



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL DO SEMIÁRIDO
UNIDADE ACADÊMICA DE ENGENHARIA DE BIOTECNOLOGIA E BIOPROCESSOS
CURSO DE ENGENHARIA DE BIOTECNOLOGIA E BIOPROCESSOS**

RHAYSSA MARTINS DE OLIVEIRA VERISSIMO

**REVISÃO SISTEMÁTICA DA *Cannabis sativa L.* COMO ALTERNATIVA PARA O
TRATAMENTO DE DOENÇAS DEGENERATIVAS E PREDIÇÃO *in silico* DE
ANALISE ADME**

**SUMÉ-PB
2022**

RHAYSSA MARTINS DE OLIVEIRA VERISSIMO

**REVISÃO SISTEMÁTICA DA *Cannabis sativa L.* COMO ALTERNATIVA PARA O
TRATAMENTO DE DOENÇAS DEGENERATIVAS E PREDIÇÃO *in silico* DE
ANALISE ADME**

Monografia apresentada ao curso de Engenharia de Biotecnologia e Bioprocessos do Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido, da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharela em Engenharia de Biotecnologia e Bioprocessos.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Trindade Maia

**SUMÉ-PB
2022**



V517r Verissimo, Rhayssa Martins de Oliveira.

Revisão sistemática da Cannabis sativa L. como alternativa para o tratamento de doenças degenerativas e produção in silico de análise ADME. / Rhayssa Martins de Oliveira. - 2022.

69 f.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Trindade Maia.

Monografia - Universidade Federal de Campina Grande; Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido; Curso de Engenharia de Biotecnologia e Bioprocessos.

1. Cannabis sativa L. - efeitos medicinais. 2. Planta medicinal - Cannabis sativa L. 3. Canabinóides. 4. Doença de Parkinson. 5. Doença de Alzheimer. 6. Esclerose múltipla. 7. Esclerose lateral amiotrófica. 8. Potencial terapêutico - canabinóides. 9. Doenças neurodegenerativas. I. Maia, Rafael Trindade. II. Título.

CDU: 633.88(043.1)

Elaboração da Ficha Catalográfica:

Johnny Rodrigues Barbosa
Bibliotecário-Documentalista
CRB-15/626

RHAYSSA MARTINS DE OLIVEIRA VERISSIMO

**REVISÃO SISTEMÁTICA DA *Cannabis sativa L.* COMO ALTERNATIVA PARA O
TRATAMENTO DE DOENÇAS DEGENERATIVAS E PREDIÇÃO *in silico* DE
ANALISE ADME**

Monografia apresentada ao curso de Engenharia de Biotecnologia e Bioprocessos do Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido, da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito para obtenção do título de Bacharela em Engenharia de Biotecnologia e Bioprocessos.

BANCA EXAMINADORA

**Professor Dr. Rafael Trindade Maia
Orientador – UAEB/CDSA/UFCEG**

**Professora Dr. Janduy Guerra Araújo
Examinador I – UAEB/CDSA/UFCEG**

**Professora Dra. Paloma Porto Silva
Examinador II – IRR/FIOCRUZ MIKAS**

**Professor Msc. Vinicius Costa Amador
Examinador III –PPGCB/LGBV/UFPE**

Trabalho aprovado em: 06 de Setembro de 2022.

SUMÉ - PB

AGRADECIMENTOS

A minha família, em especial à minha avó Elita Luiza de Oliveira “*in memoriam*” e minha mãe, Rubenize Oliveira Verissimo, pelo carinho e palavras de incentivo, importantes no meu crescimento pessoal, interesse pela ciência e pesquisa.

Ao meu orientador, o Prof. Dr. Rafael Trindade, pela amizade e confiança em mim depositada, pelas oportunidades que me foram proporcionadas ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

“Desejar ver a vida de outra forma, seguir outro caminho, pois a vida é breve e precisa de valor, sentido e significado.”

Ana Claudia Quintana Arantes

RESUMO

A *Cannabis sativa* tem sido usada por muitos anos como agente medicinal. Contém aproximadamente 540 compostos, incluindo mais de 100 que foram identificados como canabinóides. O componente psicotrópico predominante é o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e logo em seguida o canabidiol (CBD), ambos podem ser utilizados para o desenvolvimento de fármacos. Diversos estudos demonstram o potencial terapêutico dos canabinóides no tratamento de várias doenças, inclusive as neurodegenerativas como: Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson (DP), Esclerose múltipla (EM) e Esclerose lateral amiotrófica (ELA). Sendo assim, o trabalho tem como objetivo ressaltar as propriedades medicinais da *Cannabis* sp. por meio de uma revisão sistemática, além de uma análise *in silico* para avaliar a biodisponibilidade do THC e CBD, por fim, relacionar o uso dos canabinóides para o tratamento de doenças neurodegenerativas. A pesquisa foi feita por meio de uma revisão sistemática realizada através das bases *Springer*, *Science direct*, *Frontiersin Media*, *Wiley Online Library* e *PubMed*, no total, foram encontrados 2.722.649 artigos. Após aplicar os critérios de inclusão e de exclusão restaram 193 artigos para leitura integral, sendo 178 para revisão de literatura e 15 discussão dos resultados. Em relação a biodisponibilidade, os canabinóides CBD e THC demonstraram ser altamente absorvida pelo trato gastrointestinal e atravessam a barreira hematoencefálica (BHE), a permeação do medicamento por meio da BHE é uma tarefa fundamental para os neurofármacos atingirem seu local de ação no sistema nervoso central (SNC). Conclui-se, portanto, que a *Cannabis sativa*, possui efeitos medicinais comprovados e os canabinóides como o THC e CBD possuem eficácia nas doenças de Alzheimer, Parkinson e Esclerose múltipla e, portanto podem ser utilizados no tratamento das mesmas.

PALAVRAS-CHAVE: Canabinóides, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Esclerose múltipla, Esclerose lateral amiotrófica.

VERÍSSIMO, Rhayssa Martins de Oliveira. **Systematic review of cannabis sativa L. as an alternative for the treatment of degenerative diseases and in silico prediction of adme analysis.** 2022. 69f. (Bachelor thesis), Curso de Engenharia de Biotecnologia e Bioprocessos, Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido, Universidade Federal de Campina Grande, Sumé – Paraíba – Brazil, 2022.

ABSTRACT

Cannabis sativa has been used for many years as a medicinal agent. It contains approximately 540 compounds, including over 100 that have been identified as cannabinoids. The predominant psychotropic component is Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) followed by cannabidiol (CBD), both of which can be used for drug development. Several studies demonstrate the therapeutic potential of cannabinoids in the treatment of various diseases, including neurodegenerative ones such as: Alzheimer's Disease (AD), Parkinson's Disease (PD), Multiple Sclerosis (MS) and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Therefore, the work aims to highlight the medicinal properties of Cannabis sp. through a systematic review, in addition to an in silico analysis to assess the bioavailability of THC and CBD, finally, to relate the use of cannabinoids for the treatment of neurodegenerative diseases. The search was carried out through a systematic review carried out through the *Springer*, *Science direct*, *Frontiersin Media*, *Wiley Online Library* and *PubMed* databases, in total, 2,722,649 articles were found. After applying the inclusion and exclusion criteria, 193 articles remained for full reading, 178 for literature review and 15 for discussion of the results. Regarding bioavailability, CBD and THC cannabinoids have been shown to be highly absorbed by the gastrointestinal tract and cross the blood-brain barrier (BBB), drug permeation through the BBB is a key task for neuropharmaceuticals to reach their site of action in the central nervous system. (CNS). It is concluded, therefore, that Cannabis sativa has proven medicinal effects and cannabinoids such as THC and CBD are effective in Alzheimer's, Parkinson's and Multiple Sclerosis diseases and, therefore, can be used in their treatment.

KEYWORDS: Cannabinoids, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Multiple Sclerosis, Amyotrophic lateral sclerosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Plantas de <i>Cannabis</i> e flor feminina.....	15
Figura 2 - Classificação da <i>Cannabis</i>	17
Figura 3 - Estruturas químicas dos principais canabinóides presentes na <i>Cannabis sativa</i> L. Abreviatura: Δ = aquecimento; ox = oxidação; \acute{e} = isomerização.....	18
Figura 4 – (A) extrato de <i>Cannabis</i> sp. Promediol® e (B) extrato de <i>Cannabis</i> sp. Zion MedPharma®.....	20
Figura 5 - Drogas ordenados conforme as pontuações gerais de danos, mostrando as contribuições separadas para danos a usuários e aos outros terceiros.....	22
Figura 6 - O papel do CBD no mecanismo da doença de Alzheimer.....	26
Figura 7 - A progressão teorizada da agregação de α -sinucleína na DP.....	28
Figura 8 - Número de pessoas com EM no mundo.....	30
Figura 9 – Manifestações clínicas da ELA.....	32
Figura 10 - Diagrama de fluxo do estudo.....	37
Figura 11 – Fluxograma dos artigos conforme as palavras-chave.....	38
Figura 12 - Radar de biodisponibilidade do CBD. A área rosa representa a faixa ideal para cada propriedade analisada.....	49
Figura 13 - Radar de biodisponibilidade do THC. A área rosa representa a faixa ideal para cada propriedade analisada.....	49
Figura 14 - Diagrama “BOILED-Egg” (<i>Brain Or IntestinaL EstimateD permeation method</i>) da molécula THC. A molécula quando situada na região amarela é indicativo de que o fármaco atravessa a barreira hematoencefálica.....	50
Figura 15 - Diagrama “BOILED-Egg” (<i>Brain Or IntestinaL EstimateD permeation method</i>) da molécula THC. A molécula quando situada na região amarela é indicativo de que o fármaco atravessa a barreira hematoencefálica.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Artigos utilizados para discussão dos resultados.....	40
Tabela 2 - Biodisponibilidade <i>in silicio</i> do Canabidiol (CBD) e Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC)	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBC – canabichromene

CBCA – Ácido canabicromênico

CBD – Canabidiol

CBDA – Ácido canabidiólico

CBG – Canabigerol

CBGA – Ácido canabigerólico

CBN – Canabinol

CBNA – Ácido canabinólico

CDSA – Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido

DA – Doença de Alzheimer

DP – Doença de Parkinson

ELA – Esclerose lateral amiotrófica

EM – Esclerose múltipla

FALS – Esclerose lateral amiotrófica familiar

LBD – Corpos de Lewy

SALS – Esclerose lateral amiotrófica esporádicos

THC – Δ^9 -tetrahydrocannabinol

THCA – Δ^9 -ácido tetrahydrocannabinólico

UFCG – Universidade Federal de Campina Grande

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
3.1 HISTÓRIA DA <i>Cannabis sativa L.</i>.....	13
3.2 <i>Cannabis sativa L.</i>	15
3.2.1 Aplicações medicinais e regulamentação no Brasil.....	19
3.2.3 Associação Brasileira de Apoio <i>Cannabis</i> Esperança (ABRACE).....	22
3.3 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS	23
3.3.1 Doença de alzheimer.....	24
3.3.2 Doença de Parkinson	26
3.3.3 Esclerose múltipla.....	29
3.3.3 Esclerose lateral amiotrófica	31
3.4 BIOTECNOLOGIA E PLANTAS MEDICINAIS	33
3.5 PREDIÇÃO <i>in silico</i> ADME.....	35
4 METODOLOGIA.....	36
4.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA	36
4.2 ANÁLISE <i>in silico</i>	38
4.2.1 SwissADME.....	38
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5.1 <i>Cannabis</i> NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	41
5.2 <i>Cannabis</i> NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON.....	43
5.3 <i>Cannabis</i> NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA	45
5.4 <i>Cannabis</i> NO TRATAMENTO DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA.....	46
5.5 PREDIÇÃO ADME <i>in silico</i>.....	47
5.6 PERSPECTIVAS E TENDÊNCIAS FUTURAS DA MEDICINA CANÁBICA	51
6 CONCLUSÕES.....	52
REFERÊNCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas, são uma causa crescente de morbidade e mortalidade global, a mesma abrange uma ampla gama de doenças clínicas e patologicamente diversas que estão crescendo exponencialmente (WYSS-CORAY, 2016; HOU et al., 2019). As doenças neurodegenerativas estão associadas à perda neuronal e sináptica, neuroinflamação, gliose e anormalidades vasculares em regiões específicas do cérebro (SORIA LOPEZ; GONZÁLEZ, 2019; BUTLER; CHIONG, 2019), e à deposição de certas proteínas com efeitos tóxicos (PENG; TROJANOWSKI; LEE, 2020): amiloide β e tau na doença de Alzheimer (DA); α -sinucleína na doença de Parkinson (DP), demência por corpos de Lewy (LBD) e atrofia de múltiplos sistemas (ELAHI; MILLER, 2017).

A *Cannabis sativa* L. é usada há muito tempo para fins medicinais ou recreativos, dependendo dos compostos da planta, designados como canabinóides, recentemente, tem havido um grande interesse pela *cannabis sp.*, para o tratamento de doenças, o mercado mundial de produtos de canabidiol (CBD) foi de US\$ 1,9 bilhão no ano de 2020 (BONINI et al., 2018; CORROON; KIGHT, 2018)

Os efeitos médicos e psicotrópicos da *Cannabis sativa* são bem conhecidos há muito tempo. Uma infinidade de metabólitos secundários foi extraída desta planta e a maioria deles foi usada para fins terapêuticos por muitas culturas. Até agora, mais de 500 compostos químicos foram isolados da *Cannabis sativa* e, entre eles, mais de 100 compostos terpenofenóis denominados fitocanabinóides foram detectados (MECHOULAM; HANUS, 2000; MECHOULAM et al., 2007).

O fitocanabinóide mais abundante é o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), responsável pelo efeito psicotrópico associado à *Cannabis sp.* consumo e (GUGLIANDOLO et al., 2018), em seguida, o CBD possui alta atividade antioxidante e anti-inflamatória, juntamente com propriedades neuroprotetoras, ansiolíticas e anticonvulsivantes (PELLATI et al., 2018). As propriedades neuroprotetoras do CBD estão sob crescente escrutínio científico no contexto de doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer (DA) e doença de Parkinson (DP) (IUVONE et al., 2009).

Contudo, este trabalho visa pesquisar artigos para uma revisão sistemática e identificar na literatura o uso de *Cannabis sp.* medicinal para tratamento de doenças neurodegenerativas, como: doença de Alzheimer; doença de Parkinson, Esclerose múltipla e Esclerose lateral amiotrófica, além de uma predição *in silicio* para avaliação de biodisponibilidade.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar o potencial medicinal/terapêutico da *Cannabis sativa*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Revisar a literatura acerca do uso de compostos canabinóides para doença de Alzheimer;
- ✓ Revisar a literatura acerca do uso de compostos canabinóides para doença de Parkinson;
- ✓ Revisar a literatura acerca do uso de compostos canabinóides para Esclerose múltipla;
- ✓ Revisar a literatura acerca do uso de compostos canabinóides para Esclerose lateral amiotrófica;
- ✓ Predição ADME dos compostos CDB e THC via servidor SwissADME.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 HISTÓRIA DA *Cannabis sativa* L.

A *Cannabis* sp. também conhecida como maconha está entre as plantas mais antigas que foram cultivadas e exploradas pela humanidade por suas inúmeras propriedades, está entre as primeiras plantas cultivadas pelo homem, a primeira evidência do uso da *Cannabis* sp. foi encontrada na China, onde achados arqueológicos e históricos indicam que a planta era cultivada para fibras desde 4.000 aC, com as fibras obtidas dos caules da *Cannabis* sp., os chineses fabricavam barbantes, cordas, têxteis e papel, e esses produtos feitos de *Cannabis* sp. foram encontrados no túmulo do imperador Wu (104-87 aC), da dinastia Han (LI, 1974).

O uso da *Cannabis* sp. como medicamento pelos antigos chineses foi relatado na farmacopeia mais antiga do mundo, a *pen-ts'ao ching* que foi compilada no primeiro século desta Era, mas baseada em tradições orais transmitidas desde o tempo do imperador Shen-Nung, que viveu durante os anos 2.700 aC, as indicações para o uso da *Cannabis* sp. incluíam: dores reumáticas, constipação intestinal, distúrbios do sistema reprodutor feminino, malária e outros (TOUW, 1981). Os chineses usavam principalmente as sementes de *Cannabis* sp., portanto, pode-se supor que eles se referiam a essa parte da planta ao descrever suas propriedades medicinais, e até hoje, as sementes de continuam sendo usadas como laxante pelos médicos chineses (LI, 1974).

O uso medicinal da *Cannabis* sp. iniciou com o imperador Chen Nung, denominado rei da agricultura chinesa, ele foi quem elaborou a primeira farmacopeia chinesa, a planta era prescrita para fadiga, reumatismo e malária (ABEL, 1980). O historiador Heródoto (cerca de 400 aC) mencionou seu uso entre os índios, e Diodorus Siculus (cerca de 60 aC) e relatou que as antigas mulheres egípcias usavam *C. sativa* para reduzir a dor e melhorar o humor (CAROD-ARTAL, 2013).

Entre 1000 e 2000 aC, a *Cannabis* sp. foi introduzida na Ásia Ocidental, Europa e Egito como uma cultura de fibras para a produção de tecidos, cordas de navios e papel, após 500 dC, o cultivo de *Cannabis* sp. foi difundido em toda a Europa (WILLS, 1998; HESAMI et al., 2020), no entanto, apenas em 1545 e 1606 que foi introduzida na América do Sul e do Norte, respectivamente (LATA et al., 2017).

Durante este período *Cannabis* sp. foi usado principalmente para a força e a resistência de suas fibras, as colônias espanholas e inglesas nas Américas importavam principalmente as variedades botânicas para a fabricação de têxteis, além disso, embora grandes quantidades da

planta tenham sido comercializadas ao longo da Idade Moderna na Europa, estas destinavam-se exclusivamente ao comércio manufatureiro (ANON, 1972).

A *Cannabis* sp. também foi reconhecida como planta sagrada por várias religiões ao longo dos séculos (TOUWN, 1981). As culturas asiáticas se referem a ela como uma planta com virtudes sagradas e a consideram parte dos rituais religiosos, na Índia e no Tibete, as tradições do hinduísmo e do budismo tântrico usavam suas flores e resinas para facilitar a meditação e a comunicação com os espíritos (SCHULTES et al., 1992).

Apesar dos benefícios *Cannabis* sp., foi fortemente proibido no século XX devido aos seus notáveis efeitos psicoativos e foi retirado da Farmacopeia Britânica em 1932 e incluído como substância proibida para uso terapêutico, no Ato do Parlamento do Reino Unido, Lei de Regulamentação do Uso Indevido de Drogas em 1971 (HALL, 2008). Em 1937 a produção, posse ou transferência de *Cannabis* sp. foi proibida nos EUA devido à lei federal "*The Marihuana Tax Act*" (BONNIE; WHITEBREAD, 1974).

Em 1971, o então presidente do EUA Richard Nixon, fez a seguinte declaração: "Comecei a reunião fazendo esta declaração, que eu acho que precisa ser feito para a Nação: O inimigo público número um dos Estados Unidos da América é o abuso de drogas. A fim de lutar e derrotar esse inimigo, é necessário travar uma nova ofensiva total". (NIXON, 1971).

Quando Nixon declarou a "guerra às drogas", a ilegalidade das drogas tinha pouco mais de seis décadas de existência, naqueles anos, o aumento do consumo de psicoativos como a maconha associava-se às práticas de contestação dos movimentos da contracultura que faziam do uso de drogas elementos de uma mudança comportamental que afrontava o consumismo, o moralismo e o militarismo do *American way of life* (SILVA, 2021).

No entanto, a proibição de psicoativos nos últimos anos, começou a mudar à medida que países ao redor do mundo começaram a suspender algumas restrições, no Canadá, a produção comercial da maconha foi legalizada em 1998, no entanto, as barreiras regulatórias e a falta de interesse do mercado resultaram em uma indústria de crescimento muito lento até recentemente (CHERNEY; SMALL, 2016).

Nos Estados Unidos, uma produção em escala piloto de cânhamo industrial foi legalizada em 2014, seguida de legalização federal em escala comercial na lei agrícola de 2018 (CHERNEY; SMALL, 2016; MARK et al., 2020). Antes dessa mudança, pesquisas financiadas pelo governo federal dos EUA só podiam ser conduzidas com *Cannabis* obtida do Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA), com a aprovação da lei agrícola de 2018, a maconha agora pode ser usado para pesquisa, mas a droga *Cannabis* sp. ainda é altamente restrita no nível federal (BRIDGEMAN; ABAZIA, 2017).

3.2 CANNABIS SATIVA L.

A *Cannabis sativa* L. pertence à família *Cannabaceae* e é uma das primeiras plantas cultivadas e conhecidas desde que a agricultura começou há cerca de 10.000 anos (SCHLUTTENHOFER; YUAN, 2017). É uma planta de cultivo multiuso com diversas aplicações agrícolas e industriais que vão desde a produção de papel, madeira e fibra, até o uso potencial nas indústrias medicinal e farmacêutica. O primeiro relatório que relata o potencial de *Cannabis sp.* como planta medicinal foi publicado em 1843 e descreveu o uso de extratos de plantas para tratar pacientes que sofrem de tétano, hidrofobia e cólera (O'SHAUGHNESSY, 1843).

Figura 1 - Plantas de *Cannabis* e flor feminina.



