

Mónica Lisa Lush Silva

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Cannabis: Uso Terapêutico em Doenças Neurodegenerativas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Isabel Machado e da Professora Doutora Dulce Cotrim apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Mônica Lisa Lush Silva

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária e Monografia intitulada *Cannabis: uso terapêutico em doenças neurodegenerativas*

Relatório de Estágio e Monografia realizados no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado respetivamente pela Doutora Isabel Machado e pela Professora Doutora Maria Dulce Cotrim apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Mônica Lisa Lush Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número 2005018234, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Cannabis: uso terapêutico em doenças neurodegenerativas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia deste Relatório de Estágio e da Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de setembro de 2017.

Mônica Lisa Lush Silva
(Mônica Lisa Lush Silva)

Agradecimentos

Uma das etapas mais difíceis da minha vida chega ao fim. Foi uma longa e difícil jornada que não seria possível triunfar sem o apoio dos amigos, e dos familiares. Foram eles que me apoiaram nos momentos mais críticos, e também celebraram comigo as alegrias e as conquistas.

Desta forma quero agradecer, primeiramente a minha mãe, pelo seu amor incondicional e por me ter dado a oportunidade de estudar em um país que me capacitou para o futuro. Pela sua confiança e pelo seu apoio ao longo de todos estes anos. Pelo exemplo de mulher forte, que me transmitiu que se consegue alcançar os propósitos com muita coragem e trabalho.

Ao meu irmão Rodrigo, pelo seu apoio e por me fazer ver as coisas de uma maneira mais branda, fazendo com que a caminhada fosse mais leve.

À minha avó por cada miminho que me fez sentir especial. Obrigada por cada oração e por torcer pelo meu sucesso.

Ao João por acreditar muito mais nas minhas capacidades do que eu, pela sua compreensão das minhas ausências. Pelo seu apoio incansável nos vários momentos de dúvidas, e desesperos.

Às melhores amigas da faculdade, a Nadine Almeida, a Beatriz Mendes, a Catarina Rodrigues e a Mariana Sousa. Um muito obrigado pela integração, pelo suporte nos momentos mais difíceis, pela família que foram aqui, e principalmente pela amizade verdadeira que resiste.

À Rita Alcobia, por ser uma das melhores colegas de casa de sempre. Pela paz e bem-querer que partilhamos em Coimbra.

A toda família e amigos.

À toda equipa técnica da Farmácia Pimentel, em especial a Dr^a. Isabel Machado por ter me proporcionado a realização do meu estágio curricular, quando muitas outras portas fecharam. Um muito obrigado à Dr^a. Elisabete, ao Dr. Pedro, ao Dr. Octávio, ao Carlos, à Sofia, ao Jorge, ao Márcio, à Filipa, à Diana, ao Valdemar, à Rita, à Bárbara, à Telma por todo o ensinamento, pelos conhecimentos transmitidos, pela paciência e pela dedicação ao longo do estágio.

À Professora Doutora Dulce Cotrim, pela orientação e compreensão. Um muito Obrigado!

Failure is simply the opportunity to begin again, this time more intelligently

(Henry Ford)

PARTE I – RELATÓRIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA – FARMÁCIA PIMENTEL

ABREVIATURAS.....	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. ANÁLISE SWOT (STRENGTHS, WEAKNESSES, OPPORTUNITIES, THREATS).....	4
2.1. PONTOS FORTE (STRENGTHS)	4
2.1.1 LOCALIZAÇÃO DA FARMÁCIA PIMENTEL (FP).....	4
2.1.2 INSTALAÇÕES.....	4
2.1.3 EQUIPA TÉCNICA.....	5
2.1.4 ÚNICA ESTAGIÁRIA	5
2.1.5 SERVIÇOS FARMACÊUTICOS E OUTROS SERVIÇOS	5
2.1.6 CONFERÊNCIA DO RECEITUÁRIO.....	6
2.1.7 FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS ÀS INSTITUIÇÕES	7
2.1.8 VARIEDADE DE PRODUTOS	7
2.1.9 DINAMISMO.....	8
2.2. PONTOS FRACOS (WEAKNESSES).....	8
2.2.1 AUSÊNCIA DE UM PLANO DE ESTÁGIO	8
2.2.2 MEDICAMENTOS MANIPULADOS	8
2.2.3 ASSOCIAÇÃO DOS NOMES COMERCIAIS AOS PRINCÍPIOS ATIVOS (PA).....	9
2.2.4 SIFARMA2000®	9
2.3. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)	9
2.3.1 FORMAÇÕES	9
2.3.2 CONTACTO COM NOVAS REALIDADES	10
2.3.3 PROCEDIMENTOS OPERATIVOS NORMALIZADOS (PON)	11
2.3.4 HORÁRIO ALARGADO.....	11
2.3.5 PERSPETIVA PROFISSIONAL	12
2.4. AMEAÇAS (THREATS)	12
2.4.1 COMPETITIVIDADE DO MERCADO	12
2.4.2 CEDÊNCIA DE MSRM SEM APRESENTAÇÃO DE RECEITA MÉDICA	13
2.4.3 ATENDIMENTO RÁPIDO	13
2.4.4 LACUNAS NO CURSO DE MICF.....	13
2.4.5 GESTÃO DE STOCK.....	14
3. CASOS PRÁTICOS	15
3.1. ACONSELHAMENTO - PÍLULA DO DIA SEGUINTE	15
3.2. ACONSELHAMENTO - DERMOCOSMÉTICA	15
3.3. ACONSELHAMENTO - SISTEMA NERVOSO	16
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	17
5. BIBLIOGRAFIA	18

PARTE II – MONOGRAFIA INTITULADA CANNABIS: USO TERAPÊUTICO EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

1. INTRODUÇÃO	23
2. PERSPETIVA HISTÓRICA	24
3. CANNABIS	25
3.1 ASPETOS QUÍMICOS	25
3.2 SISTEMA ENDOCANABINOIDE.....	26

3.3 EFEITOS ADVERSOS	28
3.4 USO TERAPÊUTICO DOS FITOCANABINÓIDES	29
3.5 CANABINÓIDES SINTÉTICOS	30
<u>4. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS</u>	<u>31</u>
4.1 SISTEMA CANABINÓIDE E NEURODEGENERAÇÃO	33
4.2 DOENÇA DE ALZHEIMER	35
4.2.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA	35
4.2.2 TERAPÊUTICA DOS CANABINÓIDES NA ALZHEIMER.....	37
4.2 DOENÇA DE PARKINSON	40
4.2.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA	40
4.2.2 TERAPÊUTICA DOS CANABINÓIDES NA PARKINSON	41
<u>5. TERAPÊUTICA CANABINÓIDE NO MERCADO?</u>	<u>43</u>
<u>6. PERSPECTIVAS FUTURAS</u>	<u>44</u>
<u>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</u>	<u>46</u>
<u>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	<u>47</u>

**PARTE I – Relatório em Farmácia Comunitária –
Farmácia Pimentel**

pimentel
— FARMÁCIA —

Abreviaturas

FP – Farmácia Pimentel

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PA – Princípios Ativos

I. Introdução

Conforme Diretiva 2013/55/UE, do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013 (Ato 44o, no 2), “o título de formação de farmacêutico sanciona uma formação de, pelo menos, cinco anos, que podem, complementarmente, ser expressos sob a forma de créditos ECTS equivalentes, dos quais, no mínimo: a). Quatro anos de formação teórica e prática a tempo inteiro, ministrado numa universidade, num instituto superior de nível reconhecido como equivalente ou sob a orientação de uma universidade”(1).

Nesta perspetiva, e no sentido de obter o grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas realizei o meu estágio curricular em Farmácia Comunitária na Farmácia Pimentel (FP) durante o período de 180 horas, entre 23 de janeiro de 2017 e 12 julho sob orientação da Dr^a. Isabel Machado.

O estágio é definido no sentido de habilitar o estagiário de competências práticas nas seguintes áreas: aprovisionamento, armazenamento e gestão de existências de medicamentos e produtos de saúde; preparação dos medicamentos; dispensa de medicamentos; informação e consulta de documentação científica de utilização em Farmácia; indicação farmacêutica de medicamentos e produtos de saúde; interação farmacêutico/doente/medicamento, e/ou quando possível, também com médicos e outros profissionais de saúde e organização e gestão de Farmácia.

O presente relatório descreve, com base na análise SWOT, as atividades realizadas durante o estágio no âmbito de adquirir as competências acima referidas. Distinguindo pontos fortes (*Strenghts*), os pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*). Serão relatados casos práticos pertinentes que me permitiram assimilar os conhecimentos teóricos, com as aptidões práticas adquiridas.

2. Análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

2.1. Pontos Forte (*Strenghts*)

2.1.1 Localização da Farmácia Pimentel (FP)

A Farmácia Pimentel, situa-se na Rua Dr. Elísio de Moura N°157 Enguardas, na cidade de Braga. Sendo que frequentei o MICF em Coimbra, foi um incentivo que me fez sair da minha zona de conforto. Estagiar em uma nova cidade, foi desafiante e vantajoso por me trazer aprendizados novos e desafios enriquecedores.

A FP situa-se perto de um bairro social, perto do centro comercial Braga Parque, assim como uma localização privilegiada relativamente ao hospital público. Isto tornou-se num ponto forte do meu estágio, no sentido em que contactei com diferentes classes sociais, diferentes graus de instruções, diferentes faixas etárias, e diferentes nacionalidades que fizeram com que desenvolvesse a minha comunicação aos vários níveis. Os meus aconselhamentos foram aperfeiçoados na medida em que tinha que adequar os meus conhecimentos a cada utente.

2.1.2 Instalações

Tratando-se de uma farmácia que mudou recentemente as suas instalações, estas são bastantes funcionais. Um amplo espaço da sala de atendimento onde se pode expor uma grande variedade de produtos, onde existem 6 balcões disponíveis para o atendimento ao publico, gôndolas e lineares onde se expõem os diversos produtos sazonais que podem ser posicionados de acordo com os objetivos da venda. A disposição e organização da farmácia, as mudanças propositadas que estimulam a compra, foram atividades que fizeram com que eu assimilasse o que aprendi teoricamente nas unidades curriculares de Organização e Gestão Farmacêutica e, Comunicação e Marketing Farmacêutico, com a realidade de uma farmácia comunitária.

Existem ainda mais 3 gabinetes disponíveis para atendimento personalizado com os utentes e para realização de variados serviços e o gabinete de direção técnica. Uma área onde se faz a receção das encomendas e associadamente estantes onde se arrumam os MSRM e MNSRM, um armazém para os MNSRM, um laboratório e uma área para futura sala de reuniões.

Todas as áreas poderão ser bem aproveitadas, facilitando assim a exposição de produtos, a realização de serviços que promovem a dinamização da farmácia.

2.1.3 Equipa Técnica

A equipa técnica da FP é constituída por 4 farmacêuticos e 10 técnicos de farmácia. Cada elemento desempenha uma função bem delineada que reflete na organização das tarefas realizadas, conseguindo assim um bom funcionamento da farmácia. A equipa consegue abranger as mais variadas dúvidas dos utentes relacionados tanto aos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), bem como os sujeitos a receita médica (MSRM). Dúvidas relacionados com a cosmética, com a veterinária, com os suplementos e com os diversos produtos são esclarecidos por todos, sempre imperando a interajuda. A simpatia e atenção da equipa criam laços de confiança com os utentes que são cruciais para a adesão à terapêutica e promoção da saúde, e consequentemente maior número de fidelização dos clientes à farmácia.

