Immune Tissues and Leukocyte Subpopulations. *European Journal of Biochemistry*, 232(1), 54–61. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1995.tb20780.x>
- Galvan, A., Devergnas, A., & Wichmann, T. (2015). Alterations in neuronal activity in basal ganglia-thalamocortical circuits in the Parkinsonian State. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9(FEB), 1–21. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00005>
- Ganesh, S., Cortes-Briones, J., Ranganathan, M., Radhakrishnan, R., Skosnik, P. D., & D’Souza, D. C. (2020). Psychosis-Relevant Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol: A Mega Analysis of Individual Participant-Data from Human Laboratory Studies. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(9), 559–570. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa031>
- García-Arencibia, M., García, C., & Fernández-Ruiz, J. (2009). Cannabinoids and Parkinson’s Disease. In *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* (Vol. 8).
- García-Arencibia, M., García, C., Kurz, A., Rodríguez-Navarro, J. A., Gispert-Sánchez, S., Mena, M. A., Auburger, G., De Yébenes, J. G., & Fernández-Ruiz, J. (2009). Cannabinoid CB1 receptors are early DownRegulated followed by a further UpRegulation in the basal Ganglia of mice with deletion of specific park genes.

- Journal of Neural Transmission, Supplementa*, 73, 269–275.
https://doi.org/10.1007/978-3-211-92660-4_22
- GBD Results. (2019). <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
- Gerfen, C. R., Engber, T. M., Mahan, L. C., Susel, Z., Chase, T. N., Monsma, F. J., & Jr, & S. D. R. (1990). *D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons*.
- Ghorayeb, I. (2020). More evidence of cannabis efficacy in restless legs syndrome. *Sleep and Breathing*, 24(1), 277–279. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01978-1>
- Gieringer, D. H. (1999). The Forgotten Origins of Cannabis Prohibition in California. *Contemporary Drug Problems*, 26(2), 237–288.
<https://doi.org/10.1177/009145099902600204>
- Giuffrida, A., Beltramo, M., & Piomelli, D. (2001). *Mechanisms of Endocannabinoid Inactivation: Biochemistry and Pharmacology*. <http://jpet.aspetjournals.org>
- Giuliano, C., Francavilla, M., Ongari, G., Petese, A., Ghezzi, C., Rossini, N., Blandini, F., & Cerri, S. (2021). Neuroprotective and symptomatic effects of cannabidiol in an animal model of parkinson’s disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16). <https://doi.org/10.3390/ijms22168920>
- Glass, M., & Felder, C. C. (1997). *Concurrent Stimulation of Cannabinoid CB1 and Dopamine D2 Receptors Augments cAMP Accumulation in Striatal Neurons: Evidence for a G s Linkage to the CB1 Receptor*.
- Goetz, C. G. (2011). The history of Parkinson’s disease: Early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1).
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008862>
- Goldman, J. E., Yen, S. H., Chiu, F. C., & Peress, N. S. (1983). *Lewy bodies of Parkinson’s disease contain neurofilament antigens*.
- Gomes, F. V., Issy, A. C., Ferreira, F. R., Viveros, M. P., Del Bel, E. A., & Guimaraes, F. S. (2015). Cannabidiol attenuates sensorimotor gating disruption and molecular changes induced by chronic antagonism of NMDA receptors in Mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(5), 1–10.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu041>
- González-Hernández, T., Cruz-Muros, I., Afonso-Oramas, D., Salas-Hernandez, J., & Castro-Hernandez, J. (2010). Vulnerability of mesostriatal dopaminergic neurons in Parkinson’s disease. *Frontiers in Neuroanatomy, OCT*.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2010.00140>
- Goullé, J. P., Sausseureau, E., & Lacroix, C. (2008). Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). *Annales Pharmaceutiques Francaises*, 66(4), 232–244. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2008.07.006>
- Greene, J. C., Whitworth, A. J., Kuo, I., Andrews, L. A., Feany, M. B., & Pallanck, L. J. (2003). *Mitochondrial pathology and apoptotic muscle degeneration in Drosophila parkin mutants*. www.fruitfly.org/blast
- Grotenhermen, F. (2003). *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids*.
- Grundy, R. I., Rabuffetti, M., & Beltramo, M. (2001). *Cannabinoids and Neuroprotection*.
- Guilarte, T. R., Nihei, M. K., McGlothan, J. L., & Howard, A. S. (2003). Methamphetamine-induced deficits of brain monoaminergic neuronal markers: Distal axotomy or neuronal plasticity. *Neuroscience*, 122(2), 499–513.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00476-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00476-7)
- Gyombolai, P., Pap, D., Turu, G., Catt, K. J., Bagdy, G., & Hunyady, L. (2012). Regulation of endocannabinoid release by G proteins: A paracrine mechanism of G

- protein-coupled receptor action. In *Molecular and Cellular Endocrinology* (Vol. 353, Issues 1–2, pp. 29–36). <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.10.011>
- Haber, S. N., & Calzavara, R. (2009). The cortico-basal ganglia integrative network: The role of the thalamus. In *Brain Research Bulletin* (Vol. 78, Issues 2–3, pp. 69–74). <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.09.013>
- Halliwell, B. (1992). *Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System*.
- Hartmann, A., Hunot, S., & Hirsch, E. C. (2003). Inflammation and dopaminergic neuronal loss in Parkinson's disease: A complex matter. In *Experimental Neurology* (Vol. 184, Issue 2, pp. 561–564). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2003.08.004>
- Hassenberg, C., Clausen, F., Hoffmann, G., Studer, A., & Schürenkamp, J. (2020). Investigation of phase II metabolism of 11-hydroxy- Δ -9-tetrahydrocannabinol and metabolite verification by chemical synthesis of 11-hydroxy- Δ -9-tetrahydrocannabinol-glucuronide. *International Journal of Legal Medicine*, 134(6), 2105–2119. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02387-w>
- Haydon, P. G. (2001). *GLIA, LISTENING AND TALKING*.
- Health Canada. (n.d.). <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>
- Healy, D. G. (2008). *Articles Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study Screening for mutations that cause Weble: LRRK2 consortium sites that provide diagnostic (non-research) testing of LRRK2*. <http://neurology.thelancet.com>
- Herkenham, M., Lynn, A. B., De Costa, B. R., & Richfield, E. K. (1991). Neuronal localization of cannabinoid receptors in the basal ganglia of the rat. In *Brain Research* (Vol. 547).
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Litrle, M. D., Johnson, M. R., Melvin, L. S., De Costa B. R., & Rice, K. C. (1990). Cannabinoid receptor localization in brain (tetrahydrocannabinol/autoradiography/basal ganglia/hippocampus/cerebellum). In *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (Vol. 87).
- Hernandez-Baltazar, D., Nadella, R., Zavala-Flores, L. M., Rosas-Jarquín, C. de J., Roviroso-Hernández, M. de J., & Villanueva-Olivo, A. (2019). Four main therapeutic keys for Parkinson's disease: A mini review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 22(7), 716–721. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.33659.8025>
- Hill, K. P., Blanco, C., Hasin, D. S., Wall, M. M., Flórez-Salamanca, L., Hoertel, N., Wang, S., Kerridge, B. T., & Olfson, M. (2017). Cannabis use and risk of psychiatric disorders: Prospective evidence from a US national longitudinal study. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 317, Issue 10, pp. 1070–1071). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.3229>
- Hirsch, M. A., & Farley, B. G. (2009). *Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease*.
- Holden, S. K., Domen, C. H., Sillau, S., Liu, Y., & Leehey, M. A. (2022). Higher Risk, Higher Reward? Self-Reported Effects of Real-World Cannabis Use in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 9(3), 340–350. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13414>
- Holland, J. (2010). *The Pot Book: A Complete Guide to Cannabis*. Inner Traditions/Bear. https://books.google.pt/books?id=MQql_gt2QEgC
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felder, C. C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B. R., Mechoulam, R., & Pertwee, R.

- G. (2002). *International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors*. <http://pharmrev.aspetjournals.org>
- Huestis, M. A. (2005). Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids, Δ 9-Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Cannabinol. In *HEP* (Vol. 168). Springer-Verlag.
- Huestis, M. A., Henningfield, J. E., & Conet, E. J. (1992). Blood Cannabinoids. I. Absorption of THC and Formation of 11-OH-THC and THCCOOH During and After Smoking Marijuana*. In *Journal of Analytical Toxicology* (Vol. 16).
- Hunot, S., Hirsch, E. C., Isacson, Olanow, Rascol, Schapira, Beal, & Jenner. (2003). Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. In *Annals of Neurology* (Vol. 53, Issue SUPPL. 3). <https://doi.org/10.1002/ana.10481>
- Hunt, D. A., Keefe, J., Whitehead, T., & Littlefield, A. (2020). Understanding Cannabis. *Journal for Nurse Practitioners*, 16(9), 645–649. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2020.07.007>
- Hussain, T., Jeena, G., Pitakbut, T., Vasilev, N., & Kayser, O. (2021). *iScience Cannabis sativa research trends, challenges, and new-age perspectives*. <https://doi.org/10.1016/j.isci>
- Idiaquez, J. F., Idiaquez, J., Casar, J. C., & Biaggioni, I. (2021). Neurogenic Orthostatic Hypotension. Lessons from Synucleinopathies. In *American Journal of Hypertension* (Vol. 34, Issue 2, pp. 125–133). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa131>
- INFARMED. (2021).
- INFARMED. (2022).