Fonte: Spitzer-Rimon et al. (2019).

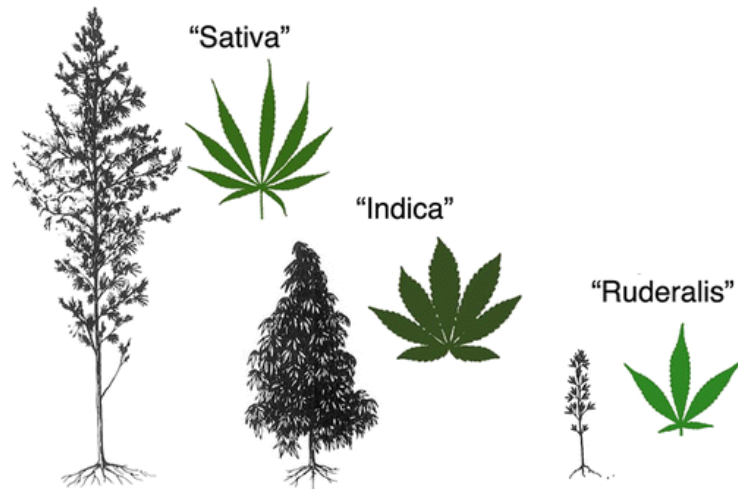
As hastes de *Cannabis sp.* são eretas, geralmente ocas, com 0,2 a 6 m de altura com base nas condições de crescimento e no genótipo, folhas com 1-13 folíolos, normalmente têm filotaxia oposta durante a fase juvenil e transição para filotaxia alternada à medida que

amadurecem (CHANDRA; LATA; ELSOHL, 2017). Estima-se que a origem da *cannabis sp.* seja da Ásia central há cerca de 27,8 milhões de anos, de onde seu cultivo se espalhou rapidamente por toda a Ásia e Europa, e atualmente, o cultivo legal e ilegal de *cannabis sp.* ocorre globalmente (SOORNI et al., 2017; MCPARTLAND, 2018; KOVALCHUK et al., 2020).

A *Cannabis sp.* tem um genoma diplóide ($2n = 20$) consistindo de nove autossomos e um par de cromossomos sexuais (X e Y) (BRAICH; MORRIS; BOREVITZ, 2019; MCKERNAN et al., 2020). É predominantemente dioico, o que significa que uma planta é masculina ou feminina, com tamanhos de genoma haploides estimados de 843 Mb e 818 Mb para plantas masculinas e femininas, respectivamente (VAN BAKEL et al., 2011). Apesar da presença de cromossomos fotoperíodo reduzido e baixa temperatura, e aplicações foliares de produtos químicos como nitrato de prata e o inibidor do hormônio etileno tiosulfato de prata induzem a produção de pólen em flores femininas, levando à produção de sementes feminizadas' (KAUSHAL, 2012; LUBELL; BRAND, 2018).

O gênero *Cannabis sp.* foi dividido em três subespécies principais (Figura 2) (HARTSEL et al., 2016): uma do tipo fibrosa, denominada *Cannabis sativa*, uma do tipo droga, caracterizada por altos níveis do composto psicoativo Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), denominado *Cannabis indica*, e outro com propriedades intermediárias, denominado *Cannabis ruderalis*, devido ao fácil cruzamento dessas espécies para gerar híbridos, tem-se preferido uma classificação monotípica, na qual uma espécie *C. sativa* é reconhecida e dividida em diferentes quimiotipos (APPENDINO; CHIANESE; TAGLIALATELA-SCAFATI, 2011; THOMAS; ELSOHL, 2015; HARTSEL et al., 2016). Com base em seus perfis de canabinóides, cinco quimiotipos foram reconhecidos: o quimiotipo I, que compreende plantas do tipo droga com predominância de Δ^9 -canabinóides do tipo THC, o quimiotipo II, que compreende plantas com características intermediárias entre plantas do tipo droga e plantas do tipo fibra, os quimiotipos III e IV, que são plantas do tipo fibra contendo altos níveis de canabinóides não psicoativos e quantidades muito baixas de psicoativos, e o quimiotipo V, que é composto por plantas do tipo fibra que quase não contém canabinóides (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2020).

Figura 2 - Classificação da *Cannabis*



Fonte: Anderson (1980).

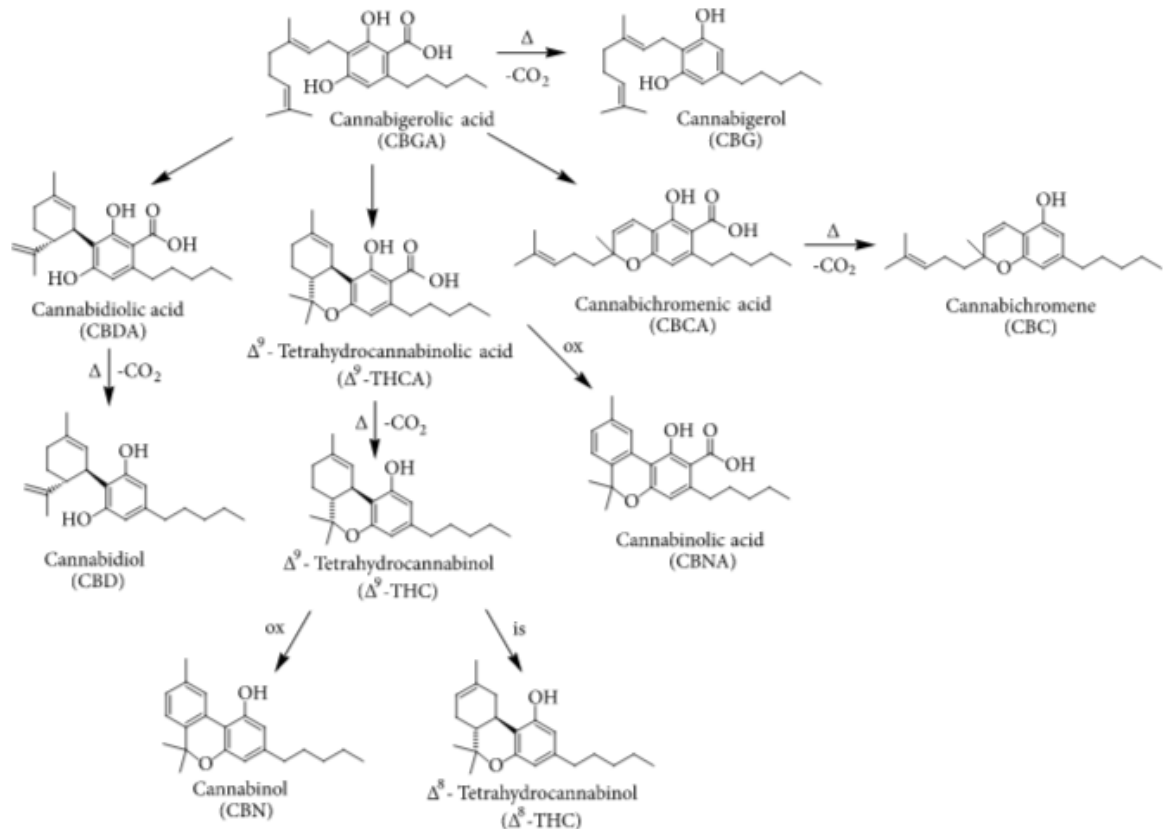
A classificação mais importante dos tipos de *Cannabis* sp., para aplicações medicinais é em tipo de droga e tipo de fibra: o tipo de droga, é rico em psicoativo Δ^9 -THC, e é usado para fins medicinais ou recreativos e já o tipo fibra, é rica em canabidiol (CBD) ou compostos relacionados e quase desprovida de Δ^9 -THC, que é utilizada para fins têxteis ou alimentícios, no entanto, as aplicações farmacológicas do canabinóide psicoativo Δ^9 -THC torna o tipo de droga *Cannabis* sp. é uma das plantas medicinais mais estudadas (APPENDINO; CHIANESE; TAGLIALATELA-SCAFATI, 2011). *Cannabis* sp. tipo fibra está atualmente subempregada para fins farmacológicos, enquanto a droga tipo *C. sativa* é usada em várias doenças, muitos países europeus reconheceram o valor comercial da planta e geralmente é aplicado um limite legal de 0,2-0,3% Δ^9 -THC (HARTSEL et al., 2016).

A *Cannabis sativa* é caracterizada por uma composição química complexa, incluindo terpenos, carboidratos, ácidos graxos e seus ésteres, amidas, aminas, fitoesteróis, compostos fenólicos e os compostos específicos desta planta, os canabinóides (ANDRE; HAUSMAN; GUERRIERO, 2016). Os canabinóides são meroterpenóides (especificamente compostos terpenofenólicos C_{21} ou C_{22}), obtidos a partir da alquilação de um alquil resorcinol com uma unidade monoterpene (APPENDINO; CHIANESE; TAGLIALATELA-SCAFATI, 2011). São sintetizados principalmente em tricomas glandulares, que são mais abundantes nas inflorescências femininas (ANDRE; HAUSMAN; GUERRIERO, 2016), mais de 100 canabinóides foram isolados, caracterizados e divididos em 11 classes químicas (THOMAS; ELSOHLY, 2015; HANUŠ et al, 2016).

Normalmente, os canabinóides mais abundantes presentes nas plantas do tipo droga são o Δ^9 -ácido tetrahydrocannabinólico (Δ^9 -THCA) e o Δ^9 -THC, enquanto as plantas do

tipo fibra são conhecidas por conter principalmente ácidos canabinóicos, como o ácido canabidiólico (CBDA) e ácido canabigerólico (CBGA), seguido de suas formas descarboxiladas, a saber, canabidiol (CBD) e canabigerol (CBG) (Figura 3) (BRIGHENTI et al., 2017; PELLATI et al., 2018). Outros canabinóides menores incluem o ácido canabicromênico (CBCA), canabichromene (CBC), ácido canabinólico (CBNA) e canabinol (CBN), sendo os dois últimos os produtos de degradação oxidativa de Δ^9 -THCA e Δ^9 -THC, respectivamente, o Δ^9 -THC também pode ser transformado por isomerização em Δ^8 -THC (Figura 3), que é um artefato, os canabinóides são biossintetizados na forma ácida nos tecidos vegetais e em seguida, podem gerar suas contrapartes descarboxiladas sob a ação do calor e da luz, por meio de uma descarboxilação espontânea (ELSOHLY; SLADE, 2005; DE BACKER et al., 2009; BRIGHENTI et al., 2017; PELLATI et al., 2018).

Figura 3 - Estruturas químicas dos principais canabinóides presentes na *Cannabis sativa* L.
Abreviatura: Δ = aquecimento; ox = oxidação; é = isomerização



Fonte: Hanuš (2009).

Contudo, nas últimas décadas o aumento do conhecimento sobre receptores e substâncias canabinóides tem permitido o desenvolvimento de fármacos com diferentes indicações dependendo da interação com o tipo de receptor agonista ou antagonista, e com isto, *C. sativa* se torna candidata para o tratamento de inúmeras doenças, dentre elas,

as neurodegenerativas (FRAGUAS-SÁNCHEZ; FERNÁNDEZ-CARBALLIDO; TORRES-SUÁREZ, 2014).

3.2.1 Aplicações medicinais e regulamentação no Brasil

O uso de óleos de *Cannabis sativa* vem crescendo nos últimos anos como uma terapia emergente para condições clínicas não responsivas, alguns benefícios têm sido notados, principalmente em doenças neurológicas como esclerose múltipla, epilepsia, psicose, depressão e ansiedade (ZUARDI et al., 2006; VANDOLAH; BAUER; MAUCK, 2019).

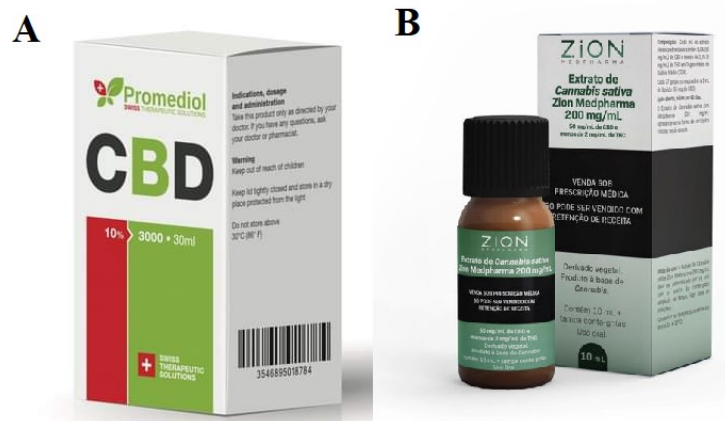
Suas aplicações incluem a redução de efeitos adversos na terapia do câncer e no tratamento da dor crônica (HUTCHISON et al., 2019). Além disso, os caminhos relacionados aos benefícios da *Cannabis* sp. ainda estão sendo descobertos (CITTI et al., 2018). As propriedades terapêuticas podem ser correlacionadas com a presença do CBD, embora a atividade farmacológica possa ser influenciada por outros fitocannabinóides encontrados na planta, no entanto, altas concentrações de THC e CBN podem estar associados a vários efeitos colaterais (STINCHCOMB et al., 2004).

O THC é considerado a principal substância psicoativa presente na *Cannabis* sp. e já foi relacionado a prejuízos neurocognitivos (AIZPURUA-OLAIZOLA et al., 2014). Esses efeitos estão correlacionados com a capacidade de ligação como agonista parcial com os receptores endocannabinóides CB₁ e CB₂ (TURNER et al., 2017). Tanto o CBD quanto o THC são produzidos nos tricomas glandulares da planta como ácidos, derivados do mesmo precursor: o ácido canabigerólico, sendo a biossíntese do CBD um fator limitante para a biossíntese do THC e vice-versa (FLORES-SANCHEZ; VERPOORTE, 2008; POTTER, 2014). Além disso, o CBN é produzido pela oxidação do THC e pode ser usado como uma caracterização do procedimento, armazenamento e administração da *Cannabis* sp. como parâmetro de controle de qualidade, devido à presença deste composto em produtos de *Cannabis* sp., podem ocorrer casos de intoxicação por utilização indevida de óleos (CRIPPA et al., 2016; CHINELLO et al., 2017). A intoxicação por canabinóides é caracterizada por três condições principais: sintomas neurológicos (sonolência, convulsões, hipotonia e distúrbio comportamental), cardiovasculares (taquicardia, hipertensão), bradipneia e dilatação pupilar (GUIDET et al., 2020).

Além disso, a legislação sobre a *Cannabis* sp. é um dos temas mais discutidos atualmente para fins médicos, no Brasil, a legislação referente à regulamentação de produtos à base de *Cannabis* sp. tem sido realizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), recentemente, esta agência publicou a autorização sanitária de dois produtos à

base de *Cannabis* sp., a diferença desses produtos em relação aos outros cinco já aprovados, é que eles são compostos por extratos vegetais, ou seja, possui em sua composição um conjunto de substâncias extraídas da planta, ao contrário dos demais, que são compostos por canabidiol isolado. Os dois produtos são: extrato de *Cannabis* sp. Promediol® e extrato de *Cannabis* sp. Zion MedPharma® 200 MG/ML (Figura 4) (ANVISA, 2021).

Figura 4 – (A) extrato de *Cannabis* sp. Promediol® e (B) extrato de *Cannabis* sp. Zion MedPharma®



Fonte: Promediol (2022) e Canalize (2022).

Há um total de sete produtos de *Cannabis* sp. aprovados com base na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 327/2019, a resolução permite a produção de produtos por empresas certificadas quanto às boas práticas de fabricação, que forem totalmente avaliados em relação à sua qualidade e adequabilidade para uso humano (ANVISA, 2020).

Além disso, segundo a Plataforma Brasileira de Políticas de Drogas (2018) aproximadamente 78 mil medicamentos à base de canabidiol, autorizados pela ANVISA e importados para o Brasil nos últimos três anos, no entanto ele ainda é insignificante, dada a demanda nacional de famílias que não conseguem importar o produto e, principalmente, comparado ao cenário mundial, cujo mercado no âmbito médico está estimado em cerca de US\$ 18 milhões para 2027.

3.2.2 Efeitos adversos

Segundo Souza (2017) e Wessler (2014), qualquer medicamento pode ter efeitos colaterais se usado intencionalmente, dentre as drogas existentes e polêmicas, a maconha (*Cannabis* sp.) é uma das mais discutidas no cenário científico, houve relatos de problemas cognitivos com o uso repetido e intencional da droga, que podem ser modificados de acordo com uma variedade de circunstâncias e fatores.

Estudo feito por Avello e colaboradores (2017) relata que utilização terapêutica da *Cannabis sativa*, possui efeitos causados pela substância THC, e que os indivíduos que utilizaram a *Cannabis sativa* apresentaram problemas com o aprendizado. Outros efeitos colaterais são: náuseas, dores de cabeça, diminuição do apetite (MLOST; BRIK; STAROWICZ, 2020), além de psicóticos, episódios de ansiedade ou até mesmo pânico, problemas na memória, hipotensão arterial, taquicardia, fadiga (COLLEN, 2012).

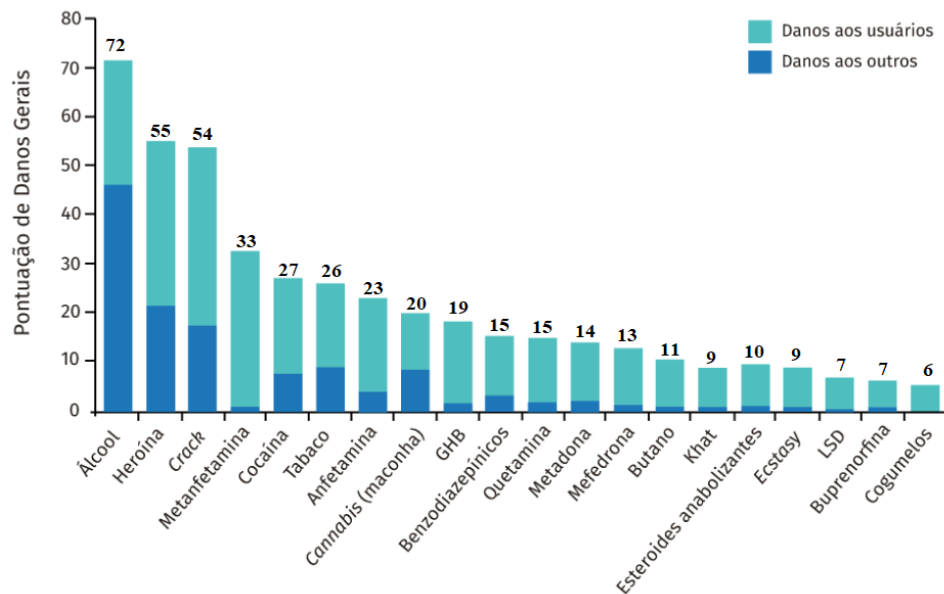
O CBD, quando comparado ao THC, tem menos efeitos colaterais indesejados e são mais leves, no entanto, mais estudos são necessários para elucidação precisa dos mecanismos de ação do CBD (MLOST; BRYK; STAROWICZ, 2020). De acordo com Finn et al. (2004), Casey, Atwal e Vaughan (2017) e King et al., (2017), o CBD, quando coadministrado com Δ 9-THC, pode reduzir a dose efetiva e diminuir os efeitos colaterais negativos do THC, entretanto, alguns estudos indicam que não há modulação dos efeitos do THC pelo CBD.

No entanto, mesmo com efeitos colaterais que as substâncias podem causar, não há indícios de pacientes com efeitos colaterais graves, contudo, existem fármacos convencionais que possuem efeitos colaterais mais graves do que aqueles que produzidos por CBD e THC, inclusive algumas das reações são análogas, como vômito, sonolência e ataxia, e efeitos adversos de longo prazo como a dependência (CARMO, 2016).

Em relação ao uso recreativo da *Cannabis sp.*, é considerado pouco prejudicial, mas ao mesmo tempo pode causar danos à saúde física e mental dos usuários em uso de curto e longo prazo, fumar as folhas secas de cannabis é o método de consumo preferido para uso recreativo, pois oferece alta biodisponibilidade e fácil preparação e dosagem, a maioria dos usuários que experimenta, relatam o relaxamento, euforia leve, distorção do tempo com pouca disforia e efeitos de ansiedade, que podem aumentar com a amplificação do conteúdo de THC (BOSTWICK, 2012).

Um estudo publicado na *The Lancet* classificou 20 drogas de acordo com 16 critérios, como mostra a Figura 5, as drogas mais prejudiciais segundo o estudo para os usuários são: heroína (34), crack (37) e metanfetamina (32), enquanto as mais prejudiciais para as demais são álcool (46), crack (17) e heroína (21), quando os dois escores parciais foram combinados, o álcool foi a droga mais prejudicial, seguida da heroína e do crack (NUTT; LESLIE; KING, 2010).

Figura 5 - Drogas ordenados conforme as pontuações gerais de danos, mostrando as contribuições separadas para danos a usuários e aos outros terceiros



Fonte: Nutt, Leslie e King (2010).