A minha integração na equipa não foi difícil pois a equipa sempre se mostrou disponível e acessível às minhas dúvidas, nunca as desconsiderando. Todo o conhecimento e a diversidade das informações transmitidos tornaram-se num ponto forte do meu estágio na medida em que cada dia aprendia e podia os pôr em prática. Espelhando-me sempre na equipa, que me transmitia segurança, consegui aprender que uma atitude confiante é um ponto fundamental para a relação entre o farmacêutico e o utente. Este aprendizado contínuo fez com que aumentasse a minha confiança e pudesse fazer as coisas de uma forma mais autónoma. O facto de ser uma equipa grande, é caracterizada pela diversidade de personalidades, o que contribuiu para o meu aprendizado a nível de respeitar a individualidade de cada um, auxiliando o meu crescimento pessoal e melhorando ainda a minha capacidade de trabalhar em equipa.

2.1.4 Única estagiária

Sendo a única estagiária, a atenção dos farmacêuticos e dos técnicos foi toda disponibilizada para mim. Tratando-se de uma equipa grande, havia sempre alguém disponível a ajudar e esclarecer qualquer dúvida. Com esta exclusividade consegui absorver mais e melhor do que tinham a transmitir.

2.1.5 Serviços farmacêuticos e outros serviços

A FP tem como objetivo satisfazer os utentes prestando serviços e cuidados de saúde com qualidade e rigor, neste sentido oferece com uma grande variedade destes. Serviços como puericultura; Geriatria; Fitoterapia; aplicação de bandas neuromusculares (dores musculares/desportivas; drenagem linfática; lombalgias; artroses e entorses); recolha de medicamentos usados (Valormed); aconselhamento nutricional; furação de orelhas;

maquilhagem. Realização de testes bioquímicos tais como glicémia, triglicéridos e colesterol; medição de Tensão Arterial; dispensa semanal de medicamentos; administração de vacinas; cuidados primários; aconselhamento farmacêutico; aconselhamento dermocosmético; rastreios; peso e altura do bebé e criança; peso, altura, IMC, IMG; realização de manipulados; teste de gravidez; teste de ovulação. Todos estes serviços são realizados em gabinetes apropriados e com material adequado, cumprindo sempre as boas práticas.

Foi desafiador na medida em que me possibilitaram novos conhecimentos e novas abordagens, já que alguns dos testes nunca os tinha realizado. Apesar do receio na realização dos serviços, a equipa técnica encorajou-me e os utentes foram compreensivos pois mostram-se confiantes e apoiaram-me. Acredito que a privacidade no gabinete tenha facilitado a confiança dos utentes e a comunicação entre nós. Ao longo do estágio tive a oportunidade de repetir os serviços o que me dotou de maior segurança e firmeza na realização deles.

Tive a oportunidade de participar na administração da insulina *BYDUREON* a uma cliente. Aprendi como manusear o dispositivo e como fazer corretamente a aplicação desta insulina semanal. Também tive a oportunidade de preparar uma caixa organizacional de medicamentos para dispensa semanal, dando-me assim a perceção prática de como funcionam os conceitos teóricos ensinados na unidade curricular Farmácia Clínica. A farmácia comunitária tem o um papel relevante no acompanhamento do doente. Papel este que demonstra um contacto mais direto com o médico e com o doente, orientando este último com o seu guia de tratamento, com o objetivo aumentar a adesão à terapêutica e esperando assim resultados positivos.

Considero um dos pontos mais fortes do meu estágio no sentido em que pude pôr em prática os vários conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do meu curso, conseguindo transmitir a informação aos utentes. Informações estas, que passaram desde dos valores normais relativamente aos parâmetros bioquímicos e fisiológicos, as medidas não farmacológicas a adquirir em determinadas condições, ao uso de determinados dispositivos médicos, a toma correta dos medicamentos e também ao incentivo à adesão a terapêutica. É neste sentido que defendo que os serviços farmacêuticos sejam o nosso grande diferencial para provar o nosso papel na promoção da saúde e na educação desta.

2.1.6 Conferência do Receituário

Uma das tarefas a desempenhar na farmácia, realizada por farmacêuticos, é a conferência do receituário. Consiste na organização das receitas, verificação dos possíveis erros das receitas manuais, verificando se todas as normas estão a ser cumpridas, de modo a que as receitas possam ser validadas. Uma segunda verificação é feita pela Diretora Técnica,

conferindo tudo antes de enviar o receituário para o Centro de conferência de Maia, via CTT e para a Associação Nacional das Farmácias (ANF).

Inicialmente, o meu contacto foi meramente observacional percebendo todo o processo que implica a conferência. De seguida, foi-me explicado detalhadamente os diferentes tipos de receitas, as particularidades de cada, e as normas a seguir. Posteriormente fiz a conferência, em conjunto, com a responsável pela tarefa, a Dr^a. Elisabete. Finalmente a conferência foi feita por mim, durante um mês completo, de forma inteiramente autónoma, com uma posterior revisão da Dr^a. Elisabete.

Foi uma das áreas que se tornou em um ponto forte do meu estágio, no sentido em que me sinto confiante a realizar a tarefa posteriormente de forma concisa e rigorosa, por mais que necessite de confirmação até o poder fazer autonomamente.

2.1.7 Fornecimento de medicamentos às instituições

A FP fornece medicamentos ao serviço de acolhimento sénior de Braga. No início do meu estágio, ajudei o farmacêutico responsável pela tarefa, o Dr. Octávio, a tratar das receitas e do aviamento. Tive o meu primeiro contacto com as receitas eletrónicas e com o Sifarma2000[®]. Comecei a ter familiaridade com a denominação comum internacional (DCI) e com os medicamentos, habituando-me com estes, para que depois fosse mais fácil quando estivesse no atendimento ao público.

2.1.8 Variedade de produtos

A FP investe numa diversidade grande de produtos, trabalhando com vários laboratórios de genéricos, e apostando na variedade de artigos que possam suprir as necessidades dos utentes. Desde suplementos, dispositivos médicos, medicamentos e produtos de uso veterinário, produtos para alimentação especial e infantil, e ainda produtos de áreas como dermofarmácia e cosmética, saúde capilar, higiene oral, higiene íntima, sexualidade, puericultura, podologia e ortopedia.

Esta diversidade fez com que eu conhecesse novas marcas e incentivou o meu estudo no sentido de as dominar e aperfeiçoar as outras já conhecidas para que o meu aconselhamento fosse mais assertivo e adequado. Nas áreas de dermofarmácia e cosmética, e medicamentos e produtos de uso veterinário, senti uma maior dificuldade em assimilar os novos conhecimentos com a prática. Talvez uma melhor preparação nestes âmbitos, no MICEF, poderia munir melhor o estagiário para a realidade de uma farmácia.

2.1.9 Dinamismo

Devido a crise que as farmácias têm vindo a atravessar, é crucial que o dinamismo de uma farmácia não passe só pela qualidade do atendimento/aconselhamento, ou pelos serviços prestados. Neste sentido a FP optou por criar um programa de fidelização dos clientes, que permite a acumulação de pontos que possam posteriormente descontar em produtos não sujeitos a receita médica. A farmácia aposta em atividades que promovem a saúde, palestras, workshops, lançamentos de marcas, rastreios, primando por um dinamismo constante no sentido de cativar utentes que possam vir a fidelizar.

Tornou-se num ponto forte no sentido em que pude explorar as várias áreas possíveis de desenvolver em uma farmácia comunitária, no aperfeiçoamento das tarefas destinadas ao farmacêutico, e ainda estimulando ainda mais o meu poder da comunicação. Houve sempre novos conhecimentos ao longo do estágio, tornando constante o meu aprendizado.

2.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

2.2.1 Ausência de um plano de estágio

Sendo uma farmácia que tem por hábito receber estagiários, seria uma mais valia tanto para o estagiário como para a farmácia, a presença de um plano de estágio. Plano este, feito de forma a organizar o sistema de aprendizagem, que indicaria as várias áreas pelas quais o estagiário teria que frequentar, e o tempo a permanecer nelas, de acordo com todo o circuito do medicamento.

Foi um dos pontos fracos do meu estágio, porque acredito que teria uma maior de fluidez no meu aprendizado, tornando-o gradual na medida em que seria mais fácil a assimilação das várias atividades por mim desenvolvidas como futura farmacêutica.

2.2.2 Medicamentos Manipulados

Apesar da FP possuir um laboratório próprio para a preparação de medicamentos manipulados, tem havido uma diminuição da prescrição destes por parte dos médicos e raramente se justificava a sua preparação, devido aos custos das matérias primas e a necessidade de comprar quantidades de matéria-prima desajustada com a necessidade. Durante todo o estágio só tive uma oportunidade da realização de dois manipulados, ambos para a preparação de álcool a 60° saturado com ácido bórico. Sinto que ficou uma lacuna por preencher pois, faltou mais contacto na área para que eu pudesse praticar, melhorar, e adquirir autonomia.

2.2.3 Associação dos nomes comerciais aos princípios ativos (PA)

Durante o curso MICEF, era habitual o uso apenas da denominação DCI. Uma das primeiras dificuldades que surgiu no meu estágio, foi quando deparei que o usual na farmácia é o uso do nome comercial. Encontrar um método para esta associação não foi fácil. Com o contacto diário com as caixas dos medicamentos; com a receção e entrada dos medicamentos; com a análise das receitas eletrónicas, e principalmente o contacto com os utentes no balcão de atendimento; e com a utilização do Sifarma2000[®], permitiu-me habituar e começar a memorizar.

2.2.4 Sifarma2000[®]

É o sistema de informação suporte à decisão que foi desenvolvido com o objetivo de auxiliar o farmacêutico nas suas práticas diárias. Apesar da curta formação frequentada antes do início do estágio, não foi fácil assimilar todas as funções disponíveis.

O propósito do sistema é simplificar, mas não estando completamente familiarizada com todas as funcionalidades do sistema informático, articular o atendimento e a devida atenção requerida por este, com as funcionalidades do programa suscitou várias dúvidas. Esta situação levava a que interrompesse os atendimentos dos outros elementos da equipa técnica, que apesar da disponibilidade destes, gerava mais tempo de espera dos utentes e criava uma certa desconfiança por parte destes.

Os problemas gerados neste quesito foram ultrapassados com a prática no atendimento, mas julgo que uma abordagem mais ampla, mais completa e mais prática antes da iniciação do estágio seria uma mais valia.

2.3. Oportunidades (*Opportunities*)

2.3.1 Formações

A FP prima pela qualidade dos seus serviços prestados e para tal, há necessidade constante de atualização de conhecimentos. No sentido de fomentar o aprendizado contínuo há incentivo à realização de formações.

A farmácia proporcionou-me a oportunidade de frequentar inúmeras formações que contribuíram para que eu conhecesse novas marcas, adquirisse bases sólidas para um bom aconselhamento, e mantivesse atualizada em relação aos novos produtos. Durante o estágio assisti a formações de LIERAC[®], JUZO[®], 2 formações da ISDIN[®], A-DERMA[®], AVENE[®], BIO ATIVO. Adicionalmente ocorreram na farmácia diversas pequenas formações promovidas

pelas marcas, tais como FILORGA[®], AQUILEA[®], BIODERMA[®], AVENO[®], ORAL-B[®], CLEARBLUE[®], LANSINOH[®], ATL[®], ELLAONE[®], TRICOVEL[®], NEUTROGENA[®] e FRESUBIN[®].

Tive a satisfação de participar no workshop sobre a amamentação e massagem no bebé, organizado pela FP. Foi bastante benéfico no sentido que foram temas novos para mim, e pude munir de informação indispensável para a realidade da farmácia comunitária, sendo que há dúvidas recorrentes das mães.

A formação contínua ao longo do período do meu estágio foi uma das maiores oportunidades concedidas pois foi ela que me dotou das ferramentas necessárias para o futuro.