- Institute of Medicine. (2014). *Veterans and Agent Orange: Update 2012*. The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/18395>
- Jankovic, J. (2003). Pathophysiology and clinical assessment of parkinsonian symptoms and signs. In *Handbook of Parkinson's Disease, Third Edition* (pp. 71–107). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780203912164.ch4>
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. In *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (Vol. 79, Issue 4, pp. 368–376). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Jankovic, J., & Aguilar, G. (2008). Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. In *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (Vol. 4, Issue 4).
- Jarrahan, A., Watts, V. J., & Barker, E. L. (2004). D2 Dopamine Receptors Modulate $G\alpha$ -Subunit Coupling of the CB1, Cannabinoid Receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(3), 880–886. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.057620>
- Jellinger, K. A. (2014). Parkinson's Disease. In *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms* (pp. 2021–2035). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.04605-0>
- Jenner, P., & Olanow, C. W. (1996). Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. In *Neurology* (Vol. 47, Issue 6 SUPPL. 3). Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1212/wnl.47.6_suppl_3.161s
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. In *The Lancet* (Vol. 386, Issue 9996, pp. 896–912). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Keir, L. H. M., & Breen, D. P. (2020). New awakenings: current understanding of sleep dysfunction and its treatment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 267(1), 288–294. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09651-z>

- Kind, L., & Kursula, P. (2019). Structural properties and role of the endocannabinoid lipases ABHD6 and ABHD12 in lipid signalling and disease. In *Amino Acids* (Vol. 51, Issue 2, pp. 151–174). Springer-Verlag Wien. <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2682-8>
- Klaus, A., Alves Da Silva, J., & Costa, R. M. (2019). *Annual Review of Neuroscience What, If, and When to Move: Basal Ganglia Circuits and Self-Paced Action Initiation*. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116>
- Lafaye Genevieve, Karila Laurent, Blecha Lisa, & Benyamina Amine. (2017). *Cannabis, cannabinoids, and health*.
- Lanciego, J. L., Barroso-Chinea, P., Rico, A. J., Conte-Perales, L., Callén, L., Roda, E., Gómez-Bautista, V., López, I. P., Lluís, C., Labandeira-García, J. L., & Franco, R. (2011). Expression of the mRNA coding the cannabinoid receptor 2 in the pallidal complex of *Macaca fascicularis*. *Journal of Psychopharmacology*, 25(1), 97–104. <https://doi.org/10.1177/0269881110367732>
- Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(12). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>
- Lastres-Becker, I., Cebeira, M., De Ceballos, M. L., Zeng, B.-Y., Jenner, P., Ramos, J. A., & Fernández-Ruiz, J. J. (2001). *Increased cannabinoid CB1 receptor binding and activation of GTP-binding proteins in the basal ganglia of patients with Parkinson's syndrome and of MPTP-treated marmosets*.
- Lastres-Becker, I., Molina-Holgado, F., Ramos, J. A., Mechoulam, R., & Fernández-Ruiz, J. (2005a). Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: Relevance to Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 19(1–2), 96–107. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.11.009>
- Lastres-Becker, I., Molina-Holgado, F., Ramos, J. A., Mechoulam, R., & Fernández-Ruiz, J. (2005b). Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: Relevance to Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 19(1–2), 96–107. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.11.009>
- Lee, H. J., Baek, S. M., Ho, D. H., Suk, J. E., Cho, E. D., & Lee, S. J. (2011). Dopamine promotes formation and secretion of non-fibrillar alpha-synuclein oligomers. *Experimental and Molecular Medicine*, 43(4), 216–222. <https://doi.org/10.3858/emm.2011.43.4.026>
- Levinsohn, E. A., & Hill, K. P. (2020). Clinical uses of cannabis and cannabinoids in the United States. In *Journal of the Neurological Sciences* (Vol. 411). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116717>
- Levy, E. S., Moya-Galé, G., Chang, Y. H. M., Freeman, K., Forrest, K., Brin, M. F., & Ramig, L. A. (2020). The effects of intensive speech treatment on intelligibility in Parkinson's disease: A randomised controlled trial. *EClinicalMedicine*, 24. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100429>
- Li, J. Q., Tan, L., & Yu, J. T. (2014). The role of the LRRK2 gene in Parkinsonism. In *Molecular neurodegeneration* (Vol. 9, p. 47). <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-47>
- Lindgren, J.-E., Ohlsson, A., Agurell, S., Hollister, L., & Gillespie, H. (1981). *Clinical Effects and Plasma Levels of A 9-Tetrahydrocannabinol (A 9-THC) in Heavy and Light Users of Cannabis* (Vol. 74).
- Linge, R., Jiménez-Sánchez, L., Campa, L., Pilar-Cuéllar, F., Vidal, R., Pazos, A., Adell, A., & Díaz, Á. (2016). Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like

- effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: Role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology*, 103, 16–26.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.12.017>
- Lipnik-Štangelj, M., & Razingar, B. (2020). A regulatory take on cannabis and cannabinoids for medicinal use in the European Union. In *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju* (Vol. 71, Issue 1, pp. 12–18). Sciendo. <https://doi.org/10.2478/aiht-2020-71-3302>
- Liu, R., Gao, X., Lu, Y., & Chen, H. (2011). *Meta-analysis of the relationship between Parkinson disease and melanoma*. www.neurology.org
- Loddo, G., Calandra-Buonaura, G., Sambati, L., Giannini, G., Cecere, A., Cortelli, P., & Provini, F. (2017). The treatment of sleep disorders in Parkinson’s disease: From research to clinical practice. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 8, Issue FEB). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00042>
- Lotan, I., Treves, T. A., Roditi, Y., & Djaldetti, R. (2014). Cannabis (Medical Marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of parkinson disease: An open-label observational study. *Clinical Neuropharmacology*, 37(2), 41–44.
<https://doi.org/10.1097/WNF.000000000000016>
- Lotharius, J., & Brundin, P. (2002). Pathogenesis of parkinson’s disease: Dopamine, vesicles and α -synuclein. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(12), 932–942.
<https://doi.org/10.1038/nrn983>
- Lu, H. C., & Mackie, K. (2021). Review of the Endocannabinoid System. In *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* (Vol. 6, Issue 6, pp. 607–615). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>
- Lucas, C. J., Galettis, P., & Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. In *British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 84, Issue 11, pp. 2477–2482). Blackwell Publishing Ltd.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13710>
- Lu’o’ng, K. V. Q., & Nguyễn, L. T. H. (2012). Thiamine and Parkinson’s disease. In *Journal of the Neurological Sciences* (Vol. 316, Issues 1–2, pp. 1–8).
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.02.008>
- Maneuf, Y. P., Crossman, A. R., & Brotchie, J. M. (1996). Modulation of GABAergic Transmission in the Globus Pallidus by the Synthetic Cannabinoid WIN 55,212-2. In *SYNAPSE* (Vol. 22).
- Marsicano, G., Moosmann, B., Hermann, H., Lutz, B., & Behl, C. (2002). Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1. In *J. Neurochem.*
- Martins de Faria, S., Fabrício, D. de M., Tumas, V., Castro, P. C., Ponti, M. A., Hallak, J. E. C., Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., & Chagas, M. H. N. (2020). Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson’s disease. *Journal of Psychopharmacology*, 34(2), 189–196. <https://doi.org/10.1177/0269881119895536>
- McGeorge, A. J., & Faull, R. L. M. (1987). The organization and collateralization of corticostriate neurones in the motor and sensory cortex of the rat brain. In *Brain Research* (Vol. 423).
- McKinney, M. K., & Cravatt, B. E. (2005). Structure and function of fatty acid amide hydrolase. In *Annual Review of Biochemistry* (Vol. 74, pp. 411–432).
<https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.74.082803.133450>
- McPartland, J. M., & Glass, M. (2003). Functional mapping of cannabinoid receptor homologs in mammals, other vertebrates, and invertebrates. *Gene*, 312(1–2), 297–303. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(03\)00638-3](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(03)00638-3)

- Melis, M., Pillolla, G., Bisogno, T., Minassi, A., Petrosino, S., Perra, S., Muntoni, A. L., Lutz, B., Gessa, G. L., Marsicano, G., Di Marzo, V., & Pistis, M. (2006). Protective activation of the endocannabinoid system during ischemia in dopamine neurons. *Neurobiology of Disease*, 24(1), 15–27. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.04.010>
- Meschler, J. P., Howlett, A. C., & Madras, B. K. (2001). Cannabinoid receptor agonist and antagonist effects on motor function in normal and 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP)-treated non-human primates. *Psychopharmacology*, 156(1), 79–85. <https://doi.org/10.1007/s002130100728>
- Mesnage, V., Houeto, J. L., Bonnet, A. M., Clavier, I., Arnulf, I., Cattelin, F., Le Fur, G., Damier, P., Welter, M. L., & Agid, Y. (2004). *Neurokinin B, Neurotensin, and Cannabinoid Receptor Antagonists and Parkinson Disease*.
- Micheli, F. E., Groppo, J., Contartese, M. L., Baccaglio, P. G., Borisonik, L. N., Lakos, C., Barros, J. P., Maiola, R. P., Arakaki, T., Garretto, N. S., Giannula, R. J., & Pecci, M. C. (2020). Cannabis in patients with Parkinson’s disease in Argentina. A cross sectional study. In *Parkinsonism and Related Disorders* (Vol. 78, pp. 66–67). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.06.033>
- Monfort, A., Ferreira, E., Leclair, G., & Lodygensky, G. A. (2022). Pharmacokinetics of Cannabis and Its Derivatives in Animals and Humans During Pregnancy and Breastfeeding. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.919630>
- Monory, K., Massa, F., Egertová, M., Eder, M., Blaudzun, H., Westenbroek, R., Kelsch, W., Jacob, W., Marsch, R., Ekker, M., Long, J., Rubenstein, J. L., Goebbels, S., Nave, K.-A., Doring, M., Klugmann, M., Wölfel, B., Dodt, H.-U., Zieglgänsberger, W., ... Lutz, B. (2006). *The Endocannabinoid System Controls Key Epileptogenic Circuits in the Hippocampus*.
- Moya-Galé, G., & Levy, E. S. (2019). Parkinson’s disease-associated dysarthria: prevalence, impact and management strategies. *Research and Reviews in Parkinsonism, Volume 9*, 9–16. <https://doi.org/10.2147/jprls.s168090>
- Murataeva, N., Straiker, A., & Mackie, K. (2013). *Themed Section: Cannabinoids 2013 REVIEW Parsing the players: 2-arachidonoylglycerol synthesis and degradation in the CNS LINKED ARTICLES*. <https://doi.org/10.1111/bph.2014.171.issue-6>
- Musto, D. F., & Haven, N. (1971). *The Marijuana Tax Act of 1937*. <http://archpsyc.jamanetwork.com/>
- Nakano, Y., Tajima, M., Sugiyama, E., Sato, V. H., & Sato, H. (2019). Development of a Novel Nano-emulsion Formulation to Improve Intestinal Absorption of Cannabidiol. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 2(1), 35–42. <https://doi.org/10.1159/000497361>
- Navarrete, M., & Araque, A. (2008). Endocannabinoids Mediate Neuron-Astrocyte Communication. *Neuron*, 57(6), 883–893. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.029>
- Nolano, M., Provitera, V., Estraneo, A., Selim, M. M., Caporaso, G., Stancanelli, A., Saltalamacchia, A. M., Lanzillo, B., & Santoro, L. (2008). Sensory deficit in Parkinson’s disease: Evidence of a cutaneous denervation. *Brain*, 131(7), 1903–1911. <https://doi.org/10.1093/brain/awn102>
- Nutt, J. G., Bloem, B. R., Giladi, N., Hallett, M., Horak, F. B., & Nieuwboer, A. (2011). Freezing of gait: Moving forward on a mysterious clinical phenomenon. In *The Lancet Neurology* (Vol. 10, Issue 8, pp. 734–744). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70143-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70143-0)

- Öksüz, N., Öztürk, Ş., & Doğu, O. (2022). Future Prospects in Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment. In *Noropsikiyatri Arsivi* (Vol. 59, pp. S36–S41). Turkish Neuropsychiatric Society. <https://doi.org/10.29399/npa.28169>
- Olanow, C. W., & Tatton, W. G. (1999). ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF PARKINSON'S DISEASE. In *Annu. Rev. Neurosci* (Vol. 22). www.annualreviews.org
- Pacher, P., Kogan, N. M., & Mechoulam, R. (2019). Beyond THC and Endocannabinoids. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818>
- Palacino, J. J., Sagi, D., Goldberg, M. S., Krauss, S., Motz, C., Wacker, M., Klose, J., & Shen, J. (2004). Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage in parkin-deficient Mice. *Journal of Biological Chemistry*, 279(18), 18614–18622. <https://doi.org/10.1074/jbc.M401135200>
- Palakurthi, B., & Burugupally, S. P. (2019). Postural instability in parkinson's disease: A review. In *Brain Sciences* (Vol. 9, Issue 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/brainsci9090239>
- Panicker, N., Ge, P., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (2021). The cell biology of Parkinson's disease. In *Journal of Cell Biology* (Vol. 220, Issue 4). Rockefeller University Press. <https://doi.org/10.1083/jcb.202012095>
- Parkinson, J. (2002). Neuropsychiatry Classics An Essay on the Shaking Palsy Member of the Royal College of Surgeons Preface. In *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (Vol. 14, Issue 2).
- Parkinson's disease in adults NICE guideline*. (2017). www.nice.org.uk/guidance/ng71
- Parkinson's Foundation*. (n.d.). Retrieved September 6, 2023, from <https://www.parkinson.org/understanding-parkinsons/what-is-parkinsons/stages>
- Peball, M., Krismer, F., Knaus, H. G., Djamshidian, A., Werkmann, M., Carbone, F., Ellmerer, P., Heim, B., Marini, K., Valent, D., Goebel, G., Ulmer, H., Stockner, H., Wenning, G. K., Stolz, R., Krejcy, K., Poewe, W., & Seppi, K. (2020). Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone. *Annals of Neurology*, 88(4), 712–722. <https://doi.org/10.1002/ana.25864>
- Perez-Lloret, S., & Rascol, O. (2018). Efficacy and safety of amantadine for the treatment of l-DOPA-induced dyskinesia. In *Journal of Neural Transmission* (Vol. 125, Issue 8, pp. 1237–1250). Springer-Verlag Wien. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1869-1>
- Pertwee, R. (2014). *Handbook of Cannabis*.
- Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: The first 66 years. In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 147, Issue SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706406>
- Pertwee, R. G. (2015). Endocannabinoids and their pharmacological actions. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 231, pp. 1–37). Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_1
- Peterson, A. L., Murchison, C., Zabetian, C., Leverenz, J. B., Watson, G. S., Montine, T., Carney, N., Bowman, G. L., Edwards, K., & Quinn, J. F. (2013). Memory, mood, and vitamin d in persons with parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 3(4), 547–555. <https://doi.org/10.3233/JPD-130206>
- Pickrell, A. M., & Youle, R. J. (2015). The roles of PINK1, Parkin, and mitochondrial fidelity in parkinson's disease. In *Neuron* (Vol. 85, Issue 2, pp. 257–273). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.007>
- Piomelli, D. (2003). The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(11), 873–884. <https://doi.org/10.1038/nrn1247>

- Pontone, G. M., & Mills, K. A. (2021). Optimal Treatment of Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(6), 530–540. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2021.02.037>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. In *Movement Disorders* (Vol. 30, Issue 12, pp. 1591–1601). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Prud'Homme, M., Cata, R., & Jutras-Aswad, D. (2015). Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors: A systematic review of the evidence. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 9, 33–38. <https://doi.org/10.4137/SART.S25081>
- Pure Food and Drug Act*. (1906).
- Ren, Y., Whittard, J., Higuera-Matas, A., Morris, C. V., & Hurd, Y. L. (2009). Cannabidiol, a nonpsychotropic component of cannabis, inhibits cue-induced heroin seeking and normalizes discrete mesolimbic neuronal disturbances. *Journal of Neuroscience*, 29(47), 14764–14769. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4291-09.2009>
- Romero, J., Berrendero, F., Perez-Rosado, A., Manzanares, J., Rojo, A., Fernandez-Ruiz, J. J., De Yébenes, J. G., & Ramos, J. A. (1999). UNILATERAL 6-HYDROXYDOPAMINE LESIONS OF NIGROSTRIATAL DOPAMINERGIC NEURONS INCREASED CB₁ RECEPTOR mRNA LEVELS IN THE CAUDATE-PUTAMEN. In *Life Sciences* (Vol. 66, Issue 6). <http://www.ucm.es/info/bioqcan/>
- Romero, J., De Miguel, R., Garcla-Palomero, E., Fernfindez-Ruiz, J. J., & Ramos, J. A. (1995). Time-course of the effects of anandamide, the putative endogenous cannabinoid receptor ligand, on extrapyramidal function. In *Brain Research* (Vol. 694).
- Romero, J., García, L., Cebeira, M., Zadrozny, D., Fernández-Ruiz, J. J., & Ramos, J. A. (1995). THE ENDOGENOUS CANNABINOID RECEPTOR LIGAND, ANANDAMIDE, INHIBITS.
- Romero, J., Lastres-Becker, I., De Miguel, R., Berrendero, F., Ramos, J. A., & Fernández-Ruiz, J. (2002). *The endogenous cannabinoid system and the basal ganglia: biochemical, pharmacological, and therapeutic aspects*.
- Royce, G. J., & Mourey, R. J. (1985). Efferent Connections of the Centromedian and Parafascicular Thalamic Nuclei: An Autoradiographic Investigation in the Cat. In *THE JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY*.
- Rugbjerg, K., Ritz, B., Korbo, L., Martinussen, N., & Olsen, J. H. (2009). Risk of Parkinson's disease after hospital contact for head injury: Population based case-control study. *BMJ (Online)*, 338(7685), 34–36. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2494>
- Sagredo, O., García-Arencibia, M., De Lago, E., Finetti, S., Decio, A., & Fernández-Ruiz, J. (2007). Cannabinoids and neuroprotection in Basal ganglia disorders. In *Molecular Neurobiology* (Vol. 36, Issue 1, pp. 82–91). Humana Press Inc. <https://doi.org/10.1007/s12035-007-0004-3>
- Sañudo-Peña, M. C., & Walker, J. M. (1998). Effects of Intrapallidal Cannabinoids on Rotational Behavior in Rats: Interactions with the Dopaminergic System. In *Synapse* (Vol. 28).
- Schmid, P. C., Reddy, P. V., Natarajan, V., & Schmid, H. H. (1983). Metabolism of N-acylethanolamine phospholipids by a mammalian phosphodiesterase of the phospholipase D type. *Journal of Biological Chemistry*, 258(15), 9302–9306. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)44667-9](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)44667-9)

- Schulte, C., & Gasser, T. (2011). Genetic basis of Parkinson's disease: Inheritance, penetrance, and expression. In *Application of Clinical Genetics* (Vol. 4, pp. 67–80). <https://doi.org/10.2147/TACG.S11639>
- Schurman, L. D., Lu, D., Kendall, D. A., Howlett, A. C., & Lichtman, A. H. (2020). Molecular mechanism and cannabinoid pharmacology. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 258, pp. 323–353). Springer. https://doi.org/10.1007/164_2019_298
- Sharma, P., Murthy, P., & Bharath, M. M. S. (2012). Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications. In *Iranian J Psychiatry* (Vol. 7).
- Sharma, V. D., Patel, M., & Miocinovic, S. (2020). *Surgical Treatment of Parkinson's Disease: Devices and Lesion Approaches*. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00939-x/Published>
- Shohet, A., Khlebtovsky, A., Roizen, N., Roditi, Y., & Djaldetti, R. (2017). Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 21(3), 486–493. <https://doi.org/10.1002/ejp.942>
- Shouman, B., Fontaine, R. H., Baud, O., Schwendimann, L., Keller, M., Spedding, M., Lelièvre, V., & Gressens, P. (2006). Endocannabinoids potently protect the newborn brain against AMPA-kainate receptor-mediated excitotoxic damage. *British Journal of Pharmacology*, 148(4), 442–451. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706755>
- Sieradzan, K. A., Fox, S. H., Hill, M., Dick, J. P., Crossman, A. R., & rochie, J. M. (2001). Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: A pilot study. In *Soc Neurosci Abstr* (Vol. 19). www.neurology.org
- Skelley, J. W., Deas, C. M., Curren, Z., & Ennis, J. (2020). Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. In *Journal of the American Pharmacists Association* (Vol. 60, Issue 1, pp. 253–261). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2019.11.008>
- Skjærbæk, C., Knudsen, K., Horsager, J., & Borghammer, P. (2021). Gastrointestinal dysfunction in parkinson's disease. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 10, Issue 3, pp. 1–17). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm10030493>
- Small, E. (2016). *Cannabis: A Complete Guide*. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:79271403>
- Small, E., Pocock, T., & Cavers, P. B. (2003). The biology of Canadian weeds. 119. *Cannabis sativa* L. *Canadian Journal of Plant Science*, 83(1), 217–237. <https://doi.org/10.4141/P02-021>
- Smart, D., Gunthorpe, M. J., Jerman, J. C., Nasir, S., Gray, J., Muir, A. I., Chambers, J. K., Randall, A. D., & Davis, J. B. (2000). The endogenous lipid anandamide is a full agonist at the human vanilloid receptor (hVR1). In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 129). www.nature.com/bjp
- Stabke, J. G. (1937). The Convention Of 1936 for the Suppression of the Illicit Traffic in Dangerous Drugs. *American Journal of International Law*, 31(1), 31–43. <https://doi.org/DOI:10.2307/2190712>
- Stampanoni Bassi, M., Sancesario, A., Morace, R., Centonze, D., & Iezzi, E. (2017). Cannabinoids in Parkinson's Disease. In *Cannabis and cannabinoid research* (Vol. 2, Issue 1, pp. 21–29). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1089/can.2017.0002>
- Stella, B., Baratta, F., Della Pepa, C., Arpicco, S., Gastaldi, D., & Dosio, F. (2021). Cannabinoid Formulations and Delivery Systems: Current and Future Options to Treat Pain. In *Drugs* (Vol. 81, Issue 13, pp. 1513–1557). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01579-x>

- Sugiura Takayuki. (1995). *2-Arachidonoylglycerol, a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain.*
- Swerdlow, R. H., Parks, J. K., Miller, S. W., Tuttle, J. B., Trimmer, P. A., Sheehan, J. P., Bennett, J. P., Davis, R. E., Davis Parker, W., Rh, S., Jp, S., Ji', B., Re, D., & Md, P. (1936). *Origin and Functional Consequences of the C&plex I Defea in Parkkon's Disease.*
- Szabo, B., Müller, T., & Koch, H. (1999). Effects of Cannabinoids on Dopamine Release in the Corpus Striatum and the Nucleus Accumbens In Vitro. In *J. Neurochem* (Vol. 73).
- Thanabalasingam, S. J., Ranjith, B., Jackson, R., & Wijeratne, D. T. (2021). Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 14. <https://doi.org/10.1177/17562864211018561>
- Tó, Z. E., Cortright, D. N., Arzubi, M. K., Krause, J. E., Elde, R., Guo, A., Blumberg, P. M., & Szallasi, A. (2000). *Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and humanÉva humanÉva Mezey* †.* www.pnas.org
- Tofaris, G. K., & Spillantini, M. G. (2005). Alpha-synuclein dysfunction in Lewy body diseases. In *Movement Disorders* (Vol. 20, Issue SUPPL. 12). <https://doi.org/10.1002/mds.20538>
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., & Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. In *The Lancet Neurology* (Vol. 20, Issue 5, pp. 385–397). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2)
- Trist, B. G., Hare, D. J., & Double, K. L. (2019). Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. In *Aging Cell* (Vol. 18, Issue 6). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/accel.13031>
- Ujváry, I., & Hanuš, L. (2016). Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. In *Cannabis and Cannabinoid Research* (Vol. 1, Issue 1, pp. 90–101). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/can.2015.0012>
- UN General Assembly. (1961). *Final act of the United Nations Conference.*
- UN General Assembly. (1971). *Final act of the United Nations conference for the adoption of a protocol on psychotropic substances.*
- UN General Assembly. (1988). *United Nations Convencion against illicit drugs and psychotropic substances, 1988.*
- Valente, E. M., Bentivoglio, A. R., Dixon, P. H., Ferraris, A., Ialongo, T., Frontali, M., Albanese, A., & Wood, N. W. (2001). Localization of a Novel Locus for Autosomal Recessive Early-Onset Parkinsonism, PARK6, on Human Chromosome 1p35-p36. In *Am. J. Hum. Genet* (Vol. 68).
- Van Der Stelt, M., & Di Marzo, V. (2003). The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: Implications for neurological and psychiatric disorders. *European Journal of Pharmacology*, 480(1–3), 133–150. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.08.101>
- Van Der Stelt, M., Veldhuis, W. B., Van Haften, G. W., Fezza, F., Bisogno, T., Bä, P. R., Veldink, G. A., Vliegenthart, J. F. G., Di Marzo, V., & Nicolay, K. (2001). *Exogenous Anandamide Protects Rat Brain against Acute Neuronal Injury In Vivo.*
- Vanderhaeghen, J.-J., P\l=e'\rier, O., & Sternon, J. E. (1970). *Pathological Findings in Idiopathic Orthostatic Hypotension Its Relationship With Parkinson's Disease.* <http://archneur.jamanetwork.com/>

- Vandevenne, M., Vandebussche, H., & Verstraete, A. (2000). Detection time of drugs of abuse in urine. *Acta Clinica Belgica*, 55(6), 323–333.
<https://doi.org/10.1080/17843286.2000.11754319>
- Vink, R. (2016). Magnesium in the CNS: Recent advances and developments. In *Magnesium Research* (Vol. 29, Issue 3, pp. 95–101). John Libbey Eurotext.
<https://doi.org/10.1684/mrh.2016.0408>
- Wang, X., & Michaelis, E. K. (2010). Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. In *Frontiers in Aging Neuroscience* (Vol. 2, Issue MAR). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00012>
- Wax, P. M. (1995). Elixirs, Diluents, and the Passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. In *Ann Intern Med* (Vol. 122). <http://annals.org/>
- Webb, C. W., & Webb, S. M. (2014). *Therapeutic Benefits of Cannabis: A Patient Survey* (Vol. 73).
- Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., Keurentjes, J. C., Lang, S., Misso, K., Ryder, S., Schmidtkofer, S., Westwood, M., & Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 313, Issue 24, pp. 2456–2473). American Medical Association.
<https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
- Whitton, P. S. (2007). Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson’s disease. In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 150, Issue 8, pp. 963–976).
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707167>
- Wiley, J. L., Owens, R. A., & Lichtman, A. H. (2018). Discriminative Stimulus Properties of Phytocannabinoids, Endocannabinoids, and Synthetic Cannabinoids. In *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (Vol. 39, pp. 153–173). Springer Verlag. https://doi.org/10.1007/7854_2016_24
- Wooten, G. F., Currie, L. J., Bennett, J. P., Harrison, M. B., Trugman, J. M., & Davis Parker, W. (1997). *BRIEF COMMUNICATIONS*.
- Young, A. B., Bromberg, M. B., & Penney, J. B. (1981). DECREASED GLUTAMATE UPTAKE IN SUBCORTICAL AREAS DEAFFERENTED BY SENSORIMOTOR CORTICAL ABLATION IN THE CAT1. In *for Neurosci ence* (Vol. 1, Issue 3).
- Zesiewicz, T. A., Baker, M. J., Wahba, M., & Hauser, R. A. (2003). Autonomic Nervous System Dysfunction in Parkinson’s Disease. In *Current Treatment Options in Neurology* (Vol. 5).
- Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 3). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/ijms19030833>
- Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Pinto, J. P., Chagas, M. H. N., Rodrigues, G. G. R., Dursun, S. M., & Tumas, V. (2009). Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinsons disease. *Journal of Psychopharmacology*, 23(8), 979–983. <https://doi.org/10.1177/0269881108096519>
- Zygmunt, P. M., Petersson², J., Andersson², D. A., Chuang³, H.-H., Sùrga, M., Rd², Ê., Marzo, V. Di, Julius³, D., & Ho, E. D. (1999). Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. In *NATURE* (Vol. 400). www.nature.com