3.2.3 Associação Brasileira de Apoio *Cannabis* Esperança (ABRACE)

A Associação Brasileira de *Cannabis* Medicinal (ABRACE) é uma organização sem fins lucrativos localizada em João Pessoa-PB, formada da união de familiares de pacientes, pacientes, profissionais da saúde e de todos que acreditam e apoiam o uso terapêutico da *Cannabis* Medicinal, seus objetivos, são: democratizar o acesso ao tratamento terapêutico da *Cannabis* Medicinal; mobilizar a sociedade e a nossa comunidade, em prol da regulamentação do uso medicinal da *Cannabis* para garantir a todos, o direito à informação e acesso ao tratamento, de maneira facilitada e humanizada; apoiar pesquisas e estudos científicos e oferecer um tratamento integrativo, contando com o suporte de profissionais capacitados e com produtos de alta qualidade e eficácia (ABRACE, 2022).

A produção do óleo derivado da *Cannabis sativa* iniciou por meio de doações, mas em 2015, após o reconhecimento da ANVISA, criou a associação de pacientes onde cada família paga 350 reais mensais para a associação (PANORAMA FARMACEUTICO, 2021). A ABRACE em 2017, conseguiu por meio de uma liminar o direito para cultivar e manipular a *Cannabis sativa* exclusivamente para fins medicinais, diante do acompanhamento e apoio do Ministério Público Federal A, autorizada também a produção e fornecimento do óleo de *Cannabis* sp. para cerca de 600 pacientes com receita médica (ABRACE,2019).

As etapas da produção do óleo de *Cannabis* sejam com maior concentração ou menor de CBD ou de THC são feitas por seus membros, com o apoio de uma plataforma de gestão e

de rastreabilidade e de forma descentralizada, o cultivo é feito em um local, enquanto a produção do medicamento é realizada em outro. As etapas de processamento iniciam com o cultivo, feito por meio de clones ou de sementes. A planta, a partir de quando nasce e completa uma semana, recebe uma etiqueta, que é como se fosse uma certidão de nascimento que caminhará junto com ela em todo o processo de crescimento, floração e colheita. Após a colheita, o produto vai para a secagem e depois é transferido para a área de extração de seus componentes, em seguida, o extrato é enviado para o laboratório da associação, onde ocorrerão as diluições conforme as fórmulas, com a finalização do produto, ele é enviado diretamente para os associados ou vai para o dispensário que a entidade mantém (FORATO, 2021).

A ABRACE possui mais de 15 mil associados, e tem uma produção mensal de até 4 mil unidades da linha Óleo Esperança, para se afiliar e ter acesso aos produtos, o paciente precisa ter uma receita indicativa para o produto produzido e o laudo médico comprovando a doença, tais como: epilepsia refratária de difícil controle, TEA (autismo), Alzheimer, Parkinson, glaucoma, câncer e doenças crônicas (PHARMA INNOVATION, 2021).

3.3 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Os distúrbios neurodegenerativos são condições médicas complexas que afetam milhões de pessoas em todo o mundo, sendo uma das causas mais comuns de incapacidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Embora esses distúrbios sejam causados por uma complexa interação de vários fatores, como genes e meio ambiente (ROY et al., 2014; LOPIZZO et al., 2015), sua etiologia específica permanece pouco compreendida, os pacientes ainda têm acesso limitado a tratamentos eficazes (LEVINSTEIN; SAMUELS, 2014).

As doenças neurodegenerativas são definidas pela deterioração progressiva da estrutura e função neuronal, eventualmente levando à perda neuronal que se acredita estar subjacente à maioria das deficiências neurológicas (BREDESEN et al., 2006). Além da disfunção e morte das células neuronais, as doenças neurodegenerativas geralmente compartilham mecanismos celulares e características histopatológicas comuns, independentemente de sua etiologia (GLASS et al., 2010).

Até o ano de 2050, estima-se que 22% da população mundial terão mais de 60 anos (XU et al., 2017). Como a idade é o principal fator de risco para a maioria dos distúrbios neurodegenerativos, incluindo: doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP) e

doença do neurônio motor, países em todo o mundo estão enfrentando um desafio econômico sem precedentes (PRINCE; PRINA; GUERCHET, 2013).

Nos últimos anos, as pesquisas relacionadas a doenças neurodegenerativas têm se concentrado em novos alvos terapêuticos para esses distúrbios (KALIVAS; O'BRIEN, 2008; CASTRÉN, 2013; BREDT et al., 2015). Características comuns envolvendo mecanismos neuroprotetores têm sido descritas, juntamente com altos níveis de comorbidade entre distúrbios aparentemente diferentes (SHAH; CARRENO; FRAZER, 2014; ZHANG et al., 2016; WEE et al., 2016). Com isso, os canabinóides surgiram como uma nova classe de drogas com efeitos potenciais em uma ampla gama de distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos (CAMPOS et al., 2012; FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2013).

Os canabinóides compreendem um grupo heterogêneo de compostos classificados em: endógenos, sintéticos e fitocanabinóides (RUSSO; GUY, 2006; CAMPOS et al., 2012). Os fitocanabinóides consistem em substâncias terpenofenólicas derivadas da planta *Cannabis sativa*, a planta produz vários compostos, incluindo o THC, que é responsável por seus principais efeitos psicológicos, enquanto o CBD é o principal composto não psicotomimético (não-alucinógeno) presente na planta (PERTWEE, 2005).

Os estudos positivos do CBD em distúrbios neuropsiquiátricos começaram na década de 1970, após um lento progresso, este assunto vem apresentando um crescimento exponencial na última década (MORENO-MARTET et al., 2014). O CBD exibe um amplo espectro de propriedades terapêuticas potenciais em modelos animais e humanos, incluindo ansiolítico (ZUARDI et al., 1993), antidepressivo (LINGE et al., 2016), neuroprotetor (CAMPOS et al., 2015), anti-inflamatório (MECHA et al., 2013), e imunomoduladores (KOZELA et al., 2010). O tratamento baseado neste fitocanabinóide preserva a circulação cerebral durante eventos isquêmicos e reduz as alterações vasculares e neuroinflamação em um modelo de encefalite relacionada à sepse (RUIZ-VALDEPEÑAS et al., 2011; SCHIAVON et al., 2014).

Os mecanismos responsáveis pela ampla gama de potenciais efeitos neuroprotetores do CBD em distúrbios neuropsiquiátricos não são completamente compreendidos, novas descobertas obtidas na última década indicam que envolvem múltiplos alvos farmacológicos.

3.3.1 Doença de alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa (UDDIN et al., 2018). A mesma é caracterizada por sintomas como comprometimento da memória, dificuldade em resolver problemas e perda gradual das habilidades de comunicação (BELLOY, Michael E. et

al., 2020). Esses sintomas pioram à medida que a doença progride e prejudicam significativamente a qualidade de vida do paciente (JUSTICE, 2018).

Existem muitas formas diferentes de demência, a DA é a forma mais comum e pode contribuir para 60-70% dos casos, em todo o mundo, cerca de 55 milhões de pessoas têm algum tipo de demência (8,1% das mulheres e 5,4% dos homens com mais de 65 anos), com mais de 60% vivendo em países de baixa e média renda, como a proporção de idosos na população está aumentando em quase todos os países, espera-se que esse número aumente para 78 milhões em 2030 e 139 milhões em 2050 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021a).

Em 2019, o custo global da demência foi estimado em US\$ 1,3 trilhão e prevê que o custo aumente para US\$ 1,7 trilhão até 2030, ou US\$ 2,8 trilhões se corrigido pelo aumento nos custos de atendimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b), espera-se que esses custos aumentem, pois o número de indivíduos com demência tende a aumentar cada ano, já que, aparece um novo caso a cada 3,2 segundos, sendo assim, o custo global da demência atingirá US\$ 2,8 trilhões até 2050 (ALZHEIMER'S DEMENTIA INTERNATIONAL, 2020).

A DA é caracterizada por declínio cognitivo progressivo que se manifesta inicialmente como perda de memória de curto prazo, nos estágios posteriores da doença, há uma ruptura global da capacidade cognitiva, bem como prejuízos na função motora e aumento da agressividade e agitação (BUCHMAN; BENNETT, 2011; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2018).

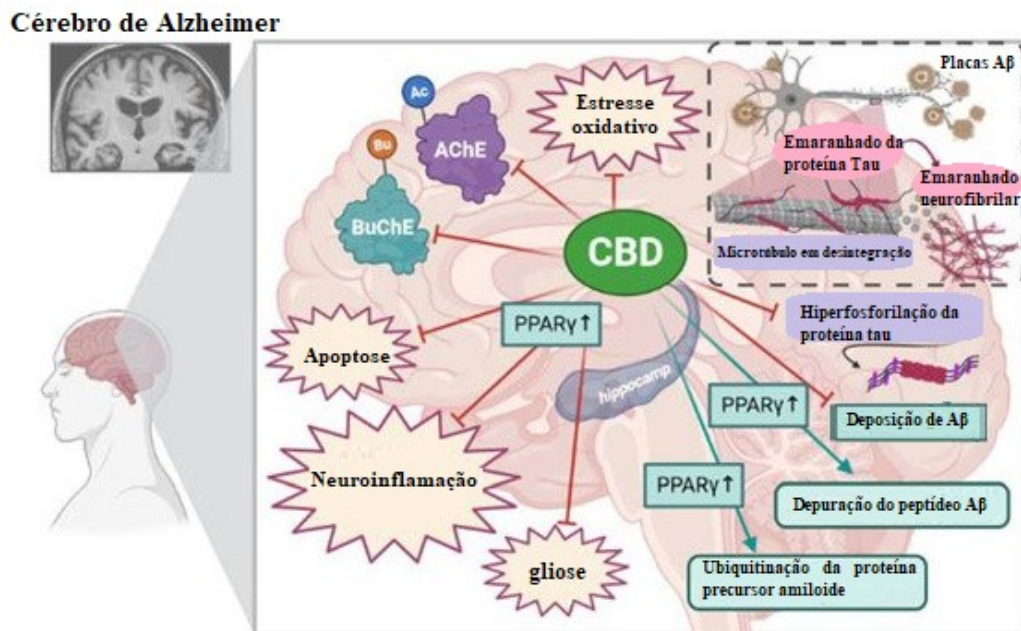
Neuropatologicamente, a DA é caracterizada por duas proteínas marcantes, beta-amiloide (A β) e tau. A β se acumula extracelularmente em placas amilóides e a tau hiperfosforila intracelularmente para formar emaranhados neurofibrilares (NFTs) (CONG et al., 2018). Acredita-se que placas e emaranhados sejam centrais para a cascata neurodegenerativa que causa neuroinflamação e estresse oxidativo e contribui para a neurodegeneração (CHAPMAN et al., 2001). Nas últimas duas décadas, o papel da tau na DA tem sido enfatizado, pois a patologia da tau parece se correlacionar mais de perto com o declínio cognitivo do que a patologia A β (BEJANIN et al., 2017).

Até o momento, não existem terapias eficazes para neutralizar a formação de A β ou tau, portanto, novas ferramentas terapêuticas são necessárias. No entanto, o CBD tem demonstrado efeitos benéficos na DA em modelos *in vitro* e *in vivo*, especificamente, a administração de CBD *in vitro* inibiu a hiperfosforilação da proteína tau mediada por GSK3 β em células neuronais PC12 estimuladas por A β (ESPOSITO et al., 2006) e reduziu a produção

de A β em células de neuroblastoma que superexpressam APP (SHSY5YAPP+) (SCUDERI; STEARDO; ESPOSITO, 2014). E também o tratamento com CBD *in vivo* demonstrou reverter os déficits cognitivos em um modelo de camundongo AD transgênico duplo (APP/PS1) (CHENG et al., 2014).

Outros estudos realizados com o CBD no tratamento da DA, mostra a redução da placa amiloide e da inflamação, além disso, o agonista deste receptor melhorou a função cognitiva e de memória em pacientes com DA leve a moderada, por esta razão, o CBD pode ser uma interessante intervenção terapêutica (JIANG; HENEKA; LANDRETH, 2008). O CBD exerce atividade antiapoptótica, aumenta a ubiquitinação da proteína precursora amiloide (SCUDERI; STEARDO; ESPOSITO, 2014), aumenta a depuração do peptídeo A β (CAMACHO et al., 2004), mostrando propriedades anti-inflamatórias e antigliose (ESPOSITO et al., 2011), dependendo da ativação seletiva do PPAR- γ (Figura 6). Por esse motivo, o CBD pode ser uma intervenção terapêutica interessante.

Figura 6 - O papel do CBD no mecanismo da doença de Alzheimer



Fonte: Ozarowski et al. (2021)

*CBD: Canabidiol; AChE: Acetilcolinesterase; BuChE: Butirilcolinesterase; A β : beta-amiloide; PPAR- γ : receptor-gama ativado por proliferador de peroxissoma.

3.3.2 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) foi inicialmente descrita em 1817 como “paralisia trêmula” por James Parkinson, e aproximadamente 50 anos depois, o neurologista Jean Martin

Charcot reconheceu o significado da descoberta de Parkinson e renomeou o distúrbio como DP (OBESO et al., 2017; ROUSSEAU; SHULMAN; JANKOVIC, 2017).

Posteriormente, vários cientistas fizeram contribuições para a descrição das características motoras e não motoras, neuropatológicas, neuroquímicas, neurofisiológicas e de neuroimagem da DP (OBESO et al., 2017). A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, ficando atrás apenas da DA, a prevalência da DP é de aproximadamente 1% dos indivíduos com mais de 60 anos e 4% da população com mais de 85 anos (DENG et al., 2013).

Existem dezenas de sintomas e sinais relacionados à DP, mas as características motoras mais típicas incluem tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural e as características não motoras mais comuns incluem disfunção olfativa, comprometimento cognitivo, sintomas psiquiátricos e disfunção autonômica (DE VIRGILIO et al., 2016).

Há vários subtipos de DP, incluindo as formas Tremor-dominante e Dificuldade de Marcha de Instabilidade Postural (PIGD), este último associado à progressão mais rápida, declínio cognitivo e prognóstico geral menos favorável (THENGANATT; JANKOVIC, 2014).

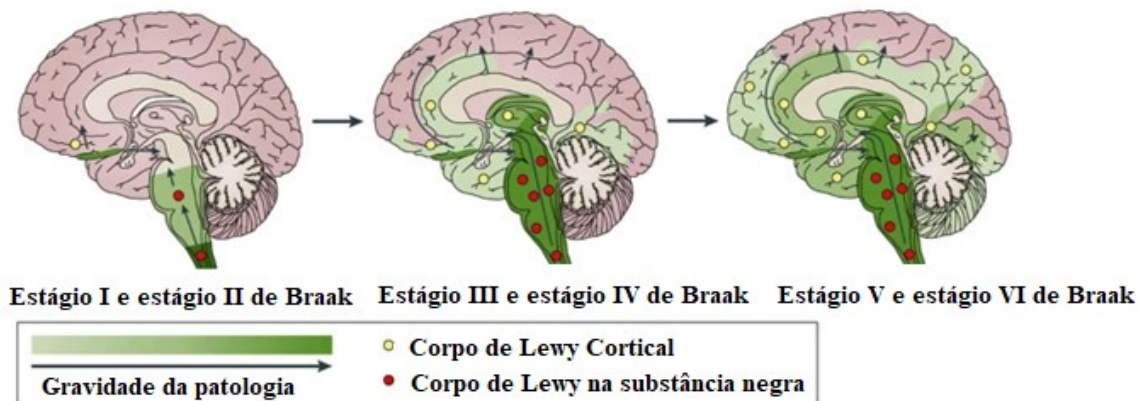
Nos últimos 20 anos, progressos substanciais foram feitos na identificação da base genética da DP, especialmente genes causadores de doenças monogênicas, embora 15% dos pacientes com DP tenham história familiar e 5-10% dos pacientes com DP sofram de uma forma monogênica da doença com herança mendeliana, a maioria dos casos de DP são esporádicos com etiologia desconhecida, possivelmente causada por uma associação de fatores de risco genéticos e ambientais (KALINDERI; BOSTANTJOPOULOU; FIDANI, 2016; TAMBASCO et al., 2016).

As características da doença de Parkinson incluem perda neuronal em áreas específicas da substância negra e acúmulo disseminado de proteína intracelular α -sinucleína (DICKSON et al., 2009). A α -sinucleína é uma proteína de 140 aminoácidos que forma inclusões patológicas na DP idiopática, demência com corpos de Lewy (DLB), atrofia de múltiplos sistemas (AMS) e outros distúrbios clínicos mais raros, as três principais formas patológicas de inclusões contendo α -sinucleína são: corpos de Lewy neuronais e neuritos de Lewy (SPILLANTINI et al., 1997), inclusões citoplasmáticas oligodendrogliais (GAI; POWER, 1998) e esferóides axonais, embora inclusões intranucleares neuronais e gliais e inclusões citoplasmáticas neuronais de vários tipos morfológicos também sejam vistas na AMS (NEWELL et al., 1999).

Como esses distúrbios têm agregações anormais de α -sinucleína, eles são conhecidos coletivamente como sinucleinopatias (SPILLANTINI; GOEDERT, 2000). Apesar de toda a proteína α -sinucleína agregadora no sistema nervoso, a solubilidade (CAMPBELL et al., 2001) e a localização celular da proteína variam entre os distúrbios, juntamente com as populações neuronais afetadas (JELLINGER, 2003).

Em 2002, Braak e colaboradores propuseram um esquema de estadiamento para a patologia de inclusão de α -sinucleína da DP (Figura 7), publicando vários artigos nos anos seguintes delineando e racionalizando essa progressão uniforme e sistemática (BRAAK et al., 2003). Para resumir, os estágios I e II indicam envolvimento de LB e LN nas regiões olfativas e troncas cerebrais inferiores, nos estágios III e IV, as agregações de α -sinucleína se estendem ao mesencéfalo, particularmente à substância negra pars compacta e ao prosencéfalo basal, córtex transentorrinal e região CA2 do hipocampo, e os estágios V e VI envolvem deposições nas áreas de associação cortical de ordem superior, como os córtices temporal, insular e cingulado anterior e, finalmente, uma progressão para todo o neocórtex (BRAAK et al., 2006).

Figura 7 - A progressão teorizada da agregação de α -sinucleína na DP



Fonte: Poewe et al. (2017).

Atualmente, não há medicamentos modificadores da doença disponíveis para a DP, no entanto são receitados analgésicos (BLANCHET; BREFEL-COURBON, 2018) e a levodopa que proporcionam algum alívio limitado, mas vêm com efeitos colaterais, como oscilações de resposta e discinesia, em alguns casos logo após 24 meses de exposição à levodopa (DORSEY et al., 2018). Contudo, ainda não existe uma terapia específica relacionada à DP, necessitando, assim, maiores esforços na investigação de medicamentos eficazes, com menos efeitos colaterais nessa condição neurodegenerativa (SEPPI et al., 2019).

Com isso, o CBD é uma alternativa para o tratamento da DP, pois o mesmo é principal constituinte fitocanabinoide não intoxicante da planta *Cannabis sativa* (SHOHAMI et al., 2011; RUSSO, 2017). O CBD tem baixa afinidade para os receptores canabinóides subtipo 1 (CB1) e 2 (CB2) (LIGRESTI et al., 2016), mas pode aumentar os níveis do endocanabinoide anandamida (AEA) pela inativação da Ácido Graxo Amido Hidrolase (FAAH), a enzima responsável pela degradação da anandamida (CAMPOS et al., 2010).

Além dos efeitos do AEA nos receptores canabinóides, o AEA também é um agonista do potencial receptor transitório vanilóide tipo 1 (TRPV1) (CAMPOS et al., 2010; DOS-SANTOS-PEREIRA et al., 2016). O TRPV1 é um canal ativado por múltiplos estímulos dolorosos, incluindo calor nocivo, substâncias químicas pungentes e prótons (SZALLASI et al., 2007; KANEKO; SZALLASI, 2014). Dados convincentes acumulados demonstraram o papel do TRPV1 em estados de dor inflamatória e neuropática (STOCCHI; TORTI, 2017; MORAN; SZALLASI, 2018). Por exemplo, a ativação do TRPV1 em neurônios nociceptivos desencadeia a liberação de neuropeptídeos e transmissores, resultando em dor percebida (JARA-OSEGUERA et al., 2010).

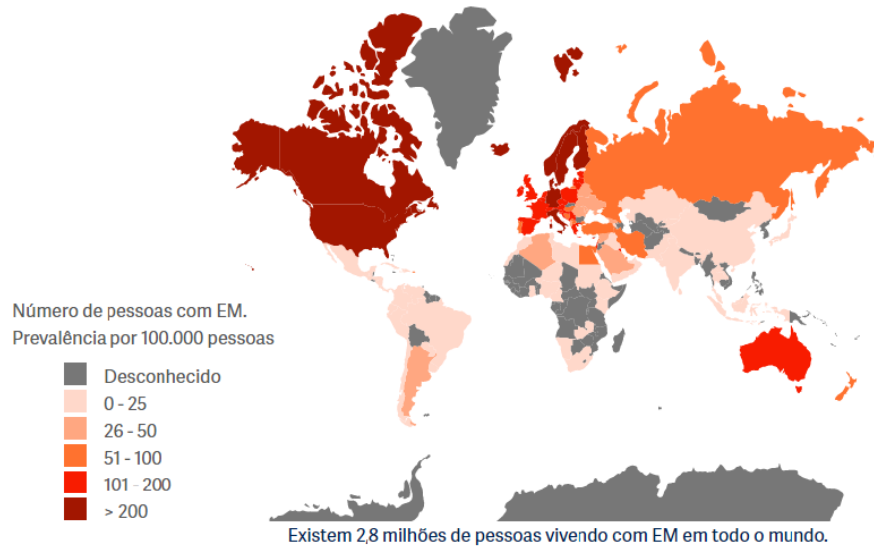
3.3.3 Esclerose múltipla

A doença autoimune esclerose múltipla (EM), é uma doença crônica do sistema nervoso central (SNC), na qual ocorre inflamação, desmielinização e perda axonal mesmo nos estágios iniciais da doença, o curso da doença pode ser extremamente variável entre os pacientes individuais e, embora avanços significativos no tratamento tenham sido feitos nos últimos anos, a EM continua sendo uma das causas mais frequentes de incapacidade neurológica em jovens-adultos (HUANG; CHEN; ZHANG, 2017).

A EM é um problema global e sua prevalência está aumentando (WALLIN et al., 2019), existem atualmente 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo que têm EM (Figura 8), isso significa que a cada 5 minutos, alguém, em algum lugar do mundo, é diagnosticado com a doença (NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY, 2020). Geralmente a EM ocorre na idade jovens-adultos, entre 20 e 40 anos de idade, as mulheres são duas a três vezes mais afetadas do que os homens, e essa diferença parece estar aumentando em algumas áreas do mundo (AMATO et al., 2018). A prevalência média global de EM é de 33 por 100.000 habitantes, com variação significativa entre os diferentes países, a América do Norte e a Europa têm as prevalências mais altas com 140 e 108 por 100.000 habitantes,

respectivamente, e os países da Ásia e da África Subsaariana têm as prevalências mais baixas de 2,2 e 2,1 por 100.000 habitantes, respectivamente (BELBASIS et al., 2015).

Figura 8 - Número de pessoas com EM no mundo



Fonte: Atlas of multiple sclerosis (2022).

Não há tratamento curativo disponível para a EM, e a estratégia terapêutica atual visa reduzir o risco de recaídas e potencial progressão da incapacidade. A era do tratamento da EM começou em 1993, quando o primeiro interferon se tornou disponível, e nos últimos anos houve uma grande expansão nas opções terapêuticas para a EM, com 11 terapias modificadoras da doença (DMTs) aprovadas pela Agência Europeia de Medicina (EMA) em formulações injetáveis e orais até o início de 2017, ainda há controvérsias sobre a eficácia relativa dos medicamentos disponíveis, quem deve receber a terapia e o momento ideal para iniciar (POLMAN et al., 2011; THOMPSON et al., 2018).

A dor neuropática central causada por uma lesão ou disfunção do SNC é um sintoma comum da EM, afetando entre 17 e 52% dos pacientes (MERSKEY; BOGDUK, 1994; DWORKIN et al., 2007). Este tipo de dor é difícil de tratar, com regimes de tratamento atuais incluindo antidepressivos tricíclicos, gabapentinoides e carbamazepina, causando efeitos colaterais que podem ser problemáticos (ZAJICEK; APOSTU, 2011).

Alguns estudos relatam que os compostos canabinóides demonstraram ter efeitos terapêuticos em modelos animais de CNP por meio de interações com receptores canabinóides específicos (CBRs) (CHENG; HITCHCOCK, 2007). Canabinóides liberados endogenamente, como anandamida e 2-araquidonoil glicerol, agem por meio desses CBRs, designados CB₁ e CB₂ (HOWLETT et al., 2002). Os receptores CB₁ são encontrados predominantemente nos terminais nervosos onde mediam a inibição da liberação de

neurotransmissores, já os receptores CB₂ são expressos principalmente por células imunes, cujas funções incluem a modulação da liberação de citocinas e da migração de células imunes dentro e fora do SNC (PERTWEE, 2007). Os receptores CB₁ e CB₂ são direcionados por agonistas produzidos em tecidos de mamíferos, e esse sistema de receptores e endocanabinóides juntos constitui o sistema endocanabinóide (BEGG et al., 2002; RYBERG et al., 2007).

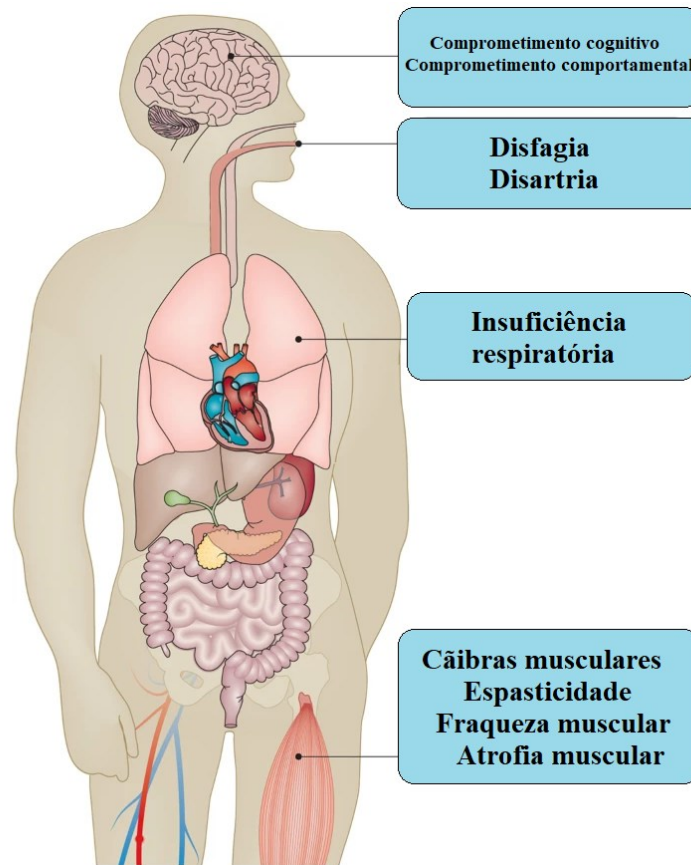
Dentre os medicamentos para tratamento da EM, temos o spray Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)/canabidiol (CBD), que é derivado de extratos da planta *Cannabis sativa*, e é um modulador do sistema endocanabinóide, ele contém THC e CBD em uma proporção aproximada de 1:1 e foi recentemente aprovado para uso em vários países europeus (ROG et al., 2005).

Durante os estudos de fase II e III, descobriu-se que o spray THC/CBD possui propriedades analgésicas eficazes no alívio da dor neuropática. Esses estudos também sugeriram que a medicação foi bem tolerada e também poderia melhorar o sono e a qualidade de vida. Um estudo de acompanhamento aberto de 2 anos mostrou eficácia contínua com spray de THC/CBD, e nenhuma evidência de tolerância foi observada nos 28 pacientes que completaram o estudo (ROG; NURMIKKO; YOUNG, 2007). Além disso, uma meta-análise de spray de THC/CBD, dronabinol (THC sintético) e CBD na dor neuropática e relacionada à EM revelou alívio da dor estatisticamente significativo nesses estudos (ISKEDJIAN et al., 2007).

3.3.3 Esclerose lateral amiotrófica

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa heterogênea que se caracteriza pela degeneração tanto dos neurônios motores superiores como os neurônios que se projetam do córtex para o tronco encefálico e medula espinhal, quanto dos neurônios motores inferiores que são os neurônios que projetam do tronco cerebral ou medula espinhal para o músculo, levando a sintomas motores e extramotors (Figura 9) (AL-CHALABI; VAN DEN BERG; VELDINK, 2017).

Figura 9 – Manifestações clínicas da ELA



Fonte: Hardiman et al. (2017)

A ELA tem início na idade adulta caracterizada por paralisia rapidamente progressiva e morte por insuficiência respiratória, tipicamente dentro de 2 a 3 anos do início dos sintomas e não há cura efetiva, como em outras doenças neurodegenerativas, cerca de 10% da ELA é classificada como familiar (FALS), enquanto os 90% restantes são considerados esporádicos (SALS), pois parecem ocorrer aleatoriamente em toda a comunidade (ROWLAND; SHNEIDER, 2001).

FALS e SALS são clinicamente muito semelhantes, a SAF é predominantemente hereditária e quase sempre autossômica dominante e a FALS é ligada ao X ou recessiva é rara, ela é causada por mutações em um conjunto heterogêneo de genes, os pacientes que não têm parentes afetados têm a forma esporádica, história familiar incompleto, não paternidade e penetrância incompleta são alguns motivos para a classificação incorreta (ANDERSEN; AL-CHALABI, 2011).

A maioria dos pacientes com ELA morre dentro de 3 a 5 anos após o início dos sintomas, mas, a variabilidade na duração clínica da doença é grande, com alguns pacientes morrendo meses após o início e outros sobrevivendo por mais de duas décadas, existem

grandes diferenças na sobrevida e na idade de início da doença mesmo entre indivíduos de uma mesma família, nos quais a ELA é causada exatamente pela mesma mutação, sugerindo a existência de outros fatores que modificam o fenótipo (RÉGAL et al., 2006).

Existem duas das principais teorias subjacentes à vulnerabilidade do neurônio motor são a suscetibilidade ao dano oxidativo e à neuroinflamação (ROBBERTCHT, 2000). Os compostos que afeta o sistema receptor canabinóide têm o potencial de reduzir tanto o dano celular oxidativo quanto a neuroinflamação (CARTE; ROSEN, 2001; STELLA, 2004). Apesar da intensa investigação desenvolvida nos últimos anos, a ELA necessita de um tratamento eficaz, sendo o Rilutek[®] o único medicamento aprovado (HABIB; MITSUMOTO, 2011). Estudos mostram que os canabinóides podem ser benéficos como agentes neuroprotetores (BILSLAND; GREENSMITH, 2008).

O canabinóide THC que atua nos receptores canabinóides CB₁ e CB₂ inibe tanto o dano excitotóxico quanto o oxidativo em culturas de medula espinhal além retardar a progressão e melhora a sobrevida no modelo de camundongo ALS (camundongos transgênicos *hSOD1^{G93A}*), mesmo quando administrado após o início dos sinais da doença (RAMAN et al., 2004). O papel dos receptores canabinóides CB₂ na modulação da neurodegeneração através da regulação de processos inflamatórios tem sido cada vez mais reconhecido (KLEIN, 2005).

3.4 BIOTECNOLOGIA E PLANTAS MEDICINAIS

A biotecnologia é definida como a aplicação do conhecimento em ciências da vida para criar produtos ou serviços que sejam benéficos para os seres humanos, sendo utilizados para melhorar a qualidade e eficiência da produção de alimentos, cosméticos, medicamentos e vacinas (SAHU, 2019).

As plantas medicinais têm sido utilizadas, desde os primórdios com fins medicinais, os remédios à base de plantas, ou seja, os fitoterápicos estão ressurgindo como auxiliares médicos cuja contribuição e significado na manutenção da boa saúde e bem-estar é amplamente aceito (HOAREAU; DASILVA, 1999). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2013), as plantas medicinais são elementos importantes dos sistemas médicos em muitas partes do mundo, cerca de 80% da população mundial depende de produtos fitoterápicos devido ao acesso limitado à medicina ocidental.

Os fitoterápicos fornecem tratamentos eficazes para insônia, problemas de pele, enjoos, depressão e neurológicos (DASILVA; BAYDOUN; BADRAN, 2002). A biotecnologia é bastante utilizada na fabricação de fitoterápicos, além de fornecer novas rotas

para produtos (XIANG; CHEN, 2000; D'ORAZIO, 2003). Atuando também, no aumento da diversidade e redução de toxicidade das drogas brutas, existem vários métodos de preparação das drogas (LI et al., 2015), além dos métodos físicos e químicos, temos a biotecnologia que usa sistemas e organismos vivos para desenvolver ou fabricar produtos, para alterar e/ou modificar a composição química de uma planta por exemplo (CASEY; MAGNUS; INGLEDEW, 1984).

As aplicações biotecnológicas são inúmeras, atualmente, quase todas as indústrias utilizam essas tecnologias, os avanços tecnológicos proporcionam uma melhor compreensão da relação entre genética e função biológica, desvendam as causas de certas doenças, explorarão a associação entre variação genômica e resposta a medicamentos, melhoram a pesquisa farmacêutica e estimulam a descoberta e o desenvolvimento de novos biofármacos (BHATIA; NAVED; SARDAN, 2018).

Dentre as tecnologias temos a cultura de tecidos vegetais que é uma importante área de pesquisa em biotecnologia vegetal usada para produção de compostos fitoativos, esses compostos têm muitas vantagens sobre as outras fontes de produção, como as fontes sintéticas, os compostos fitoativos podem ser obtidos a partir de uma ampla variedade de fontes vegetais, como algas, briófitas, pteridófitas, gimnospermas e angiospermas, entretanto, as plantas medicinais desempenham um papel fundamental nos sistemas mundiais de saúde (BAJAJ; WILLIAMS, 1995).

Devido às muitas vantagens econômicas e ecológicas da cultura de tecidos vegetais, a mesma é considerada uma estratégia importante para a produção *in vitro* de fitoterápicos (SRIVASTAVA; SRIVASTAVA, 2007). As técnicas de cultura de tecidos têm potencial na produção industrial de metabólitos bioativos de plantas (SAUERWEIN; WINK; SHIMOMURA, 1992).

A cultura de tecidos vegetal é uma técnica de propagação *in vitro* de partes de plantas excisadas, por meio da qual uma massa de células é produzida a partir de um tecido, as células obtidas são utilizadas para regenerar plântulas ou extrair ou manipular metabólitos primários e secundários (SINGH, 2004). Com a importância comercial dada aos metabólitos secundários, a produção eficiente de compostos bioativos pela tecnologia de cultura de tecidos ganhou popularidade (VANISERCE et al. 2004).

Além disso, a exploração contínua e não organizada resultou em muitas plantas se tornarem raras e até extintas, mas para superar essa limitação, os biotecnólogos recomendaram o uso da tecnologia de cultura de células e tecidos em vez de usar a planta inteira para a extração de certos metabólitos secundários (RAJENDRA; D'SOUZA, 2000).

3.5 PREDIÇÃO *in silico* ADME

A descoberta e otimização de agentes terapêuticos com propriedades farmacodinâmicas e toxicológicas farmacocinéticas desejáveis é o foco principal dos esforços de desenvolvimento de medicamentos (DREWS, 2000). Ferramentas preditivas para avaliar com precisão as propriedades farmacocinéticas e toxicológicas, bem como as propriedades farmacodinâmicas nos estágios iniciais de desenvolvimento, são muito úteis para aumentar a produtividade nos processos de descoberta de medicamentos (WHITE, 2000).

Como parte dos esforços para o desenvolvimento dessas ferramentas, métodos computacionais foram desenvolvidos e aprimorados para a previsão das propriedades de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de compostos (ADME) de compostos farmacêuticos (SELICK; BERESFORD; TARBIT, 2002). A razão para isso é que o reconhecimento de que as propriedades indesejáveis do ADME de uma nova entidade medicamentosa descoberta na fase clínica do desenvolvimento de medicamentos representam uma proporção significativa de falhas no desenvolvimento de medicamentos e com grande impacto financeiro no custo de P&D na indústria farmacêutica (DIMASI, 2001).

A capacidade de modelar as propriedades ADME das moléculas facilita o processo de descoberta de medicamentos de várias maneiras. Os compostos para triagem de alto rendimento são, atualmente, escolhidos principalmente com base na potência, a capacidade de filtrar simultaneamente as moléculas *in silico* para propriedades ADME adequadas resulta em leads de maior qualidade (LIPINSKI et al., 1997).

4 METODOLOGIA

As revisões sistemáticas são revisões de pesquisa que combinam as evidências de vários estudos sobre um problema específico, é um método de escolha para iniciativas de prática baseada em evidências, as revisões sistemáticas requerem uma questão bem especificada, métodos explícitos e uma busca abrangente de estudos relevantes (COUNSELL, 1997; GREENHALGH, 1997).

O estágio inicial de qualquer método de revisão é a identificação do problema que a revisão está abordando e o propósito da revisão, posteriormente, são determinadas as variáveis de interesse (conceitos, população-alvo, problema de saúde) e a base de amostragem adequada (tipo de estudos empíricos, inclusão de literatura teórica), é necessário que o objetivo de revisão seja bem especificado e as variáveis de interesse, para facilitar todas as outras etapas da revisão, particularmente a capacidade de diferenciar entre informações pertinentes e irrelevantes na etapa de extração de dados (SOEKEN; SRIPUSANAPAN, 2003).

A extração de dados dos artigos da pesquisa pode ser extremamente complexa porque uma ampla gama de variáveis foi estudada em vários artigos, qualquer revisão pode abranger um número infinito de variáveis, questões ou populações, portanto, a clareza do objetivo da revisão é importante, um objetivo de pesquisa bem especificado em uma revisão facilitará a capacidade de operacionalizar com precisão as variáveis e, assim, extrair dados apropriados das fontes (CONN et al., 2003).

4.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

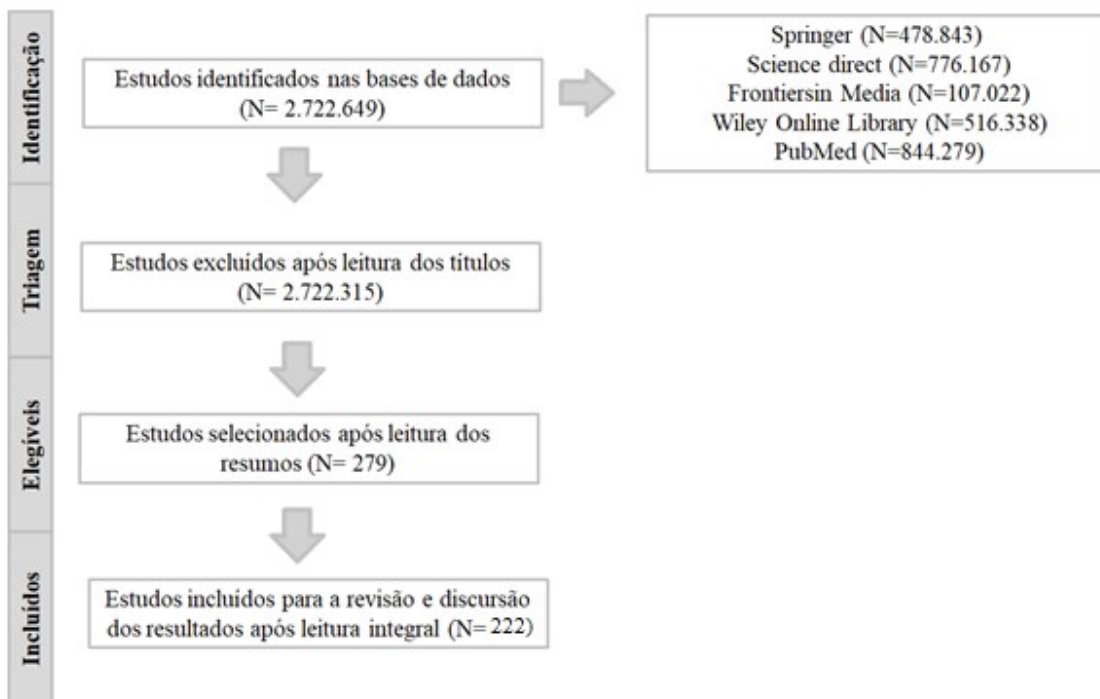
O presente estudo consiste no levantamento da produção científica disponível, explorando utilização da *Cannabis sativa*, planta popularmente conhecida como maconha, tratamento de doenças neurodegenerativas. As metodologias seguiram as seguintes etapas: seleção das bases de busca da produção científica; definição das palavras-chave de busca; seleção dos parâmetros de busca utilizados em cada base; seleção das produções científicas identificadas nas bases de busca e identificação das publicações. O estudo é uma revisão sistemática e busca de artigos foi realizada entre os meses de março até junho de 2022.

Os artigos utilizados foram publicados até o ano de 2022, as bases de dados utilizados para pesquisa do tema foram: *Springer*; *Science direct*; *Frontiersin Media*; *Wiley Online Library* e *PubMed*. A busca dos artigos foram realizadas nos idiomas inglês e português. Para a identificação dos artigos, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “ADME”,

“*Cannabis sativa*”, “*Cannabis* neurodegenerative diseases”, “medicinal cannabis”, “biotechnology and medicinal plants”, “neurodegenerative diseases”, “alzheimer's disease”, “parkinson's disease”, “multiple sclerosis” e “amyotrophic lateral sclerosis”.

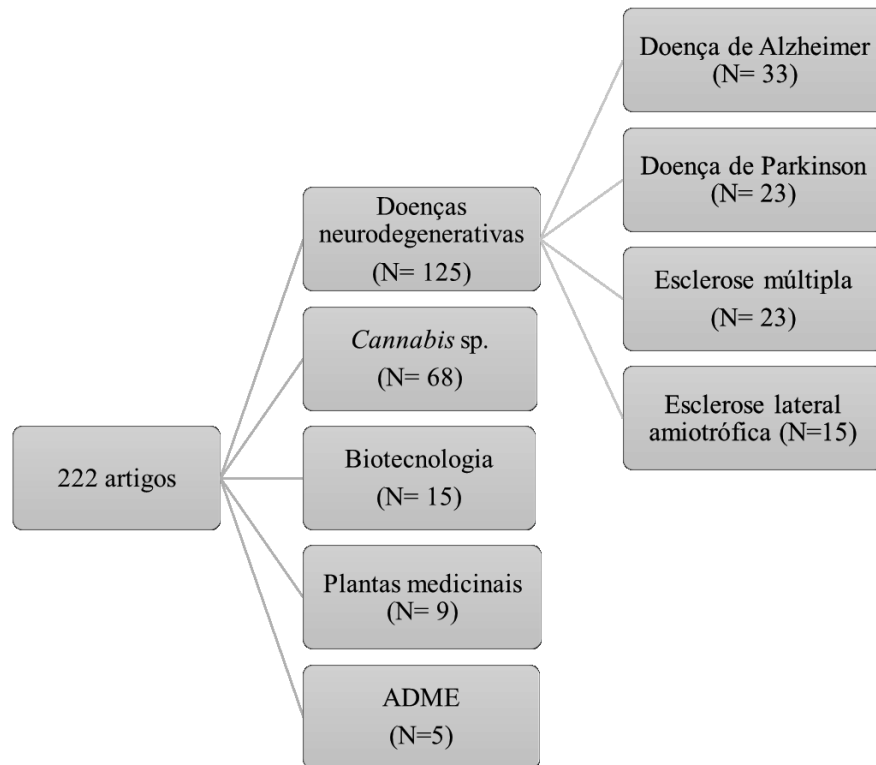
Inicialmente, foram encontrados 2.722.649 artigos (Figura 10), ao aplicar os critérios de inclusão restaram apenas 222 (Figura 11) artigos para leitura integral, sendo 199 para revisão de literatura e 18 para discussão dos resultados. Os artigos que foram removidos, não continham informações suficientes para atingir o objetivo proposto por essa revisão, restando apenas os 198 estudos para compor a base de dados.

Figura 10 - Diagrama de fluxo do estudo



Para exclusão dos artigos, foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados na busca, àqueles que atenderam aos critérios de inclusão foram lidos e analisados, sendo novamente excluídos os que não contemplavam os critérios de inclusão, após a leitura de todo artigo.

Figura 11 – Fluxograma dos artigos conforme as palavras-chave



4.2 ANÁLISE *in silico*

4.2.1 SwissADME

Sabendo que os estudos *in silico* são grande importância para o desenvolvimento de novos fármacos, foram previstas as propriedades físico-químicas bem como o perfil ADMET de canabidiol (CBD) e Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). A biodisponibilidade foi avaliada por meio do SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>).

O servidor SwissADME permite a apresentação de dados na forma do gráfico de Bioavailability Radar (responsável por apresentar um conjunto de propriedades favoráveis para uma excelente biodisponibilidade, bem como o perfil de *drug-likeness*) (DAINA; MICHIELIN; ZOETE 2017).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os 222 artigos selecionados para este trabalho apenas 18 foram usados para discussão dos resultados, os trabalhos foram retirados do Science direct (N= 11) e PubMed (N= 7). A Tabela 1 mostra os artigos usados para esta revisão sistemática conforme as palavras-chave.

O presente estudo teve o objetivo de investigar o potencial terapêutico da *Cannabis sativa* e seus constituintes no tratamento de doenças neurodegenerativas, com foco na doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica. Para isso, foram realizadas pesquisas nos bancos de dados *PubMed* e *Science direct*.

Tabela 1 - Artigos utilizados para discussão dos resultados

Título do artigo	Nome da revista	Fator de impacto
Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from <i>Cannabis sativa</i> , on β -amyloid-induced toxicity in PC12 cells.	Journal of neurochemistry	5.372
A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology.	Molecular pharmaceutics	4.939
Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease.	International journal of geriatric psychiatry	3.485
Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia.	Psychopharmacology	3.97
The effect of cannabichromene on adult neural stem/progenitor cells.	Neurochemistry international	3.994
Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease.	Journal of Psychopharmacology	4.153
Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) exerts a direct neuroprotective effect in a human cell culture model of Parkinson's disease.	Neuropathology and applied neurobiology	5.40
Clinical experience with THC: CBD oromucosal spray in patients with multiple sclerosis-related spasticity.	International Journal of Neuroscience	1.84
Clinical experiences with cannabinoids in spasticity management in multiple sclerosis.	Neurología (English Edition)	3.109
Uwe K. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice-results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity.	European neurology	1.356
Lead and drug-like	Drug discovery today:	5.643

compounds: the rule-of-five revolution	Technologies	
Predicting natural product value, an exploration of anti-TB drug space	Natural Product Reports	13.423
Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates	Journal of medicinal chemistry	6.514
Advances in microphysiological blood-brain barrier (BBB) models towards drug delivery	Current opinion in biotechnology	9.740
Why is the global CNS pharmaceutical market so under-penetrated?	Drug discovery today	7.851
Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatment of spasticity using tetrahydrocannabinol: cannabidiol (THC: CBD)	BMC neurology	2.293
Cannabinol delays symptom onset in SOD1 (G93A) transgenic mice without affecting survival	Amyotrophic Lateral Sclerosis	2.990
Cannabidiol modulates genes linked with amyotrophic lateral sclerosis	Journal of cellular biochemistry	4.429

Fonte: dados da pesquisa

Dentre os 18 estudos utilizados para discussão dos resultados sobre eficácia da *Cannabis*, foi (N = 5) biodisponibilidade do CBD e THC, (N = 4) doença de Alzheimer, (N = 3) Parkinson, (N = 3) esclerose múltipla e (N = 3) Esclerose lateral amiotrófica.

5.1 *Cannabis* NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Dentro dos 4 artigos de estudo para doença de Alzheimer, 2 foram ensaios pré-clínicos (IUVONE *et al.*, 2004; EUBANKS *et al.*, 2006) e 2 ensaios clínicos (VOLICER *et al.*, 1997; WALTHER *et al.*, 2006).

Em relação aos ensaios pré-clínicos, um estudo feito por Iuvone e colaboradores (2004), eles avaliaram o efeito do canabidiol (CBD), na toxicidade induzida pelo peptídeo β -amilóide em células PC12 de feocromocitoma de rato. Após a exposição das células ao peptídeo β -amilóide (1 μ g/mL), observou-se uma redução acentuada na sobrevivência celular. Este efeito foi associado ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e

peroxidação lipídica, bem como ao aparecimento de caspase 3 (uma enzima chave na cascata de sinalização celular da apoptose), fragmentação do DNA e aumento do cálcio intracelular. Tratamento das células com canabidiol (10^{-7} – 10^{-4} M) antes da exposição ao peptídeo β -amilóide elevou significativamente a sobrevivência celular, enquanto diminuiu a produção de espécies reativas de oxigênio, peroxidação lipídica, níveis de caspase 3, fragmentação de DNA e cálcio intracelular. Nossos resultados indicam que o canabidiol exerce uma combinação de efeitos neuroprotetores, antioxidantes e antiapoptóticos contra a toxicidade do peptídeo β -amilóide, e que a inibição do aparecimento da caspase 3 de seu precursor inativo, pró-caspase 3, pelo canabidiol está envolvida na sinalização caminho para essa neuroproteção.

Em outro estudo, Eubanks e colaboradores (2006) demonstram, que o componente ativo da Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), inibe competitivamente a enzima acetilcolinesterase (AChE), bem como previne a agregação de β -peptídeo amilóide ($A\beta$) induzida por AChE, o principal marcador patológico da doença de Alzheimer. A modelagem computacional da interação THC-AChE revelou que o THC se liga no sítio aniônico periférico da AChE, a região crítica envolvida na amiloide. Comparado aos medicamentos atualmente aprovados prescritos para o tratamento da doença de Alzheimer, o THC é um inibidor consideravelmente superior da agregação $A\beta$, e este estudo fornece um mecanismo molecular anteriormente através do qual as moléculas canabinóides podem impactar diretamente a progressão desta doença debilitante.

Já em estudos de ensaios clínicos, Volicer e colaboradores (1997), fizeram um desenho cruzado controlado por placebo, com cada período de tratamento com duração de 6 semanas, foi usado para investigar os efeitos do dronabinol em 15 pacientes com diagnóstico de provável doença de Alzheimer que recusavam alimentos. Onze pacientes completaram ambos os períodos do estudo; um paciente que morreu de ataque cardíaco 2 semanas antes do final do estudo também foi incluído na análise. O estudo foi encerrado em 3 pacientes: um desenvolveu uma convulsão de grande mal e 2 desenvolveram infecções intercorrentes graves. O tratamento com dronabinol diminuiu a gravidade do comportamento perturbado e esse efeito persistiu durante o período de placebo em pacientes que receberam dronabinol primeiro. As reações adversas observadas mais comumente durante o tratamento com dronabinol do que durante os períodos de placebo incluíram euforia, sonolência e cansaço, mas não exigiram a descontinuação da terapia. Estes resultados indicam que o dronabinol é um novo agente terapêutico promissor que pode ser útil não apenas para o tratamento da

anorexia, mas também para melhorar o comportamento perturbado em pacientes com doença de Alzheimer.

Walther et al. (2006), mediram o efeito do canabinóide dronabinol na atividade motora noturna. Em um estudo piloto aberto, seis pacientes consecutivos nos estágios finais da demência e sofrendo de distúrbios circadianos e comportamentais - cinco pacientes com doença de Alzheimer e um paciente com demência vascular - foram tratados com 2,5 mg de dronabinol diariamente por 2 semanas. A atividade motora foi medida objetivamente usando actigrafia. Comparado à linha de base, o dronabinol levou a uma redução na atividade motora noturna ($P = 0,028$). Esses achados foram corroborados por melhorias no escore total do Inventário Neuropsiquiátrico ($P = 0,027$), bem como nos subescores de agitação, motor aberrante e comportamentos noturnos ($P < 0,05$). O dronabinol foi capaz de reduzir a atividade motora noturna e a agitação em pacientes com demência grave, sendo assim, o dronabinol pode ser uma nova opção de tratamento segura para distúrbios comportamentais e circadianos na demência.

5.2 *Cannabis* NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

Dentro dos 3 artigos de estudo para doença de Parkinson, sendo que 2 foram ensaios pré-clínicos (NORIKO SHINJYO; VINCENZO DI MARZO, 2013; CARROLL et al., (2012) e 1 ensaio clínicos (ZUARDI et al., 2008).

Noriko Shinjyo e Vincenzo Di Marzo (2013), avaliaram o efeito dos principais fitocanabinóides, nas células progenitoras-tronco neurais adultas (NSPCs), foram testados três compostos: canabidiol (CBD), cannabigerol (CBG) e cannabichromene (CBC), e descobriram que o CBC tem um efeito positivo na viabilidade de NSPCs de camundongo durante a diferenciação *in vitro*. A expressão de NSPC e marcadores de astrócitos nestina e proteína ácida fibrilar glial (GFAP), respectivamente, foi regulada para cima e para baixo, respectivamente, a fosforilação de ERK1/2 foi estimulada por CBC, no entanto, este efeito teve um início mais lento em comparação com a estimulação típica de MAPK. Em seguida, foi estudado o potencial de envolvimento do receptor de adenosina A1 no efeito do hemograma sobre essas células e descobriram que o antagonista seletivo do receptor de adenosina A1, DPCPX, contrariava tanto a fosforilação de ERK1/2 quanto à regulação positiva de nestina pelo hemograma, indicando que a adenosina está envolvida nos efeitos do CBC, mas possivelmente não no efeito inibitório do CBC na expressão de GFAP. Depois foram medidos os níveis de ATP como um marcador de equilíbrio de adenosina e encontram níveis mais elevados de ATP durante a diferenciação de NSPCs na presença de CBC. Sendo

assim, os resultados afirmam que o CBC aumenta a viabilidade de NSPCs enquanto inibe sua diferenciação em astroglia, possivelmente através da regulação positiva da sinalização de ATP e adenosina.

Em outro estudo feito por Carroll e colaboradores (2012), eles utilizaram um modelo de DP de cultura de células neuronais humanas para investigar as propriedades protetoras de Δ^9 -THC. As células de neuroblastoma SH-SY5Y diferenciadas foram expostas a toxinas relevantes para PD: 1-metil-4-fenilpiridínio (MPP^+), lactacistina e paraquat. As alterações no nível do receptor CB1 foram determinadas por reação em cadeia da polimerase quantitativa e Western blotting. Canabinóides e compostos moduladores foram coadministrados com toxinas por 48 h e os efeitos na morte celular, viabilidade, apoptose e estresse oxidativo foram avaliados. Foram encontrados regulação positiva do receptor CB1 em resposta a MPP^+ , lactacistina e paraquat e um efeito protetor do Δ^9 -THC contra as três toxinas. Este efeito neuroprotetor não foi reproduzido pelo agonista do receptor CB1 WIN55,212-2 ou bloqueado pelo antagonista CB1 AM251. Além disso, os antioxidantes α -tocoferol e butilhidroxitolueno, bem como os antioxidantes canabinóides, nabilona e canabidiol, foram incapazes de provocar a mesma neuroproteção que Δ^9 -THC. No entanto, o antagonista do receptor-gama ativado pelo proliferador de peroxissomo ($PPAR\gamma$) T0070907 bloqueou de forma dose-dependente os efeitos neuroprotetores, antioxidantes e antiapoptóticos do Δ^9 -THC, enquanto o agonista do $PPAR\gamma$ pioglitazona resultou em proteção contra a neurotoxicidade induzida por MPP^+ . Além disso, Δ^9 -THC aumentou a expressão de $PPAR\gamma$ em células SH-SY5Y tratadas com MPP^+ , outro indicador de ativação de $PPAR\gamma$. Sendo assim, a regulação foi positiva do receptor CB1 em resposta direta à lesão neuronal em um modelo de cultura de células de DP humano e um efeito protetor neuronal direto do Δ^9 -THC que pode ser mediado pela ativação do $PPAR\gamma$.

Em relação ao ensaio clínicos, Zuardi et al. (2008), avaliaram a eficácia, tolerabilidade e segurança do CBD em pacientes com DP e sintomas psicóticos. Seis pacientes ambulatoriais consecutivos (quatro homens e duas mulheres) com diagnóstico de DP e que apresentavam psicose há pelo menos 3 meses foram selecionados para o estudo. Todos os pacientes receberam CBD em dose flexível (iniciado com dose oral de 150 mg/dia) por 4 semanas, além da terapia usual. Os sintomas psicóticos avaliados pela Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve e o Questionário de Psicose de Parkinson mostraram uma diminuição significativa no tratamento com CBD. O CBD não piorou a função motora e diminuiu os escores totais da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson. Nenhum efeito adverso foi observado durante o tratamento. Esses dados preliminares sugerem que o CBD pode ser eficaz, seguro e bem tolerado para o tratamento da psicose na DP.

5.3 *Cannabis* NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Todos os 3 artigos de estudo para esclerose múltipla, foram ensaios clínicos (FERNÁNDEZ et al., 2014; KOEHLER et al., 2014; FLACHENECKER; HENZE; ZETTL, 2014).

Em estudo clínico feito por Fernández et al. (2014), eles avaliaram a eficácia e segurança da combinação de THC e CBD na prática clínica para o tratamento da espasticidade na EM. Inicialmente foi feito um estudo observacional retrospectivo com pacientes tratados com THC/CBD inalatório entre abril de 2008 e março de 2012, foram coletadas variáveis descritivas do paciente e do tratamento. A resposta terapêutica foi avaliada com base na análise do médico e na impressão geral. Dos 56 pacientes que iniciaram o tratamento com THC/CBD, 6 foram excluídos por falta de dados. Avaliamos 50 pacientes (42% do sexo masculino) com idade mediana de 47,8 anos (25,6–76,8); 38% foram diagnosticados com EM progressiva primária, 44% com EM progressiva secundária e 18% com EM recorrente-remitente. O motivo da prescrição do medicamento foi espasticidade (44%), dor (10%) ou ambos (46%). O tratamento foi descontinuado em 16 pacientes devido à ineficácia (7 pacientes), retirada (4) e efeitos adversos (5). O tempo médio de exposição em pacientes cujo tratamento foi descontinuado foi de 30 dias versus 174 dias naqueles cujo tratamento continuou no final do estudo. THC/CBD foi eficaz em 80% dos pacientes em uma dose mediana de 5 (2-10) inalações/dia. O perfil de eventos adversos consistiu em tontura (11 pacientes), sonolência (6), fraqueza muscular (7). Contudo o THC/CBD é boa alternativa ao tratamento padrão, pois melhora a espasticidade refratária na EM e tem um perfil de toxicidade aceitável.

Koehler et al., (2014), analisaram os dados de prontuários médicos realizado em uma clínica de esclerose múltipla (EM) na Alemanha, avaliando a eficácia do spray oral de THC)/CBD em pacientes com espasticidade de EM resistente. Ao longo de um período de 15 meses, o spray THC:CBD foi iniciado em 166 pacientes. O seguimento médio foi de 9 meses. Ao todo, 120 pacientes permaneceram em tratamento para uma taxa de resposta de 72%. O spray THC: CBD foi usado como terapia complementar em 95 pacientes e como monoterapia em 25 pacientes para alcançar os melhores resultados terapêuticos possíveis. Entre os respondedores, a pontuação média da escala numérica de espasticidade de 0 a 10 (NRS) diminuiu 57%, de 7,0 antes do tratamento para 3,0 dentro de 10 dias após o início do spray de THC:CBD. A dosagem média foi de 4 pulverizações/dia. A maioria dos pacientes que abandonou o tratamento (40/46) estava recebendo THC: Spray de CBD por

menos de 60 dias. Os principais motivos de descontinuação do tratamento foram: reações adversas a medicamentos, principalmente tontura, fadiga e desconforto oral (23 pacientes; 13,9%); falta de eficácia (14 pacientes; 8,4%); ou necessidade de bomba de baclofeno (9 pacientes; 5,4%). Nesta prática de rotina em uma clínica de EM na Alemanha, o spray THC:CBD foi eficaz e bem tolerado como terapia complementar ou como monoterapia em uma proporção relevante de pacientes com espasticidade de EM resistente. Spray de CBD durante o período de avaliação. Nesta prática clínica de rotina em uma clínica de EM na Alemanha, o spray THC:CBD foi eficaz e bem tolerado como terapia complementar ou como monoterapia em uma proporção relevante de pacientes com espasticidade de EM resistente.

Flachenecker, Henze e Zettl (2014), estudaram o efeito do spray bucal nabiximols, que é à base de canabinóides, em pacientes com espasticidade de esclerose múltipla (EMM) moderada a grave resistente a outros medicamentos entre 3 a 4 meses. Os pacientes com EMM moderados a grave foram incluídos no início dos nabiximols. Formulários de documentação estruturados, questionários e instrumentos validados foram utilizados para coleta de dados na inclusão, 1 e 3 meses após a inclusão. Os 335 pacientes foram avaliados, dos quais 276 preencheram os critérios e foram incluídos na análise de eficácia. Após 1 mês, os nabiximols proporcionaram alívio de MSS resistentes em 74,6% dos pacientes de acordo com a avaliação do especialista; a pontuação média da escala numérica de espasticidade 0-10 (NRS) diminuiu de $6,1 \pm 1,8$ para $5,2 \pm 2,0$ pontos; em pacientes com melhora do NRS $\geq 20\%$, o escore médio do NRS diminuiu 40%. Após 3 meses, 55,3% dos pacientes continuaram a usar nabiximols e a pontuação média do NRS diminuiu 25% em relação à linha de base. 17% dos pacientes relataram eventos adversos. Diante deste estudo, foi possível afirmar que o nabiximols é uma opção de tratamento eficaz e bem tolerada para MSS na prática clínica.

5.4 *Cannabis* NO TRATAMENTO DE ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

Dentro dos 3 artigos de estudo para doença de Alzheimer, 2 foram ensaios clínicos (MEYER et al., 2019; WEYDT et al., 2005) e 1 ensaio pré-clínico (RAJAN et al., 2017).

Meyer e colaboradores (2019) estudaram 32 pacientes que possuíam os seguintes critérios: 1) diagnóstico de ELA, 2) espasticidade relacionada à ELA; 3) tratamento com THC:CBD. A espasticidade foi avaliada usando a Numeric Rating Scale (NRS). A experiência do paciente com THC:CBD foi avaliada usando o Net Promoter Score (NPS) e o questionário de satisfação do tratamento para medicamentos (TSMQ-9), conforme capturado por meio de pesquisa telefônica ou avaliação online. A dose média de THC:CBD foi de 5,5 atuações diárias (intervalo < 1 a 20). Três subgrupos de pacientes foram identificados: 1) uso

diário de alta dose (≥ 7 atuações diárias, 34%, $n = 11$), 2) uso diário de baixa dose (< 7 atuações diárias, 50%, $n = 16$), 3) uso pouco frequente (< 1 acionamento diário, 16%, $n = 5$). O NPS geral foi de + 4,9 (valores acima de 0 expressam uma recomendação positiva para outros pacientes). Notavelmente, pacientes com espasticidade moderada a grave ($NRS \geq 4$) relataram uma alta taxa de recomendação (NPS: + 29) em contraste com pacientes com espasticidade leve ($NRS < 4$; NPS: - 44). Para os três domínios principais do TSQM-9 foram encontrados altos níveis médios de satisfação (valor máximo 100): eficácia 70,5 ($\pm 22,3$), conveniência 76,6 ($\pm 23,3$) e satisfação global 75,0 ($\pm 24,7$). O THC:CBD foi usado em uma ampla faixa de dosagem, sugerindo que o medicamento foi aplicado com base nas necessidades e preferências individuais dos pacientes, a espasticidade moderada a grave foi associada a um número elevado de atuações diárias de THC:CBD e taxa de recomendação (NPS) mais forte em comparação com pacientes com espasticidade leve, contudo a satisfação com o tratamento (TSQM-9) foi alta.

Já em outro estudo Weydt et al. (2005), avaliaram se canabinol (CBN), um canabinóide não psicotrópico, influencia a progressão da doença em um modelo de camundongo SOD1 (G93A) de ELA. O CBN foi administrado por meio de mini-bombas osmóticas implantadas subcutaneamente (5 mg/kg/dia) durante um período de até 12 semanas. Descobrimos que esse tratamento atrasa significativamente o início da ELA em mais de duas semanas.

Em um estudo feito por Rajan et al. (2017), eles investigaram o papel modulador do canabidiol em genes associados à ELA usando células estromais mesenquimais derivadas de gengiva humana (hGMSCs) como um sistema modelo *in vitro*. A análise de sequenciamento transcriptômico de última geração demonstrou modificações consideráveis na expressão de genes relacionados à patologia da ELA, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e excitotoxicidade em hGMSCs tratados com canabidiol. Os resultados sugerem a eficácia do canabidiol para delinear as vias moleculares desconhecidas, que podem estar subjacentes à patologia da ELA em um estágio inicial usando hGMSCs como um sistema *in vitro* atraente.

5.5 PREDIÇÃO ADME *in silico*

No intuito de avaliar as propriedades do CBD e THC o estudo *in silico* utilizando o servidor SwissADME foi empregado, a fim de identificar características que fomentem o desenvolvimento de estudos mais avançados que visem a obtenção de fármacos a partir destes compostos. As moléculas do CBD e THC foram obtidas em arquivo formato SMILE no

banco de DrugBank (<https://go.drugbank.com/>) sob os códigos de acesso DB09061 e DB00470 respectivamente.

Tabela 2 - Biodisponibilidade *in silico* do CBD e THC

Propriedades	CBD	THC
MM	314,46	314,46
nDLH	1	2
nALH	2	2
cLogP	5,33	5,20
nRot	4	6
TPSA	29,46	40,46
Absorção GI	Alta	Alta
BHE	Sim	Sim

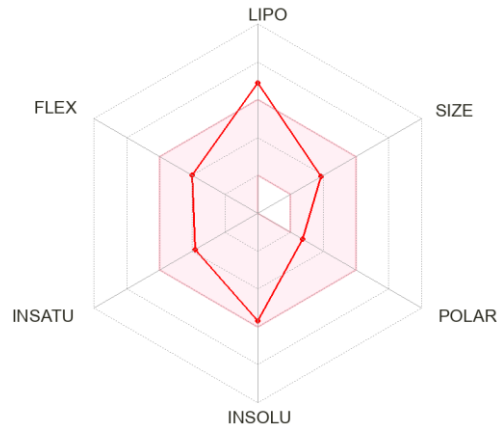
MM: Massa molecular; nDLH: N° de doadores de ligação de hidrogênio; nALH: N° de aceptores de ligação de hidrogênio; cLogP: Log $P_{o/w}$ consensual; nRot: Número ligações rotativas; TPSA: área da superfície polar topológica em Å²; Absorção GI: Absorção gastrointestinal; BHE: Permeante da barreira hematoencefálica.

Fonte: dados da pesquisa

A previsão *in silico* da biodisponibilidade oral foi iniciada pela 'Regra dos Cinco' de Lipinski (2004): se dois dos cinco parâmetros a seguir estiverem fora da faixa, então é possível uma baixa absorção ou permeabilidade: peso molecular ≤ 500 Daltons, nDLH ≤ 5 , nALH ≤ 10 , e um coeficiente de partição, $\log P \leq 5$. Para as moléculas avaliadas, houve apenas uma violação à regra dos cinco de Lipinski, violação esta que ocorreu com o coeficiente de partição octanol-água (milog P), que foi maior do que 5. Embora os compostos tenham violado uma das cinco regras, isso não configura que os mesmos terão problemas relacionados a disponibilidade biológica oral, uma vez que seria necessária mais uma violação para tal. (DASHTI, 2014)

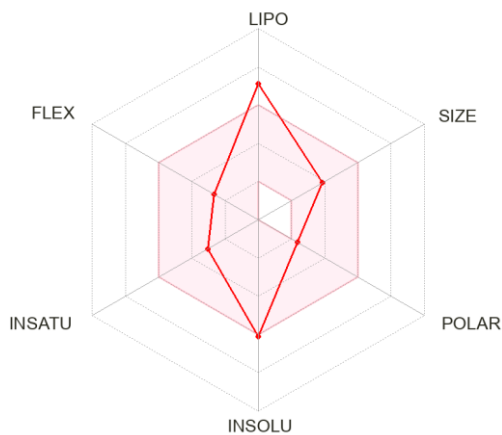
Outras propriedades relacionadas a biodisponibilidade oral são propostas por Veber et al (2002) apresenta dois parâmetros essenciais para as moléculas serem administradas por via oral, que são a área de superfície polar topológica (TPSA) ≤ 140 Å² e o número de conexões rotativas. As moléculas em estudo apresentaram um TPSA de 29,46 Å² (CBD) e 40,46 Å² (THC) e o número de conexões rotativas é 4 (CBD) e 6 (THC); portanto, as estruturas poderiam ser apropriadas para serem utilizadas por via oral. O radar de biodisponibilidade das moléculas analisadas pode ser visualizado nas figuras 12 e 13.

Figura 12 - Radar de biodisponibilidade do CBD. A área rosa representa a faixa ideal para cada propriedade analisada



Fonte: Dados da pesquisa

Figura 13 - Radar de biodisponibilidade do THC. A área rosa representa a faixa ideal para cada propriedade analisada

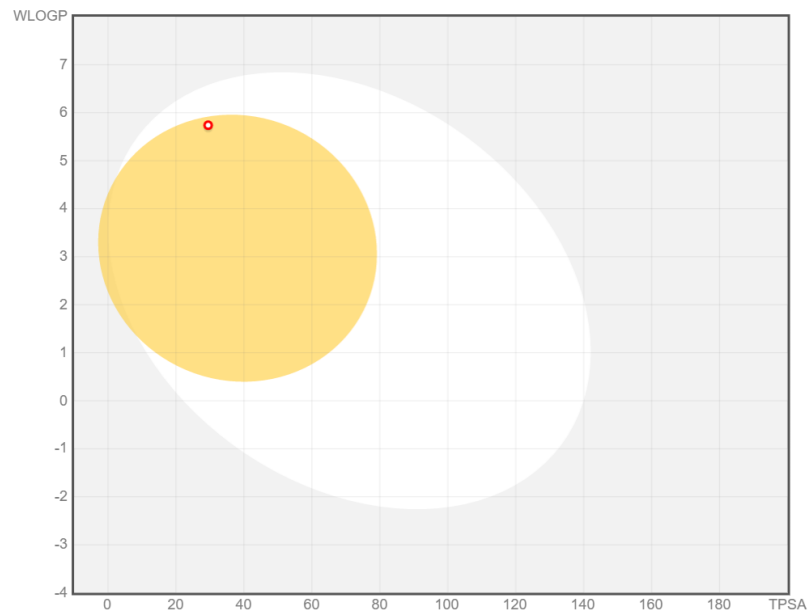


Fonte: Dados da pesquisa

Os canabinóides CBD e THC demonstraram ser altamente absorvidos pelo trato gastrointestinal e atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) (Figuras 14 e 15), a permeação do medicamento por meio da BHE é uma tarefa fundamental para os neurofármacos atingirem seu local de ação no sistema nervoso central (SNC) (LEE; LEONG, 2020). Em geral, >98% de todos os medicamentos potenciais para o cérebro não cruzam a BHE e não entram no desenvolvimento de medicamentos para o SNC, sendo assim, a alta permeação da BHE ajuda no desenvolvimento de medicamentos para o SNC aumentando em

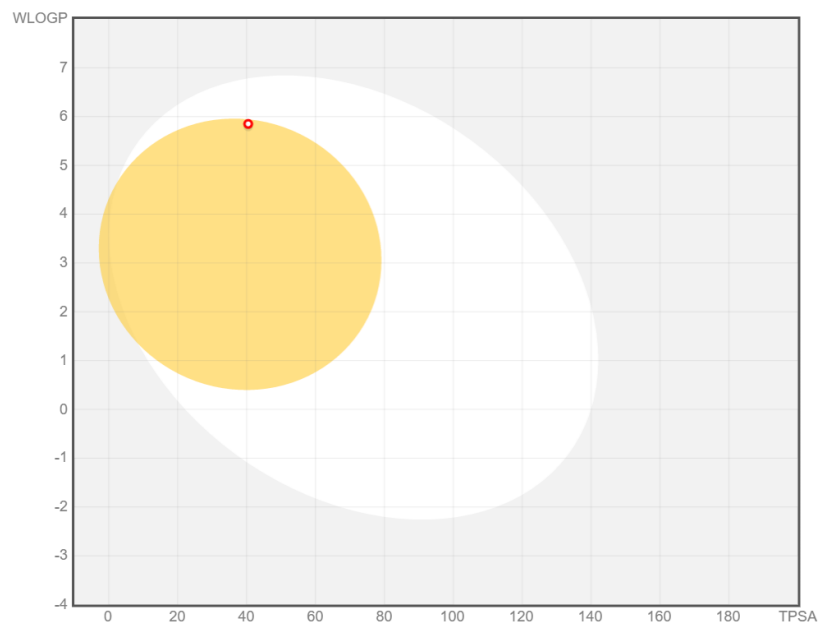
1-2 ordens de magnitude logarítmica, assim, aumentando a chance de encontrar novas terapias que tratem os distúrbios intratáveis do SNC (PARDRIDGE, 2002).

Figura 14 - Diagrama “*BOILED-Egg*” (*Brain Or IntestinaL EstimateD permeation method*) da molécula THC. A molécula quando situada na região amarela é indicativo de que o fármaco atravessa a barreira hematoencefálica



Fonte: Dados da pesquisa

Figura 15 - Diagrama “*BOILED-Egg*” (*Brain Or IntestinaL EstimateD permeation method*) da molécula THC. A molécula quando situada na região amarela é indicativo de que o fármaco atravessa a barreira hematoencefálica



Fonte: Dados da pesquisa

5.6 PERSPECTIVAS E TENDÊNCIAS FUTURAS DA MEDICINA CANÁBICA

Este trabalho mostra que apesar dos vários estudos e estudos mostrando os efeitos terapêuticos da *Cannabis sp.*, os efeitos do senso comum sobre a droga dificultam muito o seu progresso, e também a descriminalização em alguns países, principalmente o Brasil, pois alguns países já a legalizaram a *Cannabis sp.*, e seus derivados são usados e até cultivados. Embora a história humana esteja relacionada às drogas, o consumo continua sendo um tema bastante controverso, pois envolve valores sociais, morais e econômicos. Dessa forma, é de grande importância um processo de construção social, para ressignificar a imagem na qual associam a *Cannabis sp.* à dependência química, e assim, quebrar as barreiras legais que representam o sofrimento de quem necessita da droga segundo seu princípio de atuação, fora o alto custo que ainda é elevado.

Esses são alguns dos desafios que a sociedade precisa superar para garantir a liberação e disseminação da *Cannabis sp.* para uso medicinal, garantindo uma melhor qualidade de vida. Estudos têm demonstrado seu impacto positivo em diversas doenças neurodegenerativas, mas o uso medicinal da *Cannabis sp.* ainda carrega o estigma de um assunto que não pode ser amplamente abordado.

Nesse sentido, estratégias que visem abordar o tema de forma ampla, em todos os segmentos da sociedade, por meio de fóruns de discussão e mobilização de profissionais de saúde, devem ser desenvolvidas para demonstrar os inúmeros benefícios do uso medicinal da *cannabis sp.*, dessa forma, será possível remover todas as contraindicações que se mostraram ineficazes no avanço do conhecimento sobre os usos médicos da droga e desenvolver soluções verdadeiramente inovadoras com maior sucesso e acesso à *Cannabis sp.* medicinal.

6 CONCLUSÕES

A presente revisão mostrou que a planta *Cannabis sativa* apresenta diversos compostos com atividade terapêutica para várias doenças, dentre os compostos estão o THC e CBD, que possui potencial ferramenta farmacológica para o tratamento de distúrbios neurodegenerativos, e por meio de ensaio clínicos mostrados neste trabalho, foi possível observar que os canabinóides são agentes terapêuticos promissores.

Os resultados observados por meio do estudo ADME *in silico* demonstrou que os canabinóides CBD e THC estudados neste presente trabalho são interessantes candidatos a serem submetidos a testes de atividade biológica, na perspectiva de obtenção de fármaco.

Portanto, esta revisão descreve evidências para comprovar a eficácia terapêutica do THC e CBD em pacientes com distúrbios neurodegenerativos e promove mais pesquisas para melhor elucidar as vias moleculares envolvidas no potencial terapêutico do THC e CBD.

REFERÊNCIAS

- ABEL, E. L. **Marihuana: the first twelve thousand years**. Springer Science & Business Media, 2013.
- ABRACE. Disponível em: <<https://associacaoalternativa.com.br/quemsomos/>>. Acesso em: 17 de Out de 2022.
- AIZPURUA-OLAIZOLA, O.; OMAR, J.; NAVARRO, P.; OLIVARES, M.; ETXEBARRIA, N.; USOBIAGA, A. Identification and quantification of cannabinoids in Cannabis sativa L. plants by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 406, n. 29, p. 7549-7560, 2014.
- AL-CHALABI, A.; VAN DEN BERG, L. H.; VELDINK, J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. **Nature Reviews Neurology**, v. 13, n. 2, p. 96-104, 2017.
- ALZHEIMER'S DEMENTIA INTERNATIONAL. (2020). **Dementia** statistics. Disponível em: < <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/> >. Acesso em 26 de março de 2022.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 3, p. 367-429, 2018.
- AMATO, M. P.; DERFUSS, T.; HEMMER, B.; LIBLAU, R.; MONTALBAN, X.; SOELBERG SØRENSEN, P. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 24, n. 5, p. 590-603, 2018.
- ANDERSEN, P. M.; AL-CHALABI, A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know?. **Nature Reviews Neurology**, v. 7, n. 11, p. 603-615, 2011.
- ANDERSON, L. C. Leaf variation among Cannabis species from a controlled garden. **Botanical Museum Leaflets, Harvard University**, v.28, n.1, p.61-69. 1980.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2020). Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/resolucao-sobre-produtos-de-cannabis-entra-em-vigor>>. Acesso em: 23 de março de 2022.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2021). Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-dois-novos-produtos-de-cannabis>>. Acesso em: 23 de março de 2022.
- APPENDINO, G.; CHIANESE, G.; TAGLIALATELA-SCAFATI, O. Cannabinoids: occurrence and medicinal chemistry. **Current medicinal chemistry**, v. 18, n. 7, p. 1085-1099, 2011.
- ATLAS OF MULTIPLE SCLEROSIS. (2022). Disponível em: <<https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms#about>>. Acesso em: 26 de março de 2022.
- AVELLO, M.; PASTENE, E.; FERNÁNDEZ, P.; CÓRDOVA, P. Potencial uso terapéutico de cannabis. **Revista médica de Chile**, v. 145, n. 3, p. 360-367, 2017.

- BAJAJ, M.; WILLIAMS, J. T. **Healing forests, healing people: report of a Workshop on Medicinal Plants held on 6-8 Feb., 1995, Calicut, India.** IDRC, New Delhi, IN, 1995.
- BEGG, M. S. L. W.; DALE, N.; LLAUDET, E.; MOLLEMAN, A.; PARSONS, M. E. Modulation of the release of endogenous adenosine by cannabinoids in the myenteric plexus-longitudinal muscle preparation of the guinea-pig ileum. **British journal of pharmacology**, v. 137, n. 8, p. 1298, 2002.
- BEJANIN, A.; SCHONHAUT, D. R.; LA JOIE, R.; KRAMER, J. H.; BAKER, S. L.; SOSA, N.; RABINOVICI, G. D. Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. **Brain**, v. 140, n. 12, p. 3286-3300, 2017.
- BELBASIS, L.; BELLOU, V.; EVANGELOU, E.; IOANNIDIS, J. P.; TZOULAKI, I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 3, p. 263-273, 2015.
- BELLOY, M. E.; NAPOLIONI, V.; HAN, S. S.; LE GUEN, Y.; GREICIUS, M. D. Association of Klotho-VS heterozygosity with risk of Alzheimer disease in individuals who carry APOE4. **JAMA neurology**, v. 77, n. 7, p. 849-862, 2020.
- BHATIA, S.; NAVED, T.; SARDANA, S. **Introduction to Pharmaceutical Biotechnology**, V. 2. 2018.
- BILSLAND, L. G.; GREENSMITH, L. The endocannabinoid system in amyotrophic lateral sclerosis. **Current pharmaceutical design**, v.14, n23, 2306-2316. 2008.
- BLANCHET, P. J.; BREFEL-COURBON, C. Chronic pain and pain processing in Parkinson's disease. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 87, p. 200-206, 2018.
- BONINI, S. A.; PREMOLI, M.; TAMBARO, S.; KUMAR, A.; MACCARINELLI, G.; MEMO, M.; MASTINU, A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of ethnopharmacology**, v. 227, p. 300-315, 2018.
- BONNIE, R. J.; WHITEBREAD, C. H. **The marihuana conviction: A history of marihuana prohibition in the United States.** Charlottesville: University Press of Virginia, 1974.
- BOSTWICK, J. M. Blurred boundaries: the therapeutics and politics of medical marijuana. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, p. 172-186. 2012.
- BRAAK, H.; BOHL, J. R.; MÜLLER, C. M.; RÜB, U.; DE VOS, R. A.; DEL TREDICI, K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v.21, n.12, p.2042-2051. 2006.
- BRAAK, H.; DEL TREDICI, K.; RÜB, U.; DE VOS, R. A.; STEUR, E. N. J.; BRAAK, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of aging**, v.24, n.2, p.197-211. 2003.
- BRACHI, B.; MORRIS, G. P.; BOREVITZ, J. O. Genome-wide association studies in plants: the missing heritability is in the field. **Genome biology**, v. 12, n.10, p. 1-8. 2019.
- BRECHER, E. M. The consumers union report on licit and illicit drugs. **Consumer Reports Magazine**, 1972.

- BREDESEN, D. E.; RAO, R. V.; MEHLEN, Patrick. Cell death in the nervous system. **Nature**, v. 443, n. 7113, p. 796-802, 2006.
- BREDT, D. S.; FUREY, M. L.; CHEN, G.; LOVENBERG, T.; DREVETS, W. C.; MANJI, H. K. Translating depression biomarkers for improved targeted therapies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 59, p. 1-15, 2015.
- BRIDGEMAN, M. B.; ABAZIA, D. T. Medicinal cannabis: history, pharmacology, and implications for the acute care setting. **Pharmacy and therapeutics**, v. 42, n. 3, p. 180, 2017.
- BRIGHENTI, V.; PELLATI, F.; STEINBACH, M.; MARAN, D.; BENVENUTI, S. Development of a new extraction technique and HPLC method for the analysis of non-psychoactive cannabinoids in fibre-type Cannabis sativa L.(hemp). **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 143, p. 228-236, 2017.
- BUCHMAN, A. S.; BENNETT, D. A. Loss of motor function in preclinical Alzheimer's disease. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 11, n. 5, p. 665-676, 2011.
- BUTLER, P. M.; CHIONG, W. Neurodegenerative disorders of the human frontal lobes. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 163, p. 391-410, 2019.
- CAMACHO, I. E.; SERNEELS, L.; SPITTAELS, K.; MERCHERS, P.; DOMINGUEZ, D.; DE STROOPER, B. Peroxisome proliferator-activated receptor γ induces a clearance mechanism for the amyloid- β peptide. **Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 48, p. 10908-10917, 2004.
- CAMPBELL, B. C.; MCLEAN, C. A.; CULVENOR, J. G.; GAI, W. P.; BLUMBERGS, P. C.; JAËKAËLAË, P.; LI, Q. X. The solubility of α -synuclein in multiple system atrophy differs from that of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. **Journal of neurochemistry**, v. 76, n. 1, p. 87-96, 2001.
- CAMPOS, A. C.; FERREIRA, F. R.; GUIMARÃES, F. S.; LEMOS, J. I. Facilitation of endocannabinoid effects in the ventral hippocampus modulates anxiety-like behaviors depending on previous stress experience. **Neuroscience**, v. 167, n. 2, p. 238-246, 2010.
- CAMPOS, A. C.; MOREIRA, F. A.; GOMES, F. V.; DEL BEL, E. A.; GUIMARAES, F. S. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 367, n. 1607, p. 3364-3378, 2012.
- CAMPOS, A. D.; BRANT, F.; MIRANDA, A. S.; MACHADO, F. S.; TEIXEIRA, A. L. Cannabidiol increases survival and promotes rescue of cognitive function in a murine model of cerebral malaria. **Neuroscience**, v. 289, p. 166-180, 2015.
- CANNALIZE. **Extrato de Cannabis Zion MedPharma: o que é, para que serve e como comprar.** (2022). Disponível em: <<https://cannalize.com.br/extrato-de-cannabis-zion-medpharma-o-que-e-para-que-serve-e-como-comprar/>>. Acesso em 11 de Maio de 2022.
- CARMO, J. S. **Avaliação de segurança toxicológica do extrato medicinal de cannabis utilizado no tratamento da epilepsia: aspecto regulatório.** Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.
- CAROD-ARTAL, F. J. Psychoactive plants in ancient Greece. **Neurosciences and History**, v. 1, n. 1, p. 28-38, 2013.
- CARROLL, C. B.; ZEISSLER, M. L.; HANEMANN, C. O.; ZAJICEK, J. P. Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) exerts a direct neuroprotective effect in a human cell culture

- model of Parkinson's disease. **Neuropathology and applied neurobiology**, v. 38, n. 6, p. 535-547, 2012.
- CARTER, G. T.; ROSEN, B. S. Marijuana in the management of amyotrophic lateral sclerosis. **American Journal of Hospice and Palliative Medicine®**, v. 18, n. 4, p. 264-270, 2001.
- CASEY, G. P.; MAGNUS, C. A.; INGLEDEW, W. M. High-gravity brewing: effects of nutrition on yeast composition, fermentative ability, and alcohol production. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 48, n. 3, p. 639-646, 1984.
- CASEY, S. L.; ATWAL, N.; VAUGHAN, C. W. Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. **Pain**, v. 158, n. 12, p. 2452-2460, 2017.
- CASTRÉN, E. Neuronal network plasticity and recovery from depression. **JAMA psychiatry**, v. 70, n. 9, p. 983-989, 2013.
- CHAGAS, M. H. N.; ZUARDI, A. W.; TUMAS, V.; PENA-PEREIRA, M. A.; SOBREIRA, E. T.; BERGAMASCHI, M. M.; CRIPPA, J. A. S. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 11, p. 1088-1098, 2014.
- CHANDRA, S.; LATA, H.; ELSOHLY, M. A. (Ed.). **Cannabis sativa L.-botany and biotechnology**. Springer, 2017. SCHLUTTENHOFER, C.; YUAN, L. Challenges towards revitalizing hemp: A multifaceted crop. **Trends in plant science**, v. 22, n. 11, p. 917-929, 2017.
- CHAPMAN, P. F.; FALINSKA, A. M.; KNEVETT, S. G.; RAMSAY, M. F. Genes, models and Alzheimer's disease. **Trends in Genetics**, v. 17, n. 5, p. 254-261, 2001.
- CHENG, D.; LOW, J. K.; LOGGE, W.; GARNER, B.; KARL, T. Chronic cannabidiol treatment improves social and object recognition in double transgenic APP^{swe}/PS1 Δ E9 mice. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 15, p. 3009-3017, 2014.
- CHENG, Y.; HITCHCOCK, S. A. Targeting cannabinoid agonists for inflammatory and neuropathic pain. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 16, n. 7, p. 951-965, 2007.
- CHERNEY, J. H.; SMALL, E. Industrial hemp in North America: production, politics and potential. **Agronomy**, v. 6, n. 4, p. 58, 2016.
- CHINELLO, M.; SCOMMEGNA, S.; SHARDLOW, A.; MAZZOLI, F.; DE GIOVANNI, N.; FUCCI, N.; CALVANI, M. Cannabinoid poisoning by hemp seed oil in a child. **Pediatric emergency care**, v. 33, n. 5, p. 344-345, 2017.
- CHONG, F. P.; NG, K. Y.; KOH, R. Y.; CHYE, S. M. Tau proteins and tauopathies in Alzheimer's disease. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 38, n. 5, p. 965-980, 2018.
- CITTI, C.; BATTISTI, U. M.; BRAGHIROLI, D.; CICCARELLA, G.; SCHMID, M.; VANDELLI, M. A.; CANNAZZA, G. A metabolomic approach applied to a liquid chromatography coupled to high-resolution tandem mass spectrometry method (HPLC-ESI-HRMS/MS): towards the comprehensive evaluation of the chemical composition of Cannabis medicinal extracts. **Phytochemical Analysis**, v. 29, n. 2, p. 144-155, 2018.
- COLLEN, M. Prescrevendo cannabis para redução de danos. **Harm Reduction Journal**, v. 9, n. 1, janeiro de 2012.

- CONN, V. S.; ISARAMALAI, S. A.; RATH, S.; JANTARAKUPT, P.; WADHAWAN, R.; DASH, Y. Beyond MEDLINE for literature searches. **Journal of Nursing Scholarship**, v.35, n.2, p.177-182. 2003.
- CORROON, J.; KIGHT, R. Regulatory status of cannabidiol in the United States: a perspective. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 3, n. 1, p. 190-194, 2018.
- COUNSELL, C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. **Annals of internal medicine**, v. 127, n.5, p.380-387. 1997.
- CRIPPA, J. A.; CRIPPA, A.; HALLAK, J. E.; MARTÍN-SANTOS, R.; ZUARDI, A. W. Δ^9 -THC intoxication by cannabidiol-enriched cannabis extract in two children with refractory epilepsy: full remission after switching to purified cannabidiol. **Frontiers in pharmacology**, v. 7, p. 359, 2016.
- DAINA, A; MICHELIN, O; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, p. 42717, 2017.
- DASHTI, Y.; GRKOVIC, T.; QUINN, R. J. Predicting natural product value, an exploration of anti-TB drug space. **Natural Product Reports**, v. 31, n. 8, p. 990-998, 2014.
- DASILVA, E. J.; BAYDOUN, E; BADRAN, A. Biotechnology and the developing world. **Electronic Journal of Biotechnology**, v. 5, n. 1, p. 1-2, 2002.
- DE BACKER, B.; DEBRUS, B.; LEBRUN, P.; THEUNIS, L.; DUBOIS, N.; DECOCK, L.; CHARLIER, C. Innovative development and validation of an HPLC/DAD method for the qualitative and quantitative determination of major cannabinoids in cannabis plant material. **Journal of Chromatography B**, v. 877, n. 32, p. 4115-4124, 2009.
- DE VIRGILIO, A.; GRECO, A.; FABBRINI, G.; INGHILLERI, M.; RIZZO, M. I.; GALLO, A.; DE VINCENTIIS, M. Parkinson's disease: autoimmunity and neuroinflammation. **Autoimmunity reviews**, v. 15, n. 10, p. 1005-1011, 2016.
- DENG, H.; GAO, K.; JANKOVIC, J. The VPS35 gene and Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 28, n. 5, p. 569-575, 2013.
- DICKSON, D. W.; BRAAK, H.; DUDA, J. E.; DUYCKAERTS, C.; GASSER, T.; HALLIDAY, G. M.; LITVAN, I. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 12, p. 1150-1157, 2009.
- DIMASI, J. A. Risks in new drug development: approval success rates for investigational drugs. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 69, n. 5, p. 297-307, 2001.
- D'ORAZIO, P. Biosensors in clinical chemistry. **Clinica chimica acta**, v. 334, n. 1-2, p. 41-69, 2003.
- DORSEY, E. R.; ELBAZ, A.; NICHOLS, E.; ABBASI, N.; ABD-ALLAH, F.; ABDELALIM, A.; MURRAY, C. J. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 11, p. 939-953, 2018.
- DOS-SANTOS-PEREIRA, M.; DA-SILVA, C. A.; GUIMARAES, F. S.; DEL-BEL, E. Co-administration of cannabidiol and capsazepine reduces L-DOPA-induced dyskinesia in mice: possible mechanism of action. **Neurobiology of disease**, v. 94, p. 179-195, 2016.

- DREWS, J. Drug discovery: a historical perspective. **science**, v. 287, n. 5460, p. 1960-1964, 2000.
- DWORKIN, R. H.; O'CONNOR, A. B.; BACKONJA, M.; FARRAR, J. T.; FINNERUP, N. B.; JENSEN, T. S.; WALLACE, M. S. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. **Pain**, v. 132, n. 3, p. 237-251, 2007.
- ELAHI, F. M.; MILLER, B. L. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. **Nature Reviews Neurology**, v. 13, n. 8, p. 457-476, 2017.
- ELSOHLY, M. A.; SLADE, D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. **Life sciences**, v. 78, n. 5, p. 539-548, 2005.
- ESPOSITO, G.; DE FILIPPIS, D.; CARNUCCIO, R.; IZZO, A. A.; IUVONE, T. The marijuana component cannabidiol inhibits β -amyloid-induced tau protein hyperphosphorylation through Wnt/ β -catenin pathway rescue in PC12 cells. **Journal of molecular medicine**, v. 84, n. 3, p. 253-258, 2006.
- ESPOSITO, G.; SCUDERI, C.; VALENZA, M.; TOGNA, G. I.; LATINA, V.; DE FILIPPIS, D.; STEARDO, L. Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. **PLoS one**, v. 6, n. 12, p. e28668, 2011.
- EUBANKS, L. M.; ROGERS, C. J.; BEUSCHER IV, A. E.; KOOB, G. F.; OLSON, A. J.; DICKERSON, T. J.; JANDA, K. D. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. **Molecular pharmaceutics**, v. 3, n. 6, p. 773-777, 2006.
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Update of the *Xylella* spp. host plant database—systematic literature search up to 30 June 2019. **EFSA Journal**, v. 18, n. 4, p. e06114, 2020.
- FERNÁNDEZ, L. L.; BOQUET, E. M.; PEREZ-MIRALLES, F.; GÓMEZ, I. G.; ROIG, M. E.; BLASCO, I. B.; CASANOVA-ESTRUCH, B. Clinical experiences with cannabinoids in spasticity management in multiple sclerosis. **Neurología (English Edition)**, v. 29, n. 5, p. 257-260, 2014.
- FERNÁNDEZ-RUIZ, J.; SAGREDO, O.; PAZOS, M. R.; GARCÍA, C.; PERTWEE, R.; MECHOULAM, R.; MARTÍNEZ-ORGADO, J. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid?. **British journal of clinical pharmacology**, v. 75, n. 2, p. 323-333, 2013.
- FINN, D. P.; BECKETT, S. R. G.; ROE, C. H.; MADJD, A.; FONE, K. C. F.; KENDALL, D. A.; CHAPMAN, V. Effects of coadministration of cannabinoids and morphine on nociceptive behaviour, brain monoamines and HPA axis activity in a rat model of persistent pain. **European Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 3, p. 678-686, 2004.
- FLACHENECKER, P.; HENZE, T.; ZETTL, U. K. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice—results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. **European neurology**, v. 71, n. 5-6, p. 271-279, 2014.
- FLORES-SANCHEZ, I. J.; VERPOORTE, R. Secondary metabolism in cannabis. **Phytochemistry reviews**, v. 7, n. 3, p. 615-639, 2008.
- FORATO, F. **Conheça a história da maior plantação legal de cannabis medicinal do Brasil**. (2021). Disponível em: < <https://canaltech.com.br/saude/esta-e-a-maior-plantacao-legal-de-cannabis-medicinal-no-brasil-191927/>>. Acesso em: 20 de Out de 2022.

- FRAGUAS-SÁNCHEZ, A. I.; FERNÁNDEZ-CARBALLIDO, A. M.; TORRES-SUÁREZ, A. I. Cannabinoides: una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias. **An. R. Acad. Farm**, p. 555-577, 2014.
- GAI, W. P.; POWER, J. H. T. Multiple-system atrophy: a new alpha-synuclein disease?. **The Lancet**, v. 352, n. 9127, p. 547-548, 1998.
- GLASS, C. K.; SAIJO, K.; WINNER, B.; MARCHETTO, M. C.; GAGE, F. H. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 918-934, 2010.
- GREENHALGH, T. How to read a paper: Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). **Bmj**, v. 315, n.7109, p.672-675. 1997.
- GUGLIANDOLO, A.; POLLASTRO, F.; GRASSI, G.; BRAMANTI, P.; MAZZON, E. In vitro model of neuroinflammation: Efficacy of cannabigerol, a non-psychoactive cannabinoid. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 7, p. 1992, 2018.
- GUIDET, C.; GREGOIRE, M.; LE DREAU, A.; VRIGNAUD, B.; DESLANDES, G.; MONTEIL-GANIÈRE, C. Cannabis intoxication after accidental ingestion in infants: urine and plasma concentrations of Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), THC-COOH and 11-OH-THC in 10 patients. **Clinical toxicology**, v. 58, n. 5, p. 421-423, 2020.
- HABIB, A. A.; MITSUMOTO, H. Emerging drugs for amyotrophic lateral sclerosis. **Expert opinion on emerging drugs**, v.16, n.3, 537-558. 2011.
- HALL, W. D. The contribution of research to the development of a national cannabis policy in Australia. **Addiction**, v. 103, n. 5, p. 712-720, 2008.
- HANUŠ, L. O. Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo) cannabinoids. **Medicinal research reviews**, v.29, n. 2, p.213-271. 2009.
- HANUŠ, L. O.; MEYER, S. M.; MUÑOZ, E.; TAGLIALATELA-SCAFATI, O.; APPENDINO, G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. **Natural product reports**, v. 33, n. 12, p. 1357-1392, 2016.
- HARDIMAN, O.; AL-CHALABI, A.; CHIO, A.; CORR, E. M.; LOGROSCINO, G. ROBBERECHT, W.; VAN DEN BERG, L. H. Amyotrophic lateral sclerosis. **Nature reviews Disease primers**, v. 3, n. 1, p. 1-19, 2017.
- HARTSEL, J. A.; EADES, J.; HICKORY, B.; MAKRIYANNIS, A. Cannabis sativa and Hemp. In: **Nutraceuticals**. Academic Press, 2016. p. 735-754.
- HENRY, P.; HATODIA, S.; KAPOOR, K.; GONZALES, B.; MIDDLETON, A.; HONG, K.; HILYARD, A.; JOHNSON, S.; ALLEN, D.; CHESTER Z.; JIN, D. A single nucleotide polymorphism assay sheds light on the extent and distribution of genetic diversity, population structure and functional basis of key traits in cultivated north American cannabis. **Journal of cannabis research**, v.2, n.1, p. 1-11. 2020.
- HESAMI, M.; PEPE, M.; ALIZADEH, M.; RAKEI, A.; BAITON, A.; JONES, A. M. P. Recent advances in cannabis biotechnology. **Industrial Crops and Products**, v. 158, p. 113026, 2020.
- HOAREAU, L.; DASILVA, E. J. Medicinal plants: a re-emerging health aid. **Electronic Journal of biotechnology**, v. 2, n. 2, p. 3-4, 1999.

- HOU, Y.; DAN, X.; BABBAR, M.; WEI, Y.; HASSELBALCH, S. G.; CROTEAU, D. L.; BOHR, V. A. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 15, n. 10, p. 565-581, 2019.
- HOWLETT, A. C.; BARTH, F.; BONNER, T. I.; CABRAL, G.; CASELLAS, P.; DEVANE, W. A.; PERTWEE, R. G. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. **Pharmacological reviews**, v. 54, n. 2, p. 161-202, 2002.
- HUANG, W. J.; CHEN, W. W.; ZHANG, X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 13, n. 6, p. 3163-3166, 2017.
- HUTCHISON, K. E.; HAGERTY, S. L.; GALINKIN, J.; BRYAN, A. D.; BIDWELL, L. C. Cannabinoids, pain, and opioid use reduction: the importance of distilling and disseminating existing data. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 4, n. 3, p. 158-164, 2019.
- ISKEDJIAN, M.; BEREZA, B.; GORDON, A.; PIWKO, C.; EINARSON, T. R. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. **Current medical research and opinion**, v. 23, n. 1, p. 17-24, 2007.
- IUVONE, T.; ESPOSITO, G.; DE FILIPPIS, D.; SCUDERI, C.; STEARDO, L. Cannabidiol: a promising drug for neurodegenerative disorders?. **CNS neuroscience & therapeutics**, v.15, n.1, p.65-75. 2009.
- IUVONE, T.; ESPOSITO, G.; ESPOSITO, R.; SANTAMARIA, R.; DI ROSA, M.; IZZO, A. A.. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on β -amyloid-induced toxicity in PC12 cells. **Journal of neurochemistry**, v. 89, n. 1, p. 134-141, 2004.
- JARA-OSEGUERA, A.; SIMON, S. A.; ROSENBAUM, Tamara. TRPV1: on the road to pain relief. **Current molecular pharmacology**, v. 1, n. 3, p. 255-269, 2008.
- JELLINGER, K. A. Neuropathological spectrum of synucleinopathies. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 18, n. S6, p. 2-12, 2003.
- JIANG, Q.; HENEKA, M.; LANDRETH, G. E. The role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) in Alzheimer's disease. **CNS drugs**, v. 22, n. 1, p. 1-14, 2008.
- JUSTICE, N. J. The relationship between stress and Alzheimer's disease. **Neurobiology of stress**, v. 8, p. 127-133, 2018.
- KALINDERI, K.; BOSTANTJOPOULOU, S.; FIDANI, L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 134, n. 5, p. 314-326, 2016.
- KALIVAS, P. W.; O'BRIEN, C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 1, p. 166-180, 2008.
- KANEKO, Y.; SZALLASI, A. Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective. **British journal of pharmacology**, v. 171, n. 10, p. 2474-2507, 2014.
- KANEKO, Y.; SZALLASI, A. Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective. **British journal of pharmacology**, v. 171, n. 10, p. 2474-2507, 2014.
- KAUSHAL, S. Impact of physical and chemical mutagens on sex expression in Cannabis sativa. **Indian J. Fundament. Appl. Life Sci**, v.2, p.97-103. 2012.
- KING, K. M.; MYERS, A. M.; SOROKA-MONZO, A. J.; TUMA, R. F.; TALLARIDA, R. J.; WALKER, E. A.; WARD, S. J. Single and combined effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol

and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain. **British journal of pharmacology**, v. 174, n. 17, p. 2832-2841, 2017.

KLEIN, T. W. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. **Nature Reviews Immunology**, v. 5, n. 5, p. 400-411, 2005.

KOEHLER, J.; FENEBERG, W.; MEIER, M.; PÖLLMANN, W. Clinical experience with THC: CBD oromucosal spray in patients with multiple sclerosis-related spasticity. **International Journal of Neuroscience**, v. 124, n. 9, p. 652-656, 2014.

KOVALCHUK, I.; PELLINO, M.; RIGAULT, P.; VAN VELZEN, R.; EBERSBACH, J.; ASHNEST, J. R.; SHARBEL, T. F. The genomics of Cannabis and its close relatives. **Annual review of plant biology**, v. 71, p. 713-739, 2020.

KOZELA, E.; PIETR, M.; JUKNAT, A.; RIMMERMAN, N.; LEVY, R.; VOGEL, Z. Cannabinoids Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol differentially inhibit the lipopolysaccharide-activated N F- κ B and interferon- β /STAT proinflammatory pathways in BV-2 microglial cells. **Journal of biological chemistry**, v. 285, n. 3, p. 1616-1626, 2010.

KWAI, I. Reclassifies cannabis as a less dangerous drug. **The New York Times**, v. 2, 2020.

LATA, H.; CHANDRA, S.; KHAN, I. A.; ELSOHLY, M. A. Micropropagation of Cannabis sativa L.—an update. In: **Cannabis sativa L.-Botany and Biotechnology**. Springer, Cham, 2017. p. 285-297.

LEE, C. S.; LEONG, K. W. Advances in microphysiological blood-brain barrier (BBB) models towards drug delivery. **Current opinion in biotechnology**, v. 66, p. 78-87, 2020.

LEVINSTEIN, M. R.; SAMUELS, B. A. Mechanisms underlying the antidepressant response and treatment resistance. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 8, p. 208, 2014.

LI, H. L. An archaeological and historical account of cannabis in China. **Economic Botany**, v. 28, n. 4, p. 437-448, 1974.

LI, Z. Y.; SUN, H. M.; XING, J.; QIN, X. M.; DU, G. H. Chemical and biological comparison of raw and vinegar-baked Radix Bupleuri. **Journal of ethnopharmacology**, v. 165, p. 20-28, 2015.

LINGE, R.; JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, L.; CAMPA, L.; PILAR-CUÉLLAR, F.; VIDAL, R.; PAZOS, A.; DÍAZ, Á. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. **Neuropharmacology**, v. 103, p. 16-26, 2016.

LIPINSKI, C. A. Lead and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug discovery today: Technologies**. v. 1, n. 1, p. 337-341, 2004.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced drug delivery reviews**, v. 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997.

LOPIZZO, N.; BOCCHIO CHIAVETTO, L.; CATTANE, N.; PLAZZOTTA, G.; TARAZI, F. I.; PARIANTE, C. M.; CATTANEO, A. Gene–environment interaction in major depression: focus on experience-dependent biological systems. **Frontiers in psychiatry**, v. 6, p. 68, 2015.

- LUBELL, J. D.; BRAND, M. H. Foliar sprays of silver thiosulfate produce male flowers on female hemp plants. **HortTechnology**, v.28, n.6, p.743-747. 2018.
- MARK, T.; SHEPHERD, J.; OLSON, D.; SNELL, W.; PROPER, S.; THORNSBURY, S. Economic viability of industrial hemp in the United States: a review of state pilot programs. 2020.
- MCKERNAN, K. J.; HELBERT, Y.; KANE, L. T.; EBLING, H.; ZHANG, L.; LIU, B.; HARKINS, T. Sequence and annotation of 42 cannabis genomes reveals extensive copy number variation in cannabinoid synthesis and pathogen resistance genes. **BioRxiv**. 2020.
- MCPARTLAND, J. M. Cannabis systematics at the levels of family, genus, and species. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 3, n. 1, p. 203-212, 2018.
- MECHA, M.; FELIÚ, A.; IÑIGO, P. M.; MESTRE, L.; CARRILLO-SALINAS, F. J.; GUAZA, C. Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: a role for A2A receptors. **Neurobiology of disease**, v. 59, p. 141-150, 2013.
- MECHOULAM, R.; HANUŠ, L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. **Chemistry and physics of lipids**, v. 108, n. 1-2, p. 1-13, 2000.
- MECHOULAM, R.; PETERS, M.; MURILLO-RODRIGUEZ, E.; HANUŠ, L. O. Cannabidiol—recent advances. **Chemistry & biodiversity**, v. 4, n. 8, p. 1678-1692, 2007.
- MERSKEY, H.; BOGDUK, N. Classification of chronic pain, IASP Task Force on Taxonomy. **Seattle, WA: International Association for the Study of Pain Press (Also available online at www.iasp-painorg)**, 1994.
- MEYER, T.; FUNKE, A.; MÜNCH, C.; KETTEMANN, D.; MAIER, A.; WALTER, B.; SPITTEL, S. Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatment of spasticity using tetrahydrocannabinol: cannabidiol (THC: CBD). **BMC neurology**, v. 19, n. 1, p. 1-13, 2019.
- MLOST, J.; BRYK, M.; STAROWICZ, K. Cannabidiol for pain treatment: focus on pharmacology and mechanism of action. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 22, p. 8870, 2020.
- MORAN, M. M.; SZALLASI, A. Targeting nociceptive transient receptor potential channels to treat chronic pain: current state of the field. **British journal of pharmacology**, v. 175, n. 12, p. 2185-2203, 2018.
- MORENO-MARTET, M.; ESPEJO-PORRAS, F.; FERNÁNDEZ-RUIZ, J.; DE LAGO, E. Changes in Endocannabinoid Receptors and Enzymes in the Spinal Cord of SOD 1G93A Transgenic Mice and Evaluation of a Sativex®-like Combination of Phytocannabinoids: Interest for Future Therapies in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 20, n. 9, p. 809-815, 2014.
- NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY. (2020). **Atlas of multiple sclerosis**. Disponível em: <<https://www.nationalmssociety.org/About-the-Society/News/Updated-Atlas-of-MS-Shows-Over-2-8-million-People>>. Acesso em 26 de março de 2022.
- NEWELL, K. L.; BOYER, P.; GOMEZ-TORTOSA, E.; HOBBS, W. Alpha-synuclein immunoreactivity is present in axonal swellings in neuroaxonal dystrophy and acute traumatic brain injury. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 58, n. 12, p. 1263, 1999.

NIXON, R. "Remarks About an Intensified Program for Drug Abuse Prevention and Control.," June 17, 1971. Online by Gerhard Peters and John T. Woolley, The American Presidency Project. Disponível em: <http://www.presidency.ucsb.edu/ws/?pid=3047>. Acesso: 09 de Nov de 2022.

NUTT, D. J.; KING, L. A.; PHILLIPS, L. D. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. **The Lancet**, v. 376, n. 9752, p. 1558-1565, 2010.

OBESO, J. A.; STAMELOU, M.; GOETZ, C. G.; POEWE, W.; LANG, A. E.; WEINTRAUB, D.; STOESSL, A. J. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. **Movement Disorders**, v. 32, n. 9, p. 1264-1310, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **WHO Traditional Medicine Strategy: 2014 – 2023**. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2013

O'SHAUGHNESSY, W. B. On the preparations of the Indian hemp, or Gunjah: Cannabis indica their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. **Provincial Medical Journal and Retrospect of the Medical Sciences**, v. 5, n. 123, p. 363, 1843.

OZAROWSKI, M.; KARPINSKI, T. M.; ZIELINSKA, A.; SOUTO, E.; WIELGUS, K. Cannabidiol in neurological and neoplastic diseases: Latest developments on the molecular mechanism of action. 2021.

PANORAMA FARMACEUTICO. **Abrace produz cannabis medicinal a custo acessível**. (2021). Disponível em: < <https://panoramafarmaceutico.com.br/abrace-produz-cannabis-medicinal-a-custo-acessivel/> >. Acesso em: 07 de Nov de 2022.

PARDRIDGE, W. M. Why is the global CNS pharmaceutical market so underpenetrated?. **Drug discovery today**, v. 7, n. 1, p. 5-7, 2002.

PELLATI, F.; BORGONETTI, V.; BRIGHENTI, V.; BIAGI, M.; BENVENUTI, S.; CORSI, L. Cannabis sativa L. and nonpsychoactive cannabinoids: their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

PELLATI, F.; BRIGHENTI, V.; SPERLEA, J.; MARCHETTI, L.; BERTELLI, D.; BENVENUTI, S. New methods for the comprehensive analysis of bioactive compounds in Cannabis sativa L. (hemp). **Molecules**, v. 23, n. 10, p. 2639, 2018.

PENG, C.; TROJANOWSKI, J. Q.; LEE, V. M.-Y. Protein transmission in neurodegenerative disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 16, n. 4, p. 199-212, 2020.

PERTWEE, R. G. Cannabinoids and multiple sclerosis. **Molecular neurobiology**, v. 36, n. 1, p. 45-59, 2007.

PERTWEE, R. G. Pharmacological actions of cannabinoids. **Cannabinoids**, p. 1-51, 2005.

PHARMA INNOVATION. **Abrace produz cannabis medicinal a custo acessível**. (2021). Disponível em: < <https://pharmainnovation.com.br/abrace-produz-cannabis-medicinal-a-custo-acessivel/> >. Acesso em: 17 de Out de 2022.

PLATAFORMA BRASILEIRA DE POLÍTICA DE DROGAS (PBPD). **78 mil produtos à base de maconha entram no Brasil após autorização da Anvisa**. (2018). Disponível em: <<http://pbpd.org.br/78-mil-produtos-a-base-de-maconha-entraram-no-brasil-apos-autorizacao-da-anvisa/>>. Acesso em: 20 DE Abril de 2022.

- POEWE, W.; SEPPI, K.; TANNER, C. M.; HALLIDAY, G. M.; BRUNDIN, P.; VOLKMANN, J.; LANG, A. E. Parkinson disease. **Nature reviews Disease primers**, v. 3, n. 1, p. 1-21, 2017.
- POLMAN, C. H.; REINGOLD, S. C.; BANWELL, B.; CLANET, M.; COHEN, J. A.; FILIPPI, M.; WOLINSKY, J. S. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. **Annals of neurology**, v. 69, n.2, p. 292-302. 2011.
- POTTER, D. J. A review of the cultivation and processing of cannabis (*Cannabis sativa* L.) for production of prescription medicines in the UK. **Drug testing and analysis**, v. 6, n. 1-2, p. 31-38, 2014.
- PRINCE, M.; PRINA, M.; GUERCHET, M. World Alzheimer report 2013: Journey of caring: an analysis of long-term care for dementia. 2013.
- PROMEDIOL. **Produtos**. Disponível em: < <https://promediol.com/pt/produtos/>>. Acesso em 11 de Maio de 2022.
- RAJAN, T. S.; SCIONTI, D.; DIOMEDE, F.; GRASSI, G.; POLLASTRO, F.; PIATTELLI, A.; TRUBIANI, O. Gingival stromal cells as an in vitro model: Cannabidiol modulates genes linked with amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of cellular biochemistry**, v. 118, n. 4, p. 819-828, 2017.
- RAJENDRA, K.; D'SOUZA, L. (2000). Secondary metabolite of ayurvedic plants in vitro . In P. C. Trivedi (Ed.), *Plant biotechnology recent advances* (pp. 350–358). New Delhi: Panima Publishing Corporation
- RAMAN, C.; MCALLISTER, S. D.; RIZVI, G.; PATEL, S. G.; MOORE, D. H.; ABOOD, M. E. AMYOTROPHIC lateral sclerosis: delayed disease progression in mice by treatment with a cannabinoid. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders**, v. 5, n. 1, p. 33-39, 2004.
- RÉGAL, L.; VANOPDENBOSCH, L.; TILKIN, P.; VAN DEN BOSCH, L.; THIJS, V., SCIOT, R.; ROBBERECHT, W. The G93C mutation in superoxide dismutase 1: clinicopathologic phenotype and prognosis. **Archives of neurology**, v. 63, n. 2, p. 262-267, 2006.
- ROBBERECHT, W. Oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of neurology**, v. 247, n. 1, p. I1-I6, 2000.
- ROG, D. J.; NURMIKKO, T. J.; FRIEDE, T.; YOUNG, C. A. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 65, n. 6, p. 812-819, 2005.
- ROG, D. J.; NURMIKKO, T. J.; YOUNG, C. A. Oromucosal Δ^9 -tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. **Clinical therapeutics**, v. 29, n. 9, p. 2068-2079, 2007.
- ROUSSEAU, M. WC; SHULMAN, J. M.; JANKOVIC, J. Progress toward an integrated understanding of Parkinson's disease. **F1000Research**, v. 6, 2017.
- ROWLAND, L. P.; SHNEIDER, N. A. Amyotrophic lateral sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 22, p. 1688-1700, 2001.
- ROY, M.; TAPADIA, M. G.; JOSHI, S.; KOCH, B. Molecular and genetic basis of depression. **Journal of genetics**, v. 93, n. 3, p. 879-892, 2014.

- RUIZ-VALDEPEÑAS, L.; MARTÍNEZ-ORGADO, J. A.; BENITO, C.; MILLÁN, Á.; TOLÓN, R. M.; ROMERO, J. Cannabidiol reduces lipopolysaccharide-induced vascular changes and inflammation in the mouse brain: an intravital microscopy study. **Journal of neuroinflammation**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2011.
- RUSSO, E. B. Cannabidiol claims and misconceptions. **Trends in pharmacological sciences**, v. 38, n. 3, p. 198-201, 2017.
- RUSSO, E.; GUY, G. W. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **Medical hypotheses**, v. 66, n. 2, p. 234-246, 2006.
- RYBERG, E.; LARSSON, N.; SJÖGREN, S.; HJORTH, S.; HERMANSSON, N. O.; LEONOVA, J.; GREASLEY, P. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. **British journal of pharmacology**, v. 152, n. 7, p. 1092-1101, 2007.
- SAHU, S. **Biotechnology for Sustainable Utilization of Bioresources**, 1st ed.; Daya Publishing House: Delhi, India, p. 7-8. 2019.
- SAUERWEIN, M.; WINK,.; SHIMOMURA, K. Influence of light and phytohormones on alkaloid production in transformed root cultures of *Hyoscyamus albus*. **Journal of plant physiology**, v. 140, n. 2, p. 147-152, 1992.
- SCHIAVON, A. P.; SOARES, L. M.; BONATO, J. M.; MILANI, H.; GUIMARAES, F. S.; WEFFORT DE OLIVEIRA, R. M. Protective effects of cannabidiol against hippocampal cell death and cognitive impairment induced by bilateral common carotid artery occlusion in mice. **Neurotoxicity research**, v. 26, n. 4, p. 307-316, 2014.
- SCHLUTTENHOFER, C.; YUAN, L. Challenges towards revitalizing hemp: A multifaceted crop. **Trends in plant science**, v. 22, n. 11, p. 917-929, 2017.
- SCHULTES, R. E.; HOFMANN, A. Plants of the gods: their sacred, healing, and hallucinogenic powers. 1992.
- SCUDERI, C.; STEARDO, L.; ESPOSITO, G.. Cannabidiol promotes amyloid precursor protein ubiquitination and reduction of beta amyloid expression in SHSY5YAPP+ cells through PPAR γ involvement. **Phytotherapy research**, v. 28, n. 7, p. 1007-1013, 2014.
- SELICK, H. E.; BERESFORD, A. P.; TARBIT, M. H. The emerging importance of predictive ADME simulation in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 7, n. 2, p. 109-116, 2002.
- SEPPI, K.; RAY CHAUDHURI, K.; COELHO, M.; FOX, S. H.; KATZENSCHLAGER, R.; PEREZ LLORET, S.; DJAMSHIDIAN-TEHRANI, A. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. **Movement Disorders**, v. 34, n. 2, p. 180-198, 2019.
- SHAH, A.; CARRENO, F. R.; FRAZER, A. Therapeutic modalities for treatment resistant depression: focus on vagal nerve stimulation and ketamine. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, 2014.
- SHINJYO, N.; DI MARZO, V. The effect of cannabichromene on adult neural stem/progenitor cells. **Neurochemistry international**, v.63, n.5, p.432-437. 2013.
- SHOHAMI, E.; COHEN-YESHURUN, A.; MAGID, L.; ALGALI, M.; MECHOULAM, R. Endocannabinoids and traumatic brain injury. **British journal of pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1402-1410, 2011.

- SILVA, V. S. Cortina de fumaça: os discursos mitológicos da monitoração eletrônica no Brasil e sua adequação à realidade carcerária após mais de uma década de vigência da Lei n.º 12.258/2010, a partir da experiência do Distrito Federal. 2021.
- SINGH, A. K. Endangered economic species of Indian desert. **Genetic Resources and Crop Evolution**, v. 51, n. 4, p. 371-380, 2004.
- SOEKEN, K. L.; SRIPUSANAPAN, A. Assessing publication bias in meta-analysis. **Nursing research**, v.52, n.1, p.57-60. 2003.
- SOORNI, A.; FATAHI, R.; HAAK, D. C.; SALAMI, S. A.; BOMBARELY, A. Assessment of genetic diversity and population structure in Iranian cannabis germplasm. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2017.
- SORIA LOPEZ, J. A.; GONZÁLEZ, H. M.; LÉGER, G. C. **Handbook of clinical neurology**. 2019.
- SOUZA, Y. P. Sínteses e aplicações recentes do Δ 9-tetraidrocanabinol (thc) e seus derivados em química medicinal. **São João del-Rei: Universidade Federal de São João del-Rei**, 2017.
- SPILLANTINI, M. G.; GOEDERT, M. The α -synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 920, n. 1, p. 16-27, 2000.
- SPILLANTINI, M. G.; SCHMIDT, M. L.; LEE, V. M. Y.; TROJANOWSKI, J. Q.; JAKES, R.; GOEDERT, M. α -Synuclein in Lewy bodies. **Nature**, v. 388, n. 6645, p. 839-840, 1997.
- SPITZER-RIMON, B.; DUCHIN, S.; BERNSTEIN, N.; KAMENETSKY, R. Architecture and florogenesis in female Cannabis sativa plants. **Frontiers in plant science**, p. 350, 2019.
- SRIVASTAVA, S.; SRIVASTAVA, A. K. Hairy root culture for mass-production of high-value secondary metabolites. **Critical Reviews in Biotechnology**, v. 27, n. 1, p. 29-43, 2007.
- STELLA, N. Cannabinoid signaling in glial cells. **Glia**, v. 48, n. 4, p. 267-277, 2004.
- STINCHCOMB, A. L.; VALIVETI, S.; HAMMELL, D. C.; RAMSEY, D. R. Human skin permeation of Δ 8-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 56, n. 3, p. 291-297, 2004.
- STOCCHI, F.; TORTI, M. Constipation in Parkinson's disease. **International review of neurobiology**, v. 134, p. 811-826, 2017.
- TAMBASCO, N.; NIGRO, P.; ROMOLI, M.; PRONTERA, P.; SIMONI, S.; CALABRESI, P. A53T in a parkinsonian family: a clinical update of the SNCA phenotypes. **Journal of Neural Transmission**, v. 123, n. 11, p. 1301-1307, 2016.
- THENGANATT, M. A.; JANKOVIC, J. Parkinson disease subtypes. **JAMA neurology**, v. 71, n. 4, p. 499-504, 2014.
- THOMAS, B. F.; ELSOHL, M. **The analytical chemistry of cannabis: Quality assessment, assurance, and regulation of medicinal marijuana and cannabinoid preparations**. Elsevier, 2015.
- THOMPSON, A. J.; BANWELL, B. L.; BARKHOF, F.; CARROLL, W. M.; COETZEE, T.; COMI, G.; COHEN, J. A. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. **The Lancet Neurology**, v.17, n.2, p. 162-173. 2018.
- TOUW, M. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. **Journal of psychoactive drugs**, v. 13, n. 1, p. 23-34, 1981.

TOUW, M. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. **Journal of psychoactive drugs**, v. 13, n. 1, p. 23-34, 1981.

TURNER, S. E.; WILLIAMS, C. M.; IVERSEN, L.; WHALLEY, B. J. Molecular pharmacology of phytocannabinoids. **Phytocannabinoids**, p. 61-101, 2017.

UDDIN, M.; STACHOWIAK, A.; MAMUN, A. A.; TZVETKOV, N. T.; TAKEDA, S.; ATANASOV, A. G.; STANKIEWICZ, A. M. Autophagy and Alzheimer's disease: from molecular mechanisms to therapeutic implications. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, p. 4, 2018.

VANBUREN, R.; WAI, C. M.; OU, S.; PARDO, J.; BRYANT, D.; JIANG, N.; MICHAEL, T. P. EXTREME HAPLOTYPE variation in the desiccation-tolerant clubmoss *Selaginella lepidophylla*. **Nature communications**, v.9, n.1, p.1-8. 2018.

VANDOLAH, H. J.; BAUER, B. A.; MAUCK, K. F. Clinicians' guide to cannabidiol and hemp oils. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2019. p. 1840-1851.

VANISREE, M.; LEE, C. Y.; LO, S. F.; NALAWADE, S. M.; LIN, C. Y.; TSAY, H. S. Studies on the production of some important secondary metabolites from medicinal plants by plant tissue cultures. **Bot. Bull. Acad. Sin.**, v. 45, n. 1, p. 1-22, 2004.

VEBER, D. F.; JOHNSON, S. R.; CHENG, H. Y.; SMITH, B. R.; WARD, K. W.; KOPPLE, K. D.. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of medicinal chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615-2623, 2002.

VOLICER, L.; STELLY, M.; MORRIS, J.; MCLAUGHLIN, J. O. S. E. P. H.; VOLICER, B. J. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. **International journal of geriatric psychiatry**, v. 12, n. 9, p. 913-919, 1997.

WALLIN, M. T.; CULPEPPER, W. J.; NICHOLS, E.; BHUTTA, Z. A.; GEBREHIWOT, T. T.; HAY, S. I.; MURRAY, C. J. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 3, p. 269-285, 2019.

WALTHER, S.; MAHLBERG, R.; EICHMANN, U.; KUNZ, D. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. **Psychopharmacology**, v. 185, n. 4, p. 524-528, 2006.

WEE, N.; KANDIAH, N.; ACHARYYA, S.; CHANDER, R. J.; NG, A.; AU, W. L.; TAN, L. C. Depression and anxiety are co-morbid but dissociable in mild Parkinson's disease: A prospective longitudinal study of patterns and predictors. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 23, p. 50-56, 2016.

WESSLER, B. G. **Efeitos neuroquímicos e comportamentais causados pelo uso da Cannabis sativa**. Monografia (Especialização em Farmacologia) – Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma-SC, 2014.

WEYDT, P.; HONG, S.; WITTING, A.; MÖLLER, T.; STELLA, N.; KLIOT, M. Cannabinol delays symptom onset in SOD1 (G93A) transgenic mice without affecting survival. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, v. 6, n. 3, p. 182-184, 2005.

WHITE, R. E. High-throughput screening in drug metabolism and pharmacokinetic support of drug discovery. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 40, n. 1, p. 133-157, 2000.

WILLS, S. Cannabis use and abuse by man: an historical perspective. In: **Cannabis**. CRC Press, 1998. p. 16-46.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), Geneva. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2011. **Geneva: Department of Health Statistics and Information Systems**, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). (2021a). **Dementia**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>>. Acesso em: 25 de março de 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). (2021b). **World failing to address dementia challenge**. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/02-09-2021-world-failing-to-address-dementia-challenge>>. Acesso em: 25 de março de 2022.

WYSS-CORAY, T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. **Nature**, v. 539, n. 7628, p. 180-186, 2016.

XIANG, C. C.; CHEN, Y. cDNA microarray technology and its applications. **Biotechnology advances**, v. 18, n. 1, p. 35-46, 2000.

XU, J.; ZHANG, Y.; QIU, C.; CHENG, F. Global and regional economic costs of dementia: a systematic review. **The Lancet**, v. 390, p. S47, 2017.

ZAJICEK, J. P.; APOSTU, V. I. Role of cannabinoids in multiple sclerosis. **CNS drugs**, v. 25, n. 3, p. 187-201, 2011.

ZHANG, K.; JIANG, H.; ZHANG, Q.; DU, J.; WANG, Y.; ZHAO, M. Brain-derived neurotrophic factor serum levels in heroin-dependent patients after 26 weeks of withdrawal. **Comprehensive psychiatry**, v. 65, p. 150-155, 2016.

ZUARDI, A. W.; COSME, R. A.; GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. **Journal of psychopharmacology**, v. 7, n. 1_suppl, p. 82-88, 1993.

ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A. D. S.; HALLAK, J. E. C.; MOREIRA, F. A.; GUIMARAES, F. S. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 39, p. 421-429, 2006.

ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C.; PINTO, J. P.; CHAGAS, M. H. N.; RODRIGUES, G. G. R.; TUMAS, V. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. **Journal of Psychopharmacology**, v. 23, n. 8, p. 979-983, 2009.