2.3.2 Contacto com novas realidades

Ao estagiar na FP tive a oportunidade de contactar com novas. Julgo ser de grande importância para os farmacêuticos estarem em constante aprendizado, atualizados e aprovacionados de ferramentas capazes de satisfazer qualquer dúvida do utente. Durante o estágio contactei com alguns temas, ainda novos para mim, tais como a Homeopatia e a Ostromia.

HOMEOPATIA

Em determinados países da União Europeia, tais como, a Suíça, a Alemanha, e a França já aprovaram a introdução da Homeopatia no sistema da saúde, entretanto em Portugal, o assunto ainda é muito contestado (2). Apesar da oposição ao assunto, é facto que a venda dos preparados homeopáticos têm vindo a aumentar consideravelmente nos últimos anos.

Acredito que haja uma necessidade de deter conhecimentos acerca da homeopatia no sentido em que, a introdução no mercado, o fabrico, e a comercialização do medicamento homeopático está autorizado (3); é um medicamento obtido a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia (4); assim como é dever do farmacêutico o aconselhamento sobre a segurança, e a eficácia de todos os medicamentos.

A FP trabalha com a homeopatia, o que me proporcionou o contacto com esta área ainda inexplorada por mim. A Dr^a. Elisabete foi peça fundamental na contextualização, e no esclarecimento da Homeopatia, abrindo portas às novas perspetivas, possibilitando-me assim a formação de um parecer consciente sobre o assunto.

Para além de me ser explicado os princípios em que se baseia a Homeopatia, foi-me disponibilizado materiais de apoio, assim como os produtos trabalhados na farmácia foram-

me expostos de modo que pudesse estar esclarecida para desenvolver a minha capacidade de aconselhamento e esclarecimento de qualquer dúvida dos utentes a respeito do tema.

OSTOMIA

Com a participação total dos dispositivos médicos para doentes ostomizados (5), tornou-se necessário esclarecimentos e formação sobre a ostomia e todas as suas implicações, numa tentativa de consciencializar para uma realidade cada vez mais frequente, e de preparar os farmacêuticos para tal facto. Não será da competência dos farmacêuticos qualquer tipo indicação sobre a doença, nem sobre os dispositivos médicos disponíveis. O nosso papel estender-se-á a uma dispensa correta dos dispositivos médicos, e reforçar os pareceres médicos que foram transmitidos aos doentes. Tive a oportunidade, através de uma formação, de poder perceber a doença, ter contacto com dispositivos médicos para melhor compreensão de como funcionam, e igualmente contacto com as funcionalidades do Sifarma2000[®] referentes ao tema.

2.3.3 Procedimentos Operativos Normalizados (PON)

O período em que realizei o meu estágio, coincidiu com a execução e atualização dos procedimentos normalizados na farmácia, de acordo com as normas de qualidade e de boas práticas. Pelo que tive a oportunidade de participar ativamente na realização de um PON.

No segundo semestre do quarto ano do MICF, foi lecionado na unidade curricular Gestão de Garantia da Qualidade como fazer um PON, inclusive foi-nos dado a elaborar um. Neste sentido pude transmitir os meus conhecimentos e bibliografia mais atuais para a realização dos PON referentes aos Medicamentos Manipulados; ao procedimento para materiais rejeitados, recuperados e devolvidos; e a tratamento de resíduos. Propus um modelo detalhado para PON referentes aos Medicamentos Manipulados que conjuntamente com os farmacêuticos destacados para o trabalho foi elaborado o documento final.

2.3.4 Horário Alargado

A FP funciona em sistema de horário alargado, abrindo de segunda-feira a sábado das 8h às 24h. Também abre aos feriados e domingos até às 20h, assim como cumpre os turnos de serviços em regime de disponibilidade. Este horário permite abranger um maior número de utentes que não teriam hipóteses de frequentar nos horários habituais.

Este horário proporcionou-me uma grande oportunidade de estagiar um fim de semana completo, logo após o início do meu atendimento, com mais 2 colegas da equipa técnica. Tive

a chance de contactar com casos práticos diferentes, um maior número de clientes e o mais importante foi a autonomia que adquiri para a realização de tarefas sem supervisão constante. Com este voto de confiança ganhei segurança para estar mais tranquila e segura durante o meu aconselhamento ao balcão.

2.3.5 Perspetiva Profissional

No percurso do curso do MICEF deparamos com várias áreas que nos possibilita diversas opções de seguimento na futura atividade profissional. A realização de um estágio curricular definitivamente foi das melhores oportunidades para perceber e decidir que caminho seguir.

No estágio tornou-se evidente que o papel do farmacêutico na farmácia comunitária passa pelo acompanhamento do circuito do medicamento, promovendo o seu uso racional, evidenciando o quão imprescindível o é na promoção da saúde, e na educação dos utentes.

Ao convite da associação das Farmácias Portuguesas, a FP participou nos dias 16 e 17 de junho, do decorrente ano, na cidade de Braga, nas celebrações referentes aos 25 anos da SIC. O objetivo, para além de promover o cartão *sauda*, foi de sensibilizar as pessoas a entregarem os medicamentos fora de uso, com o apoio da *Valormed*; de promover a saúde, realizando rastreios gratuitos de colesterol total e hipertensão. Iniciativas desta importância só enriqueceram o meu aprendizado, mostrando de forma prática como é, e deve ser o papel do farmacêutico na educação da saúde.

Ainda, com o intuito de enfatizar todo o papel que o farmacêutico pode desempenhar em uma farmácia, a Dr^a. Isabel dedicou algum tempo em mostrar-me as responsabilidades assumidas por um diretor técnico na gestão de uma farmácia e tudo o que essa função acarreta. Abrindo, desta maneira, novos horizontes possíveis de alcançar.

2.4. Ameaças (Threats)

2.4.1 Competitividade do mercado

Com a banalização da venda dos MNSRM, locais como a *Wells*, e o *BemEstar* tornaram-se uma ameaça para a situação economia das farmácias. Estas parafarmácias têm um maior poder de venda, no sentido em que têm um poder de compra maior, e não investem na formação adequada dos seus colaboradores. Com este panorama conseguem aplicar preços bastante baixos que a farmácia não consegue competir. Ameaçando desta maneira os nossos futuros postos de trabalho, a fidelização dos utentes à farmácia, assim como a saúde pública e a comodidade dos utentes.

Constituiu um obstáculo bastante difícil de ultrapassar quando os utentes questionavam os preços e reclamavam, duvidando do meu esclarecimento. Explicar de modo convincente e esclarecedor os motivos não foi e não é uma tarefa fácil.

2.4.2 Cedência de MSRM sem apresentação de Receita Médica

Uma realidade bastante alarmante nas farmácias portuguesas ancora-se na cedência de MSRM, com particular incidência para os ansiolíticos, os antidepressivos e os antibióticos.

Estes medicamentos exigem um controlo apertado de dispensa devido a dependência por eles causados e pela resistência bacteriana no caso dos antibióticos. Os utentes exigem a dispensa destes medicamentos, não percebendo a seriedade da questão, ameaçando a aquisição dos mesmos em outras farmácias. Por ser estagiária, contestavam a credibilidade dos esclarecimentos cedidos, pondo em causa todo o meu trabalho.

Esta situação deve ser revista e controlada não só pela gravidade das consequências, como pela segurança da saúde pública, como pela credibilidade das farmácias.

2.4.3 Atendimento rápido

Na azafama atual que rege as nossas vidas, a pressa é uma característica comum em todos os utentes. Na farmácia há períodos ao longo do dia em que há maior afluência de pessoas a serem atendidas, nestes períodos nota-se a impaciência dos utentes que exigem rapidez. Essa exigência por um atendimento rápido dificultou-me no início do estágio pois não tinha destreza a trabalhar no Sifarma2000® e demorava mais tempo, o que tornava o meu atendimento não tão eficiente. Lidar com a pressão de fazer as coisas corretamente com a brevidade no atendimento atrapalhou inicialmente, mas com o tempo consegui adquirir a desenvoltura necessária para satisfazer as exigências dos utentes sem, no entanto, desfazer da qualidade no atendimento.

2.4.4 Lacunas no curso de MICF

A tarefa mais difícil no decorrer do meu estágio, foi o atendimento, porque este exige um nível sólido de conhecimento ao aconselhar. Deparei-me com determinadas lacunas em determinados segmentos lecionados no programa do MICF, tais como no Sistema Nervoso Central, na depressão, na ansiedade, em distúrbios de personalidade, na abstinência às drogas, e em relação aos MNSRM. Acredito que dedicar mais tempo a estes temas seria uma mais valia para os futuros estagiários, que estariam melhores preparados para a prática diária da farmácia comunitária.

Algumas novas abordagens seriam pertinentes. Relativamente à unidade curricular de Intervenção Farmacêutica em Auto-Cuidados de Saúde seria positivo se fosse dissociada da Fitoterapia, poder-se-ia beneficiar de mais tempo para uma componente prática, melhorando no aconselhamento futuro. Ainda poderia ser uma mais valia, aproveitar melhor a unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética, principalmente na componente prática, praticando casos práticos com exemplos de marcas distintas. Seria bastante vantajoso associar as patologias, as afeções dermatológicas e a cosmética à realidade prática da farmácia comunitária.

Estas dificuldades intimidaram-me, levando a que duvidasse das minhas competências. Contudo, o medo de errar impulsionou a que eu procurasse fontes válidas onde pudesse estudar. Aliando o meu empenho com a ajuda da equipa técnica consegui preencher estas lacunas. Tenho plena consciência que futuramente necessitarei de ajuda, até me tornar uma profissional totalmente autónoma.

2.4.5 Gestão de Stock

A formação dos farmacêuticos é bem articulada de modo a preencher qualquer função a ser desempenhada na farmácia comunitária. Unidades curriculares tais como, Gestão e Garantia de Qualidade, Comunicação e Marketing Farmacêutico elucidam muito brevemente os pilares de uma boa gestão, porém não acredito que sejam o suficiente para direcionar o farmacêutico para o cargo de Direção Técnica.

Gerir o stock de uma farmácia relativamente aos MSRM, aos MNSRM, e aos produtos de modo a satisfazer todas as necessidades e requisitos dos utentes não é tarefa simples, já que hoje em dia a oferta é imensa. Há uma linha ténue que separa uma boa variedade de produtos, de uma excessiva quantidade dos mesmos. Este último panorama é prejudicial no sentido que há muitos produtos estagnados, sem escoamento, o que não dinamiza o fluxo monetário, acarretando também, problemas de armazenamento, problemas de exposição dos produtos, assim como problemas de validade.

Uma reavaliação do tema, tanto no plano curricular dos alunos, como uma possível formação adicional para os atuais profissionais responsáveis pela gestão, com o objetivo de adquirir novos conhecimentos na área, de melhorar as perceções já estabelecidas, e de estar a par de novas estratégias para competir no mercado, seria uma mais valia para rentabilizar a farmácia e consequentemente melhorar o desempenho dos funcionários.

3. Casos Práticos

3.1. Aconselhamento - Pílula do dia seguinte

Uma jovem de 22 anos chega à farmácia aflita pois tinha tido relação sexual desprotegida com o namorado. Após algumas perguntas consegui perceber que o ato tinha ocorrido há menos de 24 horas.

Nesta situação tinha duas opções possíveis, o levonorgestrel, ou o acetato de ulipristal. Apresentei à jovem estas duas opções de contraceção de emergência, explicando que o mecanismo de ação dos dois passa pelo atraso, ou pela inibição da ovulação, e que a diferença entre eles assentava no período da eficácia dos mesmos (6). O primeiro, detém de uma eficácia até 3 dias, e o segundo, de uma eficácia até 5 dias, mas que ambos diminuam a eficácia com o passar dos dias (6).

A utente tinha dúvidas em relação aos efeitos adversos pelo que esclareci que todos os medicamentos, assim como os da contraceção de emergência os possuíam, e que estes passavam por dor de cabeça, náuseas, dor abdominal e período menstrual doloroso (6). Todavia o acetato de ulipristal apresenta um menor número de efeitos secundários descritos (6).

Expliquei ainda a toma correta do mesmo, alertando para no caso de houver vômitos nas 3 horas seguidas após a toma teria que adquirir uma nova embalagem para repor a toma. Salientei a importância da toma correta da pílula de contraceção, que precauções tomar no caso de esquecimento e ainda fomentei o uso de métodos contraceptivos adicionais. Pela proteção de uma gravidez não desejável bem como de doenças sexualmente transmissíveis.

De salientar ainda que, mesmo aconselhando que a melhor escolha seria o acetato de ulipristal pelas razões acima expostas, a jovem optou pelo levonorgestrel dado que este tem um preço de custo significativamente menor comparativamente.

3.2. Aconselhamento - Dermocosmética

Mãe dirige à FP, em busca de aconselhamento. Explica que o filho de 3 anos apresenta varicela ainda no início, e que queixa de muita comichão. Salienta que anda a pôr Betadine® solução cutânea nas vesículas.

Recomendei duas opções. A primeira, *Cytelium* da gama A-DERMA® que tem na sua composição Extratos de Plantules de aveia *Rhealba* (patente exclusivo da A-DERMA®); óxido de zinco, e suspensão aquosa de silicatos de magnésio (7). Substâncias que acalmam e protegem a pele⁷, e secam as vesículas causadas, no caso, pelo vírus da varicela. Tem a

vantagem de não ter perfume, de não manchar nem a pele, nem a roupa, e de ser compatível com o tratamento medicamentoso(7). A segunda opção indiquei, *Pruriced* gel ou creme da gama Uriage®, constituído por água termal de Uriage®, calamina e óleo de sementes de framboesa (8). Ativos que asseguram uma dupla ação calmante e reestruturante (8). É hipoalergénico, sem perfume e não comedogénico. Mais uma vez a escolha do produto foi baseado pelo preço destes (8).

Complementei o meu aconselhamento indicando medidas gerais tais como banho diário; cortar as unhas e lavar frequentemente as mãos para não houvesse infeções bacterianas; e antipirético se houvesse febre.

3.3. Aconselhamento - Sistema Nervoso

Uma senhora dirigiu-se à farmácia, com o objetivo de aviar uma receita eletrónica. Durante o procedimento normal, a utente refere que esteve a fazer uma terapêutica da ansiedade e insónia, com diazepam 5mg, devido à uns contratempos, mas que já tinha terminado. Contudo ainda tinha problemas em adormecer e acordava várias vezes durante a noite. Alega que não quer pedir ao médico diazepam, pois sabe que este tipo de substâncias pode causar habituação, e pede algo que a ajude naqueles quesitos.

Baseei o meu aconselhamento na descrição das necessidades da utente, de modo a ajudá-la no sentido de poder adormecer e manter um sono tranquilo ao longo da noite, nesta perspetiva aconselhei Aquilea Sono®. O produto é formulado em comprimidos com bicamada⁹. A primeira camada, de libertação rápida, contém 1,95mg de melatonina, hormona que vai induzir ao sono, e a segunda camada, de libertação retardada e progressiva, possui 50 mg de Valeriana, 100mg de Passiflora (maracujá) e 100mg de papoila da Califórnia, que contribui que o sono não seja interrompido, favorecendo um descanso reparador (9). Esclareci que a toma do produto deve ser feita uma vez ao dia, meia hora antes de ir deitar (9). Ainda incentivei à prática de uma boa higiene do sono, promovendo uma boa alimentação; à prática de exercícios regularmente, evitando ser próximo da hora de deitar; um bom ambiente como temperatura adequada, pouca luz e sem ruído.

4. Considerações Finais

O estágio curricular em Farmácia Comunitária é a possibilidade da aplicação dos conteúdos adquiridos no MICF, sendo o culminar de um período de aprendizagem. O estágio, veio a confirmar o papel do farmacêutico na saúde pública, na importância de sermos um dos primeiros profissionais de saúde a serem contactados. Neste sentido, a confiança depositada no aconselhamento, tem de ser retribuída de forma responsável e coerente de acordo com o nosso aprendizado, que deve ser contínuo.

Como se pode constatar ao longo do relatório, foi uma experiência bastante positiva para minha formação tanto académica, como pessoal. Ambos os pontos fortes, como os fracos foram cruciais para o progresso do meu aprendizado, proporcionando momentos de regozijo, de satisfação e de superação, sempre aprendendo e melhorando. As oportunidades possibilitaram-me o contacto com novas áreas, novos conhecimentos, e principalmente novos horizontes a serem explorados; e as ameaças, alertaram-me para possíveis desafios na minha vida profissional. Todo este processo foi acompanhado por uma notável equipa técnica, peça chave, que investiu na minha formação, e não mensurou esforços para que eu evoluísse.

Acredito, ter sido munida, de modo qualificado, de ferramentas para enfrentar o mundo profissional. Espero exercer o meu papel de farmacêutica de forma responsável, confiante e humilde tendo em primeiro lugar o utente. Promovendo a saúde e o uso racional do medicamento, e aconselhando de forma sensata.

5. Bibliografia

1. EUROPEU P. **Diretiva 2013/55/UE Do Parlamento Europeu E Do Conselho.** J Of da União Eur. 2013;2013:132–170.
2. F.REIS M. **Portugueses recorrem cada homeopáticos.** Published 2015. [Acedido julho 29, 2017]. Disponível na Internet: <https://ionline.sapo.pt/395273>.
3. INFARMED. **DECRETO-LEI n.º 94/95 de Regime jurídico da introdução no mercado, do fabrico, da comercialização, da rotulagem e da publicidade dos produtos homeopáticos para uso humano.** DR I Série - A. 1995:2603–2605.
4. INFARMED. **Medicamentos homeopáticos** I.P. [Acedido julho 29, 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/medicamentos-homeopaticos>.
5. SAÚDE M DA. Portaria n.º 92-F/2017. **Procede à primeira alteração da Portaria n.º 284/2016, de 4 de novembro, que estabelece o regime de comparticipação dos dispositivos médicos para o apoio aos doentes ostomizados.**; 2017:4–8.
6. PACHECO A, ROSA COSTA A. **Recomendações sobre Contraceção de Emergência.** :10. [Acedido julho 29, 2017]. Disponível na Internet: http://www.spdc.pt/files/14_Recomendacoes_CE.pdf.
7. A-DERMA. **Drying Spray** | [Acedido julho 29, 2017]. Disponível na internet: <https://www.aderma.fr/fr-en/cytelium/drying-spray>. Published 2017.
8. URIAGE. **PRURICED Gel Gel calmante** - Os cuidados - [Acedido julho 29, 2017]. Disponível na Internet: <http://www.uriage.com/PT/pt/produtos/pruriced-gel>. Published 2017.
9. AQUILEA (PT). **Aquilea Sono.** [Acedido julho 29, 2017]. Disponível na Internet: <http://www.aquilea.com/pt/produto/aquilea-sono/>.

PARTE II - Monografia intitulada *Cannabis*: uso terapêutico em doenças neurodegenerativas



Abreviaturas

2-AG – 2-araquidonilglicerol

ACh – Acetilcolina

AChE – Enzima Acetilcolinesterase

AEA – Anandamida

A β – Placas Senis

Ca²⁺ – Cálcio

CBI – Recetor canabinóide 1

CB2 – Recetor canabinóide 2

CBD – Canabidiol

CBN – Canabinol

DA – Doença de Alzheimer

DP – Doença de Parkinson

EMT – Transportador Membranar

FAAH – Hidrolase das amidas dos ácidos gordos

FDL – fosfolipase D

MAGL – Lipase de gliceróis

MCI – Défice cognitivo ligeiro

NAPE – N-fosfatidilettonamina

NFT's – Emaranhados Neurofibrilares

NMDA – Antagonista do recetor M-metil-D-aspartato

PPA – Proteína Percursora do amilóide

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio

SID – Supressão da inibição induzida por despolarização

SN – Sistema Nervoso

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

TNF- α – Fator Necrose Tumoral α

RESUMO

Com o aumento da esperança média de vida, graças às evoluções e descobertas científicas, novas doenças, como as neurodegenerativas, predominam as preocupações na sociedade científica assim como no meio social e económico. O envelhecimento, assim como as mutações fazem parte natural do ciclo do ser humano, no entanto acarretam consequências irreversíveis que condicionam a qualidade de vida do Homem. A complexidade destas doenças ainda não permitiu perceber integralmente o mecanismo por elas desenvolvidas, porém inúmeros esforços estão a ser investidos no sentido de encontrar um caminho que direcione à uma terapêutica que possa impedir a progressão ou quiçá, curar as doenças neurodegenerativas. Vários medicamentos foram desenvolvidos para estas patologias, no entanto somente atuam sobre os sintomas, demonstrando ainda bastantes efeitos adversos. Desde há muito que o ser humano aproveita a natureza, como por exemplo as plantas medicinais, para tratar as doenças. Os estudos que têm sido desenvolvidos para a determinação da composição, dos metabolitos secundários e da análise farmacológica desempenham, atualmente um papel bastante importante. Neste contexto a *cannabis* surge como um potencial agente terapêutico devido aos diversos compostos (canabinóides e não só) que possui, e pelas características neuroprotetoras que estes apresentam para as doenças neurodegenerativas. Esta multiplicidade de características tornou-se aliciante na perspectiva de haver opções promissoras opções de tratamento. O objetivo do presente trabalho é enquadrar a *cannabis*, as suas propriedades e toda a sua evolução de utilização nas doenças neurodegenerativas até ao momento, de modo a compreender os estudos já desenvolvidos e a perceber até onde se pode ir com a sua utilização.

Palavras-chaves: *Cannabis* / doenças neurodegenerativas / Canabinóides / qualidade de vida / Alzheimer / Parkinson.

ABSTRACT

With the increase of the average life expectancy, thanks to the scientific evolution and discoveries, new diseases like the neurodegenerative diseases, certain concerns arise in the scientific as well as in the social and economic community. Aging as well as mutations are a natural part of the human cycle, nevertheless they carry irreversible consequences that conditions Man's life quality. The complexity of these diseases has not yet allowed to understand the mechanisms they have developed, however uncountable efforts are being invested to find a way that directs therapy to prevent progress or maybe to cure neurodegenerative diseases. Various medicines have been developed to combat such pathologies, unfortunately acting on the symptoms and still demonstrating several adverse effects. For a long time humans have been harnessing nature, for example medicinal plants to treat diseases. The studies that have been developed to determine their composition, secondary metabolites and pharmaceutical analysis currently play a very important role. *cannabis* seems to be a potential therapeutic agent not only due to the various compounds like cannabidiol and others it contains, but also because of its neuroprotective characteristics it contains to combat neurodegenerative diseases. This multiplicity of characteristics has become appealing in the perspective of promising treatment options. The goal of the present study is to generate a study framework to include *cannabis*, its properties and all its evolution so far regarding neurodegenerative diseases, in order to understand previous studies as well as how far we can go concerning this research topic considering its use.

Key words: *cannabis / neurodegenerative diseases / life quality / cannabidiol / Alzheimer, Parkinson.*

I. INTRODUÇÃO

Desde há muito que o ser humano aproveita a natureza, como por exemplo os extratos das plantas, para tratar as doenças. O persistente estudo daquelas para determinação da composição e da análise farmacológica possui atualmente um papel bastante importante. Há quem considere que o futuro da medicina esteja enraizado no passado (1), desta forma a espécie milenar *Cannabis Sativa* tem vindo a ser objeto de utilização em patologias contemporâneas como é o caso das doenças neurodegenerativas.

As doenças neurodegenerativas são alterações crónicas irreversíveis e progressivas caracterizadas pela perda de neurónios no sistema nervoso central (SNC) cuja cura ainda está distante. A *cannabis* surge como possível arma terapêutica uma vez que a terapêutica farmacológica atual não tem tido as repercussões desejadas. A questão prende-se com os complexos mecanismos das patologias poderem ser revertidos e/ou atrasar o desenvolvimento através dos compostos da planta, na tentativa de alcançar uma terapêutica.

Imensos estudos foram efetuados e outros estão a decorrer com o intuito de solucionar esta problemática da sociedade com base em medicamentos contendo *cannabis*. Poucos já foram aprovados e são utilizados de modo a contornar a doença, mas sem evidência de cura.

Tenciona-se com o presente trabalho enquadrar a *cannabis*, as suas propriedades e toda a sua evolução nas doenças neurodegenerativas até hoje, de modo a compreender os estudos já desenvolvidos e a perceber até onde se pode ir futuramente.

Sendo que no mundo de hoje deparamos com uma esperança média de vida muito mais elevada, é imperativo que a qualidade de vida também seja elevada. As doenças neurodegenerativas, principalmente Alzheimer e Parkinson, as mais prevalentes, têm sido encargos bastante dispendiosos para a sociedade. Nesta perspetiva encontrar uma terapêutica adequada torna-se determinante. Atualmente há mais informações sobre os constituintes ativos da planta e o facto de haver disponibilidade de métodos que garantem controlo de qualidade, podem desenvolver-se compostos sintéticos de modo a que se obtenha um produto final mais seguro, que possa ser alvo de investigação e quem sabe de uma possível legislação.

O presente trabalho caracteriza a *cannabis*, os seus compostos, as suas propriedades, o seu sistema endógeno, e os efeitos adversos de modo a que se perceba como podem ser direcionados para as doenças neurodegenerativas, exemplificando com duas doenças, Alzheimer e Parkinson. Com os estudos expostos espera-se que consigamos ter uma perspetiva futura positiva em relação à temática.

2. PERSPECTIVA HISTÓRICA

Cannabis sativa uma das plantas asiáticas, conhecidas pelo mundo inteiro cujo a sua existência ronda os 4.000/5.000 anos (2). O seu uso ao longo dos tempos remeteu-se à muitos fins, como recreação, terapia, arte, religião, medicina e inclusive como têxtil (2,3). Muito do que se sabe hoje sobre a *cannabis* é baseado nos conhecimentos do passado (3).

Foi durante o século XVIII que o uso da *cannabis* com fins terapêuticos chegou à Europa. A primeira ampla descrição das propriedades terapêuticas na Europa foi registada em 1830 pelo farmacêutico e botânico alemão *Friedrich Ludwig Nees von Esenbeck*. Até a data, o uso para fins medicinais ainda não era relevante. Este contexto mudou antes dos meados do século XIX quando *William B. O'Shaughnessy* e *Jacques-Joseph Moreau*, publicaram, em 1839, um estudo vasto sobre a *Cannabis Sativa*. Esta publicação impulsionou expressivamente o uso da *cannabis*, levando a que muitos dos países europeus (exº: a França, a Inglaterra e, posteriormente a Alemanha) bem como os EUA, incluíssem a *cannabis* nas suas Farmacopeias Nacionais. Neste sentido, houve uma contribuição significativa para o avanço definitivo da planta na medicina ocidental, tornando deste modo frequente o seu uso comum nos finais do século XIX (2,3).

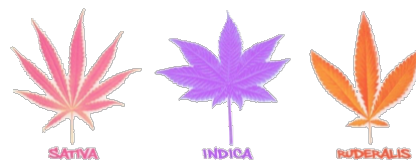
No início do século XX a *cannabis* ainda detinha uma importante posição na medicina ocidental já que os efeitos adversos causados ainda eram desconhecidos. Grandes laboratórios farmacêuticos, tais como *Bristol-Meyers Squibb* (Estados Unidos), *Merck* (Alemanha), e *Eli-Lilly* (Estados Unidos) produziam medicamentos à base da planta. O período auge da *cannabis* declinou rapidamente em meados do século e as principais razões foram desenvolvimentos científicos que levaram aos novos medicamentos que detinham as mesmas indicações da *cannabis* e a instabilidade farmacêutica dos seus compostos. Esta instabilidade, condicionada pelos fatores como a origem, a época, o armazenamento e a preparação galénica, foi a causa que afetou a eficácia e a segurança do medicamento (3).

Com este cenário, juntamente com factos de dependência e ainda com a uma economia não favorável foi proibido o porte, o consumo e a comercialização da *cannabis* em todo o mundo pela *Single Convention on Narcotic Drugs of 1961* (2,4). Apesar desta proibição, diversos países reconhecem o uso terapêutico da *cannabis*, fomentando desta forma a pesquisa e o trabalho científico de modo a que as suas propriedades benéficas não fiquem esquecidas. Depois da interdição, alguns das organizações médicas mais tradicionais continuam resistentes e apoiam tal decisão, em contrapartida alguns países mais liberais apoiam e defendem a regulamentação do seu uso medicinal (2). A importância que a *cannabis* desempenhava antigamente está muito longe de ser a da atualidade devido a dualidade que se depara com a

sua legalização. Embora existam vários estudos sobre o assunto ainda permanecem dúvidas em relação a questão da *cannabis* ser ou não um potencial um fármaco seguro. Há necessidade de mais estudos sobre o assunto, até que se estabeleça um perfil fiável (3).

3. CANNABIS

A *cannabis* é um dos fármacos psicotrópicos mais antigos conhecidos. As espécies mais estudadas e com maior relevância são a *Cannabis indica*, *Cannabis sativa* e *Cannabis ruderalis*, como ilustrado na figura 1 (5).

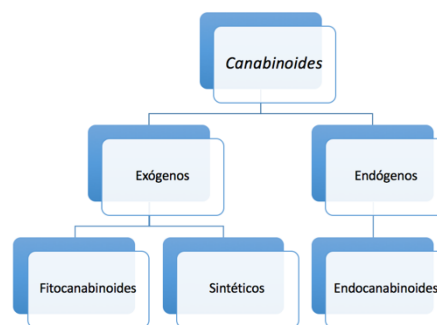


A *Cannabis sativa*, extratos da planta cânhamo da Índia, é um arbusto da família Moraceae. É uma planta que

Figura 1– Espécies da planta *Cannabis* (49).

crece livre principalmente nas regiões tropicais e temperadas. Além de *Cannabis sativa*, outras designações são *marijuana*, *hashish*, *charas*, *bhanga*, *ganja* e *sinsemila*. *Hashish* (haxixe) e *charas* são os nomes dados à resina seca extraída das flores, que apresenta a maior percentagem de compostos psicoativos (de 10 a 20%). Os termos *ganja* e *sinsemila* são utilizados para definir o material seco, contendo cerca de 5 a 8% de compostos psicoativos. *Bhang* e *marijuana* são preparações com menor conteúdo (2 a 5%) de substâncias psicoativas extraídas do restante da planta (6–8).

Encontram-se mais de 400 produtos químicos na *cannabis*, estando cerca de 60 agrupados no grupo dos canabinóides. A canabinóide é a designação geral que inclui substâncias naturais ou sintéticas, que ativam os recetores canabinóides (CBI e CB2) (2,5).



Devido à enorme multiplicidade ampliou-se a classificação para canabinóides endógenos (endocanabinóides) e exógenos (fitocanabinóides de origem vegetal e sintéticos) (2,5).

Esquema 1 – Classificação dos Canabinóides.

3.1 Aspetos químicos

Embora os efeitos psicoativos da *cannabis* sejam conhecidos há muito, foi em 1964, por *Gaoni* e *Mechoulam* que o princípio ativo da planta, o Δ^9 -tetrahydrocannabinol, ou Δ^9 -THC foi isolado de forma pura(6). Para além do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), existem outros compostos em menor quantidade e com efeito psicotrópico não tão significativo, tais como Δ^8 -tetrahydrocannabinol, canabinol (CBN), canabidiol (CBD), entre outros (2,5,9,10).

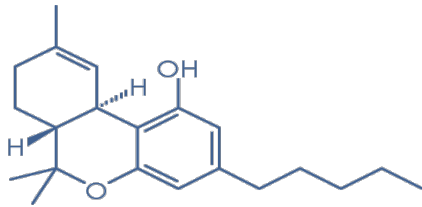


Figura 2 – Estrutura química do Δ^9 -THC (7).

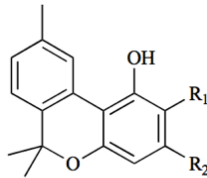


Figura 3 – Estrutura química do CBN (50).

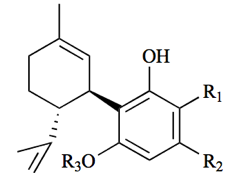


Figura 4 – Estrutura química do CBD(50).

3.2 Sistema Endocanabinoide

Em 1988 conheceu-se o mecanismo de ação do THC no cérebro. Foi comprovado que um recetor era ativado pelo THC e pelos seus análogos, deu-se assim a descoberta do recetor canabinoide (CBI) (3,11), que é principalmente expresso a nível do sistema nervoso central (SNC) em níveis particularmente elevados no neocórtex, hipocampo, gânglios basais, cerebelo e tronco cerebral e medeia os efeitos psicotrópicos dos canabinóides (9,11,12). Após a caracterização molecular deste recetor, seguiu-se a descoberta do primeiro endocanabinoide (ligando endógeno que ativa os recetores canabinóides), a anandamida (AEA), um mediador *eicosanóide*. Posteriormente, em 1993, foi identificado o segundo recetor canabinoide, o CB2, localizado principalmente em órgãos e tecidos periféricos, que parece mediar efeitos do sistema imune. Nos anos seguintes, outros endocanabinóides foram identificados, como por exemplo o 2-araquidonilglicerol (2-AG) (9,12).

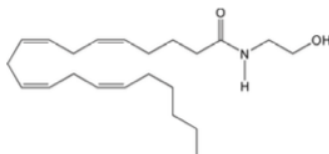


Figura 5 – Estrutura química da AEA(6).

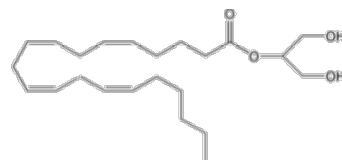


Figura 6 – Estrutura química do 2-AG (6).

Os endocanabinóides são compostos lipídicos da família dos *eicosanóide* derivados da degradação de fosfolípidos de membrana (8,13). Ambas as sínteses de AEA e de 2-AG decorrem em 2 passos. Na síntese da AEA, primeiramente há formação de N-fosfatidiletanamina (NAPE) seguida de uma clivagem por ação da enzima fosfolipase D (FDL). O 2-AG é formado com a intervenção de duas enzimas, DAGL (α e β). As duas sínteses são estimuladas pelo cálcio (Ca^{2+}), não se encontrando armazenados em vesículas como a maioria dos neurotransmissores. São característica como esta, juntamente com o facto de atuarem como mensageiros retrógrados, que os diferenciam de outros neurotransmissores (8,10,11,14).

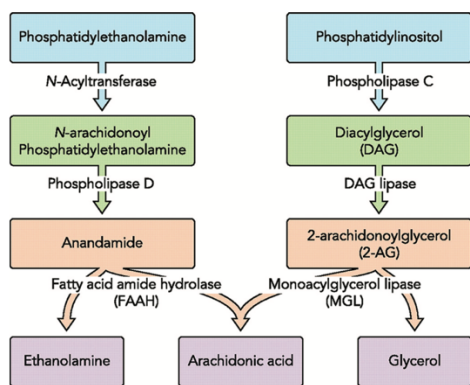


Figura 7 – Síntese e degradação dos endocanabinóides(10).

Uma vez sintetizados, os endocanabinóides não permanecem muito tempo no espaço extracelular sendo rapidamente captados. Supõe-se que este transporte é feito por um mecanismo de transporte facilitado, saturável e dependente da temperatura (8,13). A AEA é degradada por uma hidrólise das amidas dos ácidos gordos (“*fatty acid amide hydrolase*”; FAAH) enquanto o 2-AG é degradado pela FAAH ou por uma lipase de gliceróis (“*monoacylglycerol lipase*”; MAGL) (8,10–12).

O mecanismo completo de como funciona o sistema endocanabinóide ainda não está completamente definido. O que se sabe é que um aumento de Ca^{2+} nas células ativa a síntese dos endocanabinóides. Estes não de ativar os recetores específicos, que por sua vez desencadeiam um processo conhecido por supressão da inibição induzida por despolarização (SID), gerando desta forma um fluxo retrógrado.

Portanto, o sistema endocanabinóide (figura8) é constituído pelos recetores canabinóides, que são recetores acoplados à proteína G, pelos endocanabinóides (anandamida e 2-araquidonilglicerol (2-AG) – os mais estudados), pelas enzimas envolvidas no seu metabolismo, e pelo respetivo transportador membranar (EMT) (12,15,16).

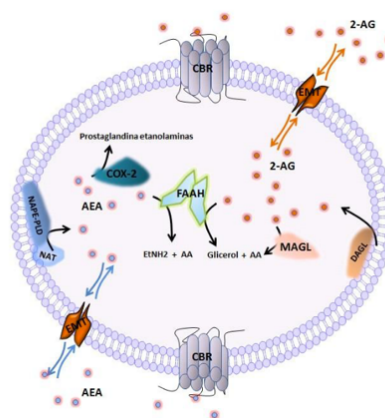


Figura 8 – Sistema endocanabinóide (12).

Este sistema endocanabinóide é amplamente distribuído por todo o cérebro e também pela medula espinhal (figura 9), desempenhando importantes funções na homeostase, incluindo inflamação; regulação do apetite; metabolismo; equilíbrio energético; termogénese; desenvolvimento neuronal; função imunológica; função cardiovascular; digestão; plasticidade sináptica e aprendizagem; dor; memória; movimento; ciclos de sono/vigília; regulação do *stress* e emoção. Baseando na multiplicidade de funções, a modulação dos recetores canabinóides surge então como uma potencial abordagem terapêutica (9,11,12,15).

Os receptores CBI são altamente expressos nos compartimentos pré-sinápticos e axonais, delimitando sua função aos locais de atividade sináptica. Estão localizados na membrana plasmática das terminações nervosas e regulam a liberação de determinados neurotransmissores. Os endocanabinóides AEA e 2-AG ligam e ativam a proteína G acoplada, conseqüentemente há abertura

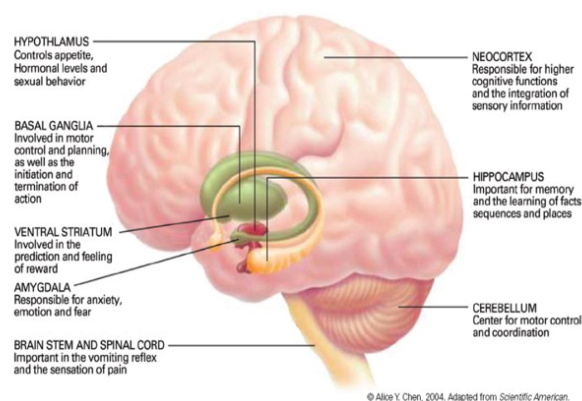


Figura 9 – Localização dos receptores endocanabinóides.

de canais de potássio(K^+), causando hiperpolarização no terminal pré-sináptico e fecho dos canais de cálcio (Ca^{2+}) que inibem a liberação de neurotransmissores inibitórios e excitatórios armazenados (8,15,17). Como referido anteriormente estes receptores estão concentrados no hipocampo exercendo efeitos sobre a memória, no cerebelo tendo influência na perda de coordenação, no hipotálamo ajudando no controle de apetite, na substância nigra e nas vias dopaminérgicas mesolímbicas onde desempenham algumas funções na “recompensa psicológica” (8,10,11).

Durante um processo de inflamação no SNC foi identificada a expressão do recetor CB2, mais precisamente nos neurónios do tronco encefálico e na microglia (10,11,18). Os receptores CB2 estão localizados em células do sistema imunológico e modulam a migração de células deste sistema e a liberação de citocinas que são responsáveis pela regulação da função imune e pelas respostas inflamatórias (10,13,14).

Outros receptores, como por exemplo o GPR55 que exerce vasodilatação local, efeitos alôgenicos e pro-inflamatórios, o TRPV1 (conhecido por capsaicina ou vanilóide) que está envolvida na regulação da dor neuronal através de neurónios aferentes perivasculares e primários, são também ativados pelos compostos canabinóides (10,11).

3.3 Efeitos adversos

As propriedades medicinais da *cannabis* que são conhecidas provêm principalmente do seu teor em THC. No entanto, os efeitos psicotrópicos causados juntamente com a potencial dependência e seus efeitos adversos têm sido argumentos fortes e frequentes que impõem restrições ao seu uso clínico (8,12).

Grande parte do que se sabe sobre os efeitos adversos da *cannabis* medicinal vem de

estudos de utilizadores recreativos. O uso a curto prazo levou ao prejuízo da memória de curto prazo e de tarefas de aprendizagem simples; redução da coordenação motora; discernimento alterado; paranoia ou psicose quando usado em altas doses. O uso crónico, especialmente em indivíduos que começam a usar na adolescência, levou ao vício; alteração no desenvolvimento cerebral e comprometimento cognitivo. O uso prolongado da *cannabis* também é associado à bronquite crónica e ao aumento do risco de alterações crónicas relacionados com psicose, incluindo esquizofrenia e variantes de depressão em pessoas com predisposição. As condições vasculares, incluindo enfarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e acidente isquémico transitório, também foram associadas ao uso da *cannabis*. O uso da *cannabis* para o controlo de sintomas em doenças neurodegenerativas, como Parkinson, Alzheimer, Huntington e Esclerose Múltipla, tem fornecido dados relacionados com alterações da cognição nestes indivíduos. São ainda necessários estudos a longo prazo com o objetivo de encontrar um equilíbrio estável entre efeitos adversos do uso da *cannabis* medicinal com os seus efeitos benéficos de modo a que seja atribuído o estatuto de medicamento (8,9).

3.4 Uso terapêutico dos fitocanabinóides

O THC e Δ^8 -tetrahydrocannabinol e os seus análogos mimetizam a ação da AEA (5) mediado pela ativação dos recetores CBI no SNC. No entanto, esse mecanismo é limitado devido aos efeitos adversos acima referidos. Atualmente é aceite que fitocanabinóides com efeito psicoativo fraco ou inexistente, possam constituir possíveis agentes terapêuticos nos humanos. O canabinóide que despertou o maior interesse neste contexto foi o CBD. Várias atividades conferem ao CBD um alto potencial para uso terapêutico, incluindo efeitos antiepiléticos, ansiolíticos, antipsicóticos, anti-inflamatórios e neuroprotetores. Devido essas características apresentadas, certos Estados aprovaram uma legislação que permite o uso medicinal da CBD para certas condições patológicas. Estudos em animais indicam que uma dose elevada de CBD inibe os efeitos de doses baixas de THC. Além disso, outros estudos clínicos propõem que CBD oral pode prolongar e/ou intensificar os efeitos do THC, neste sentido preparações de CBD combinado com a THC recebeu aprovações regulamentares em vários países europeus e está em estudo em ensaios registrados pela FDA (9).

Aplicações específicas da CBD ganharam forças recentemente em diabetes, cancro, doenças crónicas e neuropáticas, e doenças neurodegenerativas (9). CBD atua como um agonista inverso nos recetores CB2, o que pode explicar algumas de suas propriedades anti-inflamatórias, pois antagonistas nos recetores CB2 são capazes de inibir a migração de células imunes (16).

A AEA é rapidamente hidrolisada pelo que a sua utilização clínica se encontra reduzida

mesmo apresentado propriedades farmacológicas semelhantes às do THC. Outras estratégias promissoras exploram a intervenção com processos de inativação (por exemplo, inibidores da enzima de degradação, a FAAH), aumentando os níveis dos endocanabinóides ou então a ativação dos outros recetores para além dos CB's como os GPR55 e TRPV1. Estas estratégias potenciam as atividades dos endocanabinóides, limitando os efeitos adversos indesejáveis (12).

O domínio da pesquisa de canabinóides cresceu muito nos últimos anos e trouxe ao de cima distintas funções, tanto em condições normais, como patológicas. Vários estudos vieram a comprovar que o sistema endocanabinóide desempenha papéis significativos em muitos processos biológicos (14).

3.5 Canabinóides sintéticos

Os agonistas de recetores canabinóides foram inicialmente desenvolvidos na tentativa de que eles substituíssem os analgésicos opióides e AINES (8). Os canabinóides sintéticos são referidos como substâncias com características estruturais que permitem a ligação a um dos recetores canabinóides, isto é, CBI ou CB2. Podem ser divididos em canabinomiméticos que mostram atividade farmacológica semelhante a *cannabis* (principalmente agonistas em CBI) e antagonistas que se ligam aos recetores CB2 sem produzir efeitos semelhantes a *cannabis* bloqueando os recetores para outros compostos (19).

Tabela I – classificação dos canabinóides sintéticos, com base nas estruturas químicas das moléculas, sugerida por Howlett *et al.* E Thakur *et al.* Adaptado de (19,20).

TIPO DE CANABINÓIDES	EXEMPLOS
Clássicos	THC e seus análogos sintéticos (HU-210, AM-906, AM-411, O-1184)
Não clássicos	Ciclohexilfenóis ou 3-arilciclo-hexanóis (CP-47.497-C8, CP-55.940)
Híbridos	Combinações de características estruturais de canabinóides clássicos e não clássicos (AM-4030)
Aminoalquilindoles (AAIs)	Naftoilindoles (JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-015, JWH-122, JWH-210, JWH-081, JWH-200, WIN- 55,212); Fenilacetilindoles (JWH-250, JWH-251); Naftilmetilindoles e benzoilindoles (AM-694, RSC-4)
<i>Eicosanóides</i>	Endocanabinóides e seus análogos
Outros	Diarilpirazoles (Rimonabant®). O primeiro antagonista seletivo do recetor CBI que foi usado para tratar de problemas relacionadas com o peso. Foi retirado do mercado porque apresentava efeitos adversos graves.

4. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

O sistema nervoso (SN) é constituído pelo encéfalo, medula espinhal, nervos e recetores sensoriais. É responsável pelas sensações, pelas atividades da mente, pelos movimentos e pela estimulação do sistema endócrino. É subdividido em SNC que consiste no encéfalo e medula espinhal, e em sistema nervoso periférico (SNP) que consiste em recetores sensoriais, nervos, gânglios e plexos. O SNC é formado por neurónios e células não neuronais que desempenham um papel crucial em quase todas as funções do corpo humano (21). Devido a complexidade do SNC qualquer alteração das suas funções implica sérias dificuldades de terapêutica. Neste sentido é uma área na qual a intervenção farmacológica desempenha papel crucial na tentativa de melhorar e aumentar as condições de vida (8).

As doenças neurodegenerativas são alterações crónicas e progressivos caracterizados pela perda gradual de neurónios em áreas do SNC. Normalmente, os neurónios mortos no SNC maduro não são substituídos, nem os seus terminais se regeneram quando há interrupção nos axónios. Esta degradação irreversível pode provocar ataxias e alterações na funcionalidade do cérebro, originando desta forma a demência (8,22,23). Os humanos nascem com milhões de neurónios. Com a passagem do tempo, no processo natural que é o envelhecimento, alguns neurónios vão-se perdendo e morrem. O nosso organismo é apenas capaz de produzir um número muito restrito de novos neurónios não conseguindo restaurar esta perda (22).

Apesar das doenças neurodegenerativas terem maior prevalência nos idosos devido ao fator de risco que é a idade, por vezes os neurónios degeneram ou morrem mais rápido do que o normal do que é suposto. Alguns mecanismos comuns implícitos à natureza progressiva das doenças neurodegenerativas foram elucidados: misfolding e agregação proteica, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, stress oxidativo e inflamação, mesmo sendo diferente a etiopatogenia dessas doenças (23,24).

Tabela 2 – Doenças neurodegenerativas de acordo com o local da lesão (22).

DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS	LOCAIS ONDE HÁ MORTE OU DEGENERAÇÃO
Doença de Alzheimer	Córtex cerebral
Doença de Parkinson	Substância nigra
Esclerose Lateral Amiotrófica (E.L.A)	Morte dos neurónios motores da espinal medula
Esclerose Múltipla	Cerebelo e espinal medula
Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF)	Danos no SNP

Apesar da etiologia das doenças neurodegenerativas serem diferentes, para além dos mecanismos acima referidos, há determinadas características que também são semelhantes, como é o caso de algumas consequências derivadas das doenças. Determinados processos fisiológicos como o ciclo circadiano são afetados com a degeneração. Há quem defenda que estes distúrbios precedem os sintomas cognitivos e motores, conforme a doença em causa. Facto é que os doentes neurodegenerativos, conforme há progressão da doença experienciam perturbações no ciclo do sono, que se torna fracionado ao longo da noite e durante o dia deparam com sonolência. Um outro efeito que os doentes contestam são episódios dolorosos, que apesar de existirem poucas evidências sobre as características e sobre o seu impacto real na doença, são frequentes (25,26). Uma outra característica sobreposta nas doenças neurodegenerativas são alterações precoces no metabolismo da glicose no cérebro, que normalmente estão diminuídas nestas patologias. Esta alteração tem sido referida como um estagio muito inicial das doenças neurodegenerativas (27,28). Todos os exemplos aqui expostos são sintomas que, ou condicionam de forma negativa na qualidade de vida dos doentes, pelo que não podem ser depreciados, ou que podem ser ocorrências que sirvam de diagnóstico.

4.1 Sistema canabinóide e Neurodegeneração

As doenças neurodegenerativas, até a data não têm cura. As terapêuticas atuais focam no tratamento dos sintomas e tentam atrasar a progressão das doenças. Demonstrou-se que a sinalização endocanabinóide é alterada em muitas destas doenças, portanto acredita-se que, a modulação do sistema endocanabinóide poderá ser uma alternativa útil no tratamento da neurodegeneração. Nesta perspectiva, têm decorridos estudos numa tentativa de perceber melhor o mecanismo deste sistema (23,24).

O sistema canabinóide, como referido anteriormente, está disperso pelo SN e é, portanto, importante no controlo de uma série de processos neurofisiológicos. Neste sentido, o sistema endocanabinóide está ganhando espaço como regulador crucial no destino das células neuronais conferindo desta forma neuroprotecção. Certos canabinóides demonstraram limitar a ação dos vários estímulos citotóxicos, impostos pela neurodegeneração: excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, stress oxidativo e inflamação. Tais propriedades são aliciantes para o desenvolvimento de novas estratégias para tratar condições neurodegenerativas de etiologia diversificada (18,29). Uma das características mais importantes dos canabinóides como potenciais neuroprotetores é devido as suas múltiplas funções, ampliando desta forma o seu espectro de atividade. Este aspeto é particularmente importante nas doenças neurodegenerativas, uma vez que o declínio da função neuronal é provavelmente devido ao envolvimento dos diferentes processos patológicos acima referidos, que parecem ser modulados pelo sistema de sinalização endocanabinóide. O amplo espectro de atividade, pode ser aproveitado no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para tratar condições neurodegenerativas (14,18).

Apesar do papel fisiológico importante que o recetor CBI desempenha em processos como o apetite, a dor, e a cognição, ele é suscetível de ter uma utilidade limitada como alvo de fármacos devido à sua atividade psicoativa, juntamente com o fato de ser *downregulated* em determinados estados neurodegenerativos. Alvos alternativos que podem ser mais úteis incluem o desenvolvimento de ligandos aos recetores CB2, uma vez que este recetor desencadeia atividades anti-inflamatórias e promove a neurogênese, além de estar desprovido de efeitos colaterais psicoativos (18).

Os recetores CB2 inicialmente foram descartados como alvos terapêuticos porque pensava-se que não se encontravam no cérebro, por isso foram considerados recetores canabinóides periféricos. Depois de se descobrir, recentemente, a presença deles no SNC, as pesquisas têm-se virado para esta questão. Sabe-se que em condições fisiológicas normais, os recetores CB2 não exercem as funções atribuídas à *cannabis*, porém são sobreexpressos no cérebro em condições patológicas, inclusive em distúrbios

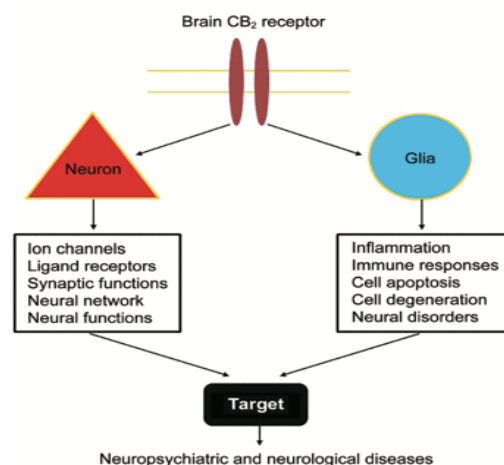


Figura 10 – Recetor CB2 vs. doenças neurodegenerativas (30)

neurodegenerativos. Este contexto levou a que os caracterizassem como recetores indutivos, ou seja são expressos de acordo com estímulos provocados por patologias. A sua distribuição no cérebro é mais marcante nas terminações pós-sinápticas e a sua ativação diminui o disparo e a excitabilidade de neurónios VTA. Neste enquadramento, salvaguardar a integridade e a sobrevivência neuronal é uma das hipóteses terapêuticas mais promissoras dos canabinóides alvo de CB2. O potencial neuroprotetor é a resultado da sua localização em tipos de células-chave que são críticas para a manutenção da integridade do SNC, como por exemplo astrócitos ativados, microglia, oligodendrócitos e células progenitoras neurais, e também presente na barreira hematoencefálica. Essa multiplicidade de locais permite agonistas de ativarem o CB2, de modo a que haja um controlo seletivo sobre as funções específicas desempenhadas por essas células em casos de degeneração, de proteção e/ou de reparo. Os recetores CB2 em células da microglia recrutadas para onde ocorre a neurodegeneração, parecem ser cruciais para proteger a integridade e função neuronal. Apresentando estas particularidades eliciam a investigação na sua possível ação terapêutica (14,30,31).

Tudo indica que processos como regulação da homeostase do Ca^{2+} , função mitocondrial, suporte trófico e inflamação estão envolvidos aquando da sinalização dos recetores CBI e CB2. Entretanto outros recetores sensíveis aos canabinóides, como o PPAR γ e o TRPV1, estão ganhando interesse em suas propriedades anti-inflamatórias, como o GRP55 e o GPR18 que demonstraram regulação no recrutamento e a ativação da microglia e estão envolvidos na dor neuropática. Estas proteínas podem revelar novos alvos para o desenvolvimento de fármacos para tratar as patologias, que estão associadas à inflamação e dor neuropática (18,24).

4.2 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer caracteriza-se pela morte neuronal de determinadas partes do cérebro, resultando em deficiência progressiva e incapacitação, ou seja é caracterizada por um declínio (16). É a forma mais comum de demência, que representa mais de 60% dos casos afetando cerca de 47.5 milhões de pessoas em toda a população da humanidade. Infelizmente, como resultado do envelhecimento da população, espera-se que esse número atinja 135 milhões até 2050 (24,32). A DA tipicamente começa com deficiências leves na memória de curto prazo, aprendizagem, comunicação e orientação espacial. No estadió moderado da doença, os défices começam a afetar a vida cotidiana, incluindo as funções mais básicas. Nos estádios mais tardios da, existe uma perturbação geral da capacidade cognitiva. Conforme a doença progride, os pacientes tornam-se cada vez mais suscetíveis a desenvolver outras doenças também (16).

Existem dois tipos de Doença de Alzheimer:

- Esporádica: que é a forma mais comum, afeta indivíduos que podem ter ou não antecedentes familiares da doença e pode afetar adultos de qualquer idade, mas ocorre habitualmente após os 65 anos. Apesar de algumas hipóteses, a sua causa ainda permanece desconhecida (33,34). É menos clara e ainda não está definida, no entanto, pesquisas recentes indicam que ela pode resultar de uma interação complexa entre vários fatores ambientais e vários genes suscetíveis (16).

- Familiar: a doença é transmitida entre gerações e manifesta-se normalmente entre os 40 e 60 anos. É a forma mais rara e resulta de mutações no gene PPA (Proteína precursora do Amilóide), ou nos genes da presenilina 1 e 2, que codificam os complexos γ -secretase e β -secretase que medeiam o *splicing* da PPA (8,16,33,34).

4.2.1 Fisiopatologia da doença

Embora a DA familiar e a esporádica diferem em suas causas, a progressão da doença parece ser a mesma. Ambas exibem uma cascata neurodegenerativa que parece ser instigada pelo acúmulo de A β (placas senis) e TAU hiperfosforilado (emaranhados neurofibrilares – NFT's) assim como atrofia (perda neuronal). A cascata induz neuroinflamação e *stress* oxidativo, o que cria um ambiente neurotóxico que potencializa a neurodegeneração e, eventualmente, leva ao declínio cognitivo. Outros efeitos provocados pela a neurodegeneração induzida por A β é a aumento dos níveis do glutamato no líquido cefalorraquidiano, e os neurónios colinérgicos são perdidos em determinadas áreas cerebrais que são relevantes para o processamento da memória (16). Também é caracterizada pela

ativação continuada da microglia nas áreas que contêm as placas gerando um ambiente ainda mais abundante nos quesitos da inflamação e *stress* oxidativo (18). As células da microglia induzem a liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a interleucina (IL) -1 β , IL-6, e o fator de necrose tumoral α (TNF- α). IL-1 β e TNF- α são considerados como citocinas primárias responsáveis pela inflamação crónica em AD (14).

Há várias hipóteses que tentam explicar o mecanismo da doença. Relativamente aos fatores não genéticos, onde se incluem as alterações químicas que provocam danos às células cerebrais, supõe-se as seguintes hipóteses: colinérgica, cascata de amiloide e proteína tau.

HIPÓTESE COLINÉRGICA

Na hipótese colinérgica sabe-se que a acetilcolina desempenha um papel crucial no SNC e está envolvida nas funções cognitivas. Os neurónios colinérgicos, incluindo os neurónios que formam núcleo basal de *Meynert*, são severamente perdidos, devido a disfunção do sistema colinérgico que se justifica pela redução tanto da acetilcolina e da colina, como da atividade da acetilcolintransferase. Esta disfunção poderá levar à um fenómeno designado MCI (défice cognitivo ligeiro) que pode evoluir, ou não para a DA (8). A DA está associada a encolhimento do cérebro e perda localizada de neurónios, principalmente no hipocampo e parte basal do prosencéfalo. A perda de neurónios colinérgicos no hipocampo e no córtex frontal é uma das características da doença, e acredita-se que esteja por trás da deficiência cognitiva e da perda da memória de curto prazo (8,16).

CASCATA AMILOIDE

Misfolding proteico é um processo que consiste na formação e adoção de conformações anómalas por determinadas proteínas de maneira a que elas tendem a formar enormes agregados insolúveis, de forma a que estas proteínas não sejam funcionais, podendo até a levar à morte neuronal. No SN, os agregados frequentemente formam estruturas distintas, conhecidas como depósitos amilóides (8).

Na DA, as placas amilóides, ou placas senis consistem em agregados dos fragmentos A β da PPA. O péptido A β é clivado da PPA, por várias enzimas secretases (α , β e γ) que determinam o comprimento do péptido. A forma de A β_{40} (40 aminoácidos de comprimento) é mais prevalente, mas a forma A β_{42} (42 aminoácidos de comprimento) é mais propensa a agregar e está mais ligada à toxicidade. O papel da A β na doença, até hoje não está completamente esclarecido, mas pode induzir direta ou indiretamente efeitos neurodegenerativos, como defeitos sinápticos através de interações com recetores, ativação de caspases, formação de poros e disfunção do transporte através da desregulação da cinase. Muitos dos efeitos tóxicos associados à expressão de A β em modelos de cultura animal e

celular requerem a presença da proteína tau, indicando uma possível ligação entre a toxicidade do péptido e a outra patologia principal associada à DA (8,16,33).

TAU

A TAU é a proteína da qual agregados neurofibrilares são compostos. É um constituinte normal dos neurónios, associada e envolvida na estabilização e espaçamento dos microtúbulos intracelulares, bem como na regulação do transporte axonal, assim como nas cinases e nas fosfatases. A DA ela torna-se anormalmente fosforilada devido a por exemplo presença de radicais livres de oxigénio e níveis elevados de colesterol, que induzem um sinal nocivo nos recetores neuronais, levando à hiperfosforilação irreversível da proteína, com consequente formação dos NFT's. Acredita-se que a proteína se dissocie dos microtúbulos e começa a agrupar-se, sendo removido dos axónios. Na DA a fosforilação da TAU é aumentada aproximadamente quatro vezes e algumas formas da proteína fosforilada não se ligam aos microtúbulos agregando-se mais facilmente do que as não modificadas. Como já foi referido na teoria da cascata amilóide, é possível que a fosforilação da TAU seja reforçada pela presença das placas de $A\beta^{(14)}$. Porém atualmente sabe-se também de mutações no gene da TAU que são suficientes para desencadear uma doença neurodegenerativas (8,33).

4.2.2 Terapêutica dos canabinóides na Alzheimer

Apesar de todos os esforços envolvidos na procura da cura, esta ainda não foi descoberta e continua a ser a doença neurodegenerativa com mais despesas sociais. Os tratamentos atuais apenas oferecem limitados benefícios terapêuticos. Existem quatro medicamentos aprovados disponíveis, três deles são inibidores da acetilcolinesterase (rivastagmina, donepezil e galantamina) e um antagonista do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA), a memantina. Infelizmente, todos eles apresentam a efeitos adversos. Os inibidores da acetilcolinesterase podem causar náuseas, vômitos, diarreia e perda de peso enquanto que a memantina é conhecida por causar alucinações, tonturas e fadiga. Além disso, nenhum dos tratamentos previne ou reverte a progressão da doença, mas sim trata os sintomas da doença e ainda assim, com eficácia limitada (8,16,29). É improvável que um único fármaco que atue em um único alvo diminua a complexidade da cascata de processos que leva à DA. Por conseguinte, uma abordagem de um fármaco multifuncional, mirando uma série de patologias na DA, proporcionará benefícios melhores e mais abrangentes (16,29). A vantagem dos canabinóides na neuroproteção é o seu perfil de amplo espectro determinado pela sua atividade em múltiplos locais moleculares, não só dentro do sistema endocanabinóide, mas também fora dele (14,29,31).

Inúmeros recetores CBI no hipocampo e no córtex cerebral foi uma das indicações precoces de que o sistema endocanabinóide poderia desempenhar um papel na patogénese da DA. Na DA, a recetores de CBI e CB2 expressam um aumento significativo, principalmente nas áreas onde se encontram as placas, enquanto a expressão neuronal do recetor CBI é reduzida, particularmente nos gânglios basais (18).

Ao longo dos anos, têm-se realizados estudos com canabinóides naturais e/ou sintéticos com o intuito de perceber como aqueles podem atuar na DA. Estudos recentes demonstraram que o fitocanabinóide, THC, tem a capacidade de inibir competitivamente a enzima acetilcolinesterase (AChE), aumentando desta forma os níveis de acetilcolina (ACh). Também, dois estudos em 2014 demostram que em pequenas doses de THC, ele é capaz de diminuir ou atrasar a produção de A β , deste modo prevenir a agregação de péptidos A β , o que poderá dificultar a formação da placa. Em 2016, foi publicado resultados de um estudo que veio a demonstrar que os canabinóides tanto afetam a acumulação de A β como têm interferência na inflamação nas células nervosas (18,35,36).

O uso de THC tem sido utilizado para a melhoria da sintomatologia dos efeitos secundários desencadeados pela medicação para a DA, inclusive náuseas, vômitos, diarreia e perda de peso.

Em outros estudos, CBD, um fitocanabinóide não psicoativo, demonstrou propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias e antioxidantes *in vitro*. Aquele detém várias características que poderão ser exploradas para o tratamento da doença, incluindo a prevenção da excitotoxicidade, a redução dos

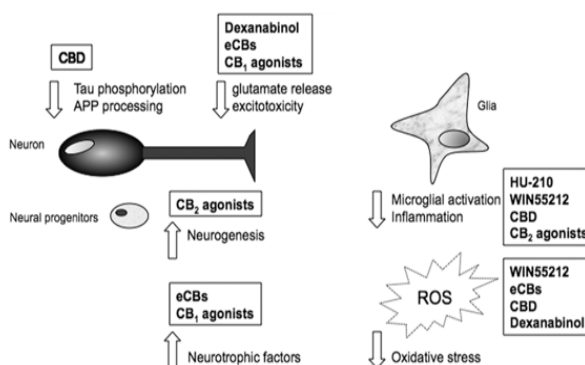


Figura II - Alvos dos canabinóides relevantes para neurodegeneração(18)

mediadores pró-inflamatórios, a capacidade de eliminar as espécies reativas de oxigênio (ROS) e ainda reduzir a oxidação lipídica. Assim sendo, é investigado como uma possível opção de terapêutica para DA. Os estudos demonstram a capacidade do CBD para reduzir a gliose reativa e a resposta neuroinflamatória, bem como para promover a neurogênese. Importante realçar que o CBD também reverte e evita o desenvolvimento de défices cognitivos em modelos de roedores DA. Estudos em ratinhos transgênicos A β PP/PS1, utilizando

combinações de CBD e THC, vieram mostrar que o CBD pode opor-se aos efeitos psicoativos associados ao THC e possivelmente melhorar os benefícios terapêuticos de qualquer outro fitocanabinoide utilizado em monoterapia, e também permitiu uma prevenção da memória e redução dos défices provocados pela doença. O potencial terapêutico *in vivo* da CBD em DA ainda não foi profundamente documentado, no entanto, há uma série de estudos que relataram os efeitos da CBD em modelos farmacológicos de DA (16,18).

Tabela 3– Efeito dos canabinóides isolados ou combinados em alguns estudos. Adaptado de “*In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer’s Disease*”(16).

ESTUDOS IN VITRO UTILIZANDO A CDB	
MODELO DE ESTUDO	EFEITOS OBSERVADOS
Células Neuronalis PC12	Proteção contra a neurotoxicidade A β e stress oxidativo; \uparrow da sobrevivência celular; \downarrow das espécies reativas de oxigênio e peroxidação lipídica; inibição da hiperfosforilação da proteína TAU
Toxicidade neuronal causada por Glutamato	Propriedades antioxidantes; \uparrow da migração da microglia
Microglia Primária	Melhoria da viabilidade celular
Células PC12 e SH-SY5Y	Melhorias da viabilidade celular
Células SH-SY5Y	Proteção contra a neurotoxicidade A β
Células SH-SY5Y ^{APP+}	\uparrow da sobrevivência celular
ESTUDOS IN VIVO UTILIZANDO A CDB	
Ratos inoculados com péptido A β 42 humano	As respostas neuroinflamatórias induzidas pela A β \downarrow pela \downarrow da expressão de genes e mediadores pró-inflamatórios; \downarrow gliose reativa reduzida
Ratinhos injetados intraventricularmente com A β fibrilante	\downarrow da ativação da microglia e reversão de um défice de memória de referência espacial
Ratinhos transgênicos APPxPSI	Recuperação de défices de memória; impedimento do desenvolvimento de défices de memória de reconhecimento social; sem efeito sobre A β
ESTUDOS IN VIVO UTILIZANDO A CDB - THC	
Ratinhos transgênicos jovens com APPxPSI	Maior défice de memória na tarefa de reconhecimento; \downarrow dos níveis de A β 42 solúvel e alteração da composição da placa; \downarrow moléculas inflamatórias
Ratinhos transgênicos idosos com APPxPSI	Cognição restaurada na tarefa de reconhecimento; sem efeito sobre A β ou reatividade na microglia
Ratinhos transgênicos com Taupatia	\downarrow de A β e de TAU no hipocampo e córtex cerebral, \downarrow de iNOS

4.2 DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson (PD) é o segundo distúrbio neurodegenerativo mais comum após a doença de Alzheimer. A idade constitui um fator de risco na medida em que a incidência da doença aumenta proporcionalmente com aquela. Neste contexto, prevê-se que o número de doentes venha a aumentar conforme aumenta a esperança de vida do ser humano. Apesar de afetar ambos os sexos, há um ligeiro predomínio para o sexo masculino. O número de pessoas com DP é delimitado em aproximadamente 9 milhões até 2030 nos 15 países mais populosos do mundo (37,38). A DP habitualmente surge depois dos 55 ou 60 anos de idade. As características que definem a doença são descritas por rigidez muscular, perda de expressão facial, tremor, marcha lenta e perda geral do movimento. Apesar das características serem basicamente a nível motor, cada vez mais, os sintomas não-motores da DP (perda do olfato, depressão, ansiedade, dor na bexiga e intestino, ataques de pânico, entre outros) estão sendo reconhecidos como partes fundamentais da sintomatologia geral (21,37,39).

A DP ocorre frequentemente sem causa implícita óbvia, porém há hipóteses que apontam que pode ser resultado de isquemia cerebral, de encefalite viral ou outros tipos de danos. Também observa-se que os sintomas presenciados pela doença podem ser instigados por determinados fármacos, como por exemplo aqueles que reduzem a quantidade de dopamina no cérebro, como a reserpina e a clorpromazina (8).

4.2.1 Fisiopatologia da doença

A DP é idiopática causada essencialmente por fatores ambientais mas, há formas hereditárias raras (8,38). Partilha das mesmas características que a DA, ambas doenças neurodegenerativas, da lesão ser causada por *misfolding* e agregação proteica, ajudadas pelos mecanismos da morte neuronal, especificamente excitotoxicidade, *stress* oxidativo e apoptose (8).

Neurologicamente é uma doença que compromete os gânglios da base. É caracterizada pela destruição e disfunção de células dopaminérgicas na região da substância nigra e a degeneração dos terminais nervosos no corpo estriado, resultando em deficiência de dopamina nos terminais nervosos do estriado no prosencéfalo (8,38). Essas mudanças causam prejuízos não somente ao sistema motor, mas também aos sistemas cognitivos e neuropsicológicos (38). Os sintomas começam a aparecer só quando os níveis de perda da dopamina atingem os 20-40% do normal. Esta deficiência provoca inúmeros sintomas, mas os mