

DOENÇA DE PARKINSON E SISTEMA ENDOCANABINOIDE

Raimundo Clécio da Silva Lima ¹
Camila Silva de Carvalho ²
Ihhayanna Guilherme de Amorim ³
Suzane Oliveira Silva ⁴
Sandra Aparecida Marinho ⁵

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa progressiva, que afeta 1% da população idosa. Ocorre pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra do cérebro, comprometendo a função motora do indivíduo, cujos sintomas clássicos da doença são lentidão de movimentos, tremores e rigidez muscular (ABP, 2023).

O sistema endocanabinoide de mamíferos é formado por receptores de membrana, ligantes agonistas (anandamida e 2-araquidonoil-glicerol) e enzimas metabólicas. Os receptores canabinoides CB1 e CB2 dos indivíduos estão acoplados à proteína G da membrana celular, sendo que o CB1 está localizado nos terminais nervosos pré-sinápticos do sistema nervoso central e o CB2 tem sua expressão majoritária nas células do sistema imune e nos neurônios da micróglia (CASTRO, 2018). Esses receptores interagem com neurotransmissores e neuromoduladores, como serotonina, dopamina, glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA). A alta densidade de receptores CB1 nos gânglios da base, área envolvida na regulação do controle motor e interação com a dopamina, indica importante relação do sistema endocanabinoide com os transtornos de movimento (WALSH *et al.*, 2013).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma breve revisão da literatura referente aos canabinoides e receptores endocanabinoides humanos e suas relações com a DP.

METODOLOGIA

Foi realizada uma busca bibliográfica no *Pubmed*, utilizando as palavras-chave ‘*Cannabinoids AND Parkinson disease*’, sendo incluídos artigos completos publicados no último ano, e excluídos artigos não relacionados ao tema e os que não estavam na língua inglesa.

¹ Graduando do Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) - PB, Campus VIII, raimundo.lima@aluno.uepb.edu.br;

² Graduanda do Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) - PB, Campus VIII, camila.carvalho@aluno.uepb.edu.br;

³ Graduanda do Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) - PB, Campus VIII, ihhayanna.amorim@aluno.uepb.edu.br;

⁴ Graduanda do Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) - PB, Campus VIII, suzane.silva@aluno.uepb.edu.br;

⁵ Professora orientadora: Doutora em Estomatologia, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) - PB, Campus VIII, san_mar2000@yahoo.com.br.

REFERENCIAL TEÓRICO

Ishiguro (2023) abordou em um edital o sistema endocanabinoide humano, composto por receptores de membrana e moléculas de sinalização. Alterações nesse sistema estão ligadas a doenças neurodegenerativas. Discutiu abordagens terapêuticas para modulação do sistema para tratamento dessas doenças, enfatizando necessidade de pesquisas adicionais para melhor entendimento e desenvolvimento de terapias eficazes direcionadas a ele.

Rivas-Santisteban *et al.* (2023) realizaram um estudo em ratos hemilesionados com 6-hidroxidopamina (6-OHDA- neurotoxina que induz danos em células produtoras de dopamina), para verificar a interação entre os receptores da angiotensina AT2 e o CB1. A interação acarretou na expressão aumentada de heterômeros AT2-CB1, sendo observada principalmente no estriado (região envolvida nas funções motoras e de recompensa), sugerindo comunicação cruzada entre os sistemas endocanabinoide e o da angiotensina. Porém, são necessárias mais pesquisas para compreensão das implicações funcionais e terapêuticas dessas interações.

Ajalin *et al.* (2022) realizaram um estudo utilizando tomografia por emissão de *positron* para investigar o receptor CB1 na DP em 26 indivíduos (16 com DP e 10 saudáveis), utilizando o FMPEP-d2, um agonista do CB1. Os níveis de CB1 foram mais baixos na substância negra do cérebro de pacientes com DP, com correlação significativa entre declínio nos níveis de CB1 e gravidade dos sintomas motores, sugerindo mau funcionamento do sistema endocanabinoide.

Basile e Mazzon (2022) realizaram uma revisão para determinar o papel dos receptores CB2 na DP e verificaram que, apesar de alguns efeitos positivos (ação neuroprotetora), estudos mais aprofundados são necessários para confirmação do potencial de ação dos receptores CB2, para surgimento de novas possibilidades terapêuticas para o tratamento da DP.

Colizzi *et al.* (2022), em uma revisão sistemática e metanálise, investigaram a ação da administração oral da palmitoiletanolamida (PEA) em distúrbios neurocognitivos. A PEA demonstrou propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias, melhorando função cognitiva, reduzindo estresse oxidativo e promovendo regeneração neuronal. Apresentou efeitos positivos na expressão de proteínas relacionadas ao crescimento neuronal e modulação do sistema imunológico, com papel importante na proteção e regulação do sistema nervoso. Sem efeitos colaterais relevantes, pode ser uma boa opção de tratamento de transtornos neurocognitivos.

Costa *et al.* (2022) realizaram uma revisão sobre ação dos canabinoides tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) nas DP e demência. Embora o tratamento com canabinoides seja promissor, ainda são necessários estudos mais aprofundados para comprovação da eficácia em longo prazo, já que os pacientes, em sua maioria idosos, apresentam grande vulnerabilidade, sendo contraindicado como tratamento de primeira escolha.

Dávila *et al.* (2022) examinaram a interação entre CBD e os receptores CB1 e GPR55, por análises computacionais e modelagem molecular. O CBD se ligou de modo diferente aos dois receptores, resultando em respostas funcionais distintas. No CB1, o CBD agiu como antagonista e a interação entre o CBD e GPR55 é discutível. Análises de modelagem molecular mostraram que a interação do CBD com os receptores induziu mudanças conformacionais complexas na estrutura dos mesmos, sugerindo que as propriedades farmacológicas do CBD foram influenciadas pela conformação específica dos receptores-alvo. Contudo, são necessárias mais pesquisas clínicas para validar e corroborar essas descobertas.

Hasumi e Maeda (2022) investigaram os efeitos do CBD na disfunção motora induzida pelo haloperidol em larvas de peixes-zebra. As larvas foram tratadas com CBD e ropinirol (ROP), um ativador da dopamina. O CBD melhorou a disfunção motora larval, com efeitos comparáveis ao ROP, sugerindo que o CBD pode atenuar os sintomas motores associados à dopamina, fornecendo perspectiva positiva sobre o uso do CBD para disfunção motora. Mais pesquisas são necessárias para se determinar a aplicabilidade dessas descobertas em humanos.

Luo *et al.* (2022) estudaram o potencial terapêutico da planta *Scelletium tortuosum* (erva que inibe recaptção da serotonina), investigando, por análise computacional, a interação dos compostos ativos da planta e proteínas-alvo (que agem no CB2) associadas a distúrbios neurodegenerativos. Os compostos da planta modularam múltiplos alvos biológicos envolvidos na patologia dessas doenças, incluindo inflamação, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial. Houve interconexões entre as proteínas-alvo, sugerindo ação sinérgica dos compostos da planta, contudo, mais pesquisas clínicas são necessárias para explorar o potencial terapêutico da planta.

Morash *et al.* (2022) identificaram misturas terapêuticas mínimas de extratos essenciais de *Cannabis* para o tratamento da DP, em modelos celulares e animais. Certas combinações de extratos de *Cannabis*, como CBD + canabidivarina (CBDV), ou CBD + canabicromeno (CBC) demonstraram efeitos benéficos estatisticamente significativos, com atividades neuroprotetoras e moduladoras da inflamação, fornecendo uma base promissora para futuras pesquisas.

Peball *et al.* (2022) avaliaram os efeitos da nabilona (canabinoide sintético derivado do THC) no sono de 31 pacientes com DP. A nabilona apresentou afinidade pelos CB1 e CB2 e melhorou os distúrbios do sono, com melhor qualidade geral e duração mais longa do sono, com menos despertares. Não foram observados efeitos adversos significativos da nabilona, podendo ser promissora nos distúrbios do sono, contudo, mais pesquisas são necessárias.

Soti *et al.* (2022) investigaram a ação da corrente ativada de hiperpolarização (I_h) nos receptores CB1, em camundongos com DP induzida pela 6-OHDA. Foi investigado os efeitos do agonista WIN55,212-2 e do antagonista seletivo AM251 do CB1. O AM251 melhorou os

efeitos motores e de memória. A 6-OHDA+WIN55,212-2 aumentaram excitabilidade neuronal devido ao aumento da corrente I_h mediada por canais controlados por nucleotídeos cíclicos (HCN) presentes nos neurônios dopaminérgicos localizados na área tegumental ventral.

Souza *et al.* (2022), em uma revisão sistemática sobre o CBD puro, por via oral, verificaram que seu uso é seguro, com efeitos colaterais leves e moderados. Efeitos graves foram raros e observados na combinação do CBD com antiepilépticos, sendo importante a monitoração médica do paciente, especialmente no início do tratamento com CBD. Todavia, são necessários mais estudos clínicos, amostras maiores, dosagens e produtos diferentes.

Urbi *et al.* (2022), em uma revisão sistemática e metanálise, verificaram os efeitos dos agonistas dos receptores canabinoides (nabilona, CBD, THC, entre outros) e inibidores de enzima endocanabinoide (FAAH e MAGL) em modelos animais com DP. O uso de agonistas canabinoides se mostrou estatisticamente positivo, principalmente nos testes de avaliação comportamental motora de roedores em ambientes controlados, como teste *rotarod* (tempo de permanência em uma haste rotativa, com aumento gradual da velocidade) e teste *pole* (tempo de descida do topo de um bastão até a base), mas não mostrou resultados favoráveis no teste de campo aberto (atividade locomotora em plano horizontal). Contudo, houve uma série de variáveis que poderiam ter afetado os resultados (diferentes agonistas e metodologias, e viés dos estudos), com necessidade de ensaios clínicos para investigação mais aprofundada.

Vuic *et al.* (2022) realizaram uma revisão sobre os receptores CB2 em proteinopatias neurodegenerativas. Os agonistas seletivos (JWH-133, HU 308, JWH-015) do CB2 apresentaram propriedades imunomoduladoras e neuroprotetoras, diminuindo inflamação e formação de proteínas defeituosas. O CB2 é um alvo terapêutico mais seguro que o CB1, que possui efeitos psicoativos indesejados. Ainda há desafios a serem superados, como estabelecimento de dosagens eficazes e seguras, administração prolongada, interações medicamentosas e efeitos colaterais periféricos, sendo necessários mais estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 15 artigos preencheram os critérios estabelecidos. O paciente com DP apresenta aumento gradual de tremores, lentidão de movimentos e instabilidade postural. O tratamento visa a minimizar os sintomas, já que é uma doença progressiva (ABP, 2023).

Como o sistema endocanabinoide humano regula as funções fisiológicas do cérebro e apresenta relação com distúrbios neurodegenerativos, agonistas canabinoides exógenos podem ser administrados em pacientes com DP. Morash *et al.* (2022) verificaram que combinações de compostos da *Cannabis* podem apresentar efeitos neuroprotetores e moduladores de

inflamação. Peball *et al.* (2022) relataram que a nabilona melhorou a qualidade do sono de pacientes com DP. Colizzi *et al.* (2022) verificaram que a PEA demonstrou ações neuroprotetoras e anti-inflamatórias, melhorou a função cognitiva, reduziu estresse oxidativo e promoveu regeneração neuronal, sem efeitos colaterais relevantes. Hasumi e Maeda (2022) verificaram que o canabidiol (CBD) melhorou a disfunção motora em larvas de peixe-zebra. Todavia, para Souza *et al.* (2022), o uso de CBD puro por via oral apresentou efeitos graves quando associado a antiepiléticos, devendo haver monitoração dos pacientes desde o início de seu uso. Segundo Costa *et al.* (2022), pela maior vulnerabilidade dos idosos, o uso de canabinoides exógenos fica restrito à terapia adjuvante, não sendo primeira escolha para DP.

Os receptores endocanabinoides CB2 apresentaram ação neuroprotetora (BASILE; MAZZON, 2022). Vuic *et al.* (2022) observaram que agonistas seletivos do CB2 possuíam ações imunomoduladoras e neuroprotetoras, reduzindo inflamação e formação de proteínas defeituosas, sendo os CB2 mais seguros que os CB1, que estão associados a efeitos psicoativos. Ajalin *et al.* (2022) observaram que níveis de CB1 estão mais baixos na substância negra do cérebro de pacientes com DP, com correlação entre a gravidade dos sintomas motores e declínio de CB1. Soti *et al.* (2022) verificaram que a inibição do CB1 melhorou a rigidez muscular, mas piorou a depressão e a ansiedade em animais com DP. Para Ishiguro (2023), ainda são necessárias mais pesquisas para melhor entendimento do papel do sistema endocanabinoide nas doenças neurodegenerativas e desenvolver terapias eficazes direcionadas a ele.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DP tem tratamento multidisciplinar, principalmente com fisioterapia e exercícios físicos, com melhora dos sintomas motores, mas sem impedir a progressão da doença. Agonistas canabinoides (extratos de *Cannabis*, nabilona e PEA) podem auxiliar no tratamento, pois interagem com os receptores endocanabinoides (CB1 e CB2) humanos. Todavia, os estudos ainda não ofereceram evidências científicas robustas que permitam a utilização segura de terapias eficazes que atuem no sistema endocanabinoide para o tratamento de doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Canabinoides, Idoso, Receptores de Canabinoides.

REFERÊNCIAS

AJALIN, R. M. *et al.* Cannabinoid Receptor Type 1 in Parkinson's Disease: A Positron Emission Tomography study with [¹⁸F]FMPEP-d₂. **Mov Disord.**, v. 37, n. 8, p. 1673-1682, 2022.

- ASSOCIAÇÃO BRASIL PARKINSON (ABP). Disponível em: <https://www.parkinson.org.br>. Acesso em: 13 jun. 2023.
- BASILE, M. S.; MAZZON, E. The role of Cannabinoid Type 2 Receptors in Parkinson's Disease. **Biomedicines**, v. 10, n. 11, p. 2986, 2022.
- CASTRO, L. H. A. Neurociências em debate. Sistema endocanabinoide: Conceitos, história e possibilidades terapêuticas. **Ciência e Cognição**. nov. 2018. Disponível em: <https://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/arquivos/4365>. Acesso em: 13 jun. 2023.
- COLIZZI, M. *et al.* Therapeutic effect of palmitoylethanolamide in cognitive decline: A systematic review and preliminary meta-analysis of preclinical and clinical evidence. **Front Psychiatry.**, v.13, p. 1038122, 2022.
- COSTA, A. C. *et al.* Cannabinoids in late life Parkinson's Disease and dementia: Biological pathways and clinical challenges. **Brain Sci.**, v. 22, n. 12, p. 1596, 2022.
- DÁVILA, E. M. *et al.* Interacting binding insights and conformational consequences of the differential activity of cannabidiol with two endocannabinoid-activated G-protein-coupled receptors. **Front Pharmacol.**, v. 13, p. 945935, 2022.
- HASUMI, A.; MAEDA, H. Cannabidiol improves haloperidol-induced motor dysfunction in zebrafish: a comparative study with a dopamine activating drug. **J Cannabis Res.**, v. 5, n. 1, p. 6, 2023.
- IORIO, R.; CELENZA, G.; PETRICCA, S. Multi-Target effects of β -caryophyllene and carnosic acid at the crossroads of mitochondrial dysfunction and neurodegeneration: From oxidative stress to microglia-mediated neuroinflammation. **Antioxidants (Basel)**, v. 11, n. 6, p.1199, 2022.
- ISHIGURO, H. Targeting the endocannabinoidome in neurodegenerative disorders. **Front Aging Neurosci.**, v. 14, p. 1116635, 2023.
- LUO, Y. *et al.* A network pharmacology-based approach to explore the therapeutic potential of *Sceletium tortuosum* in the treatment of neurodegenerative disorders. **PLoS One**, v. 17 n. 8, p. e.0273583, 2022.
- MORASH, M. G. *Et al.* Identification of minimum essential therapeutic mixtures from cannabis plant extracts by screening in cell and animal models of Parkinson's Disease. **Front Pharmacol.**, v. 13, p. 907579, 2022.
- PEBALL M. *et al.* Effects of Nabilone on sleep outcomes in patients with Parkinson's Disease: A Post-hoc analysis of NMS-Nab study. **Mov Disord Clin Pract.**, v. 9, n. 6, p. 751-758, 2022.
- RIVAS-SANTISTEBAN, R. *et al.* The cannabinoid CB₁ receptor interacts with the angiotensin AT₂ receptor. Overexpression of AT₂-CB₁ receptor heteromers in the striatum of 6-hydroxydopamine hemilesioned rats. **Exp Neurol.**, v. 362, p. 114319, 2023.
- SOTI, M. *et al.* Probable role of the hyperpolarization-activated current in the dual effects of CB₁R antagonism on behaviors in a Parkinsonism mouse model. **Brain Res Bull.**, v. 191, p. 78-92, 2022.
- SOUZA, J. D. R. *et al.* Adverse effects of oral cannabidiol: An updated systematic review of randomized controlled trials (2020-2022). **Pharmaceutics**, v. 14, n. 12, p. 2598, 2022.
- TAVARES, A.; AZEREDO, C. Demência com corpos de Lewy: Uma revisão para o psiquiatra. **Arch Clin Psych (São Paulo)**, v. 30, n. 1 p. 29-34, 2003.
- URBI, B. *et al.* Effects of cannabinoids in Parkinson's Disease animal models: A systematic review and meta-analysis. **Open Sci.**, v. 6 n. 1, p. e.100302, 2022.
- VUIC, B. *et al.* Cannabinoid CB₂ Receptors in neurodegenerative proteinopathies: New insights and therapeutic potential. **Biomedicines**, v. 10, n. 12, p. 3000, 2022.
- WALSH, Z. *et al.* Cannabis for therapeutic purposes: patient characteristics, access, and reasons for use. **Int J Drug Policy.**, v. 24, n. 6. p. 511-516, 2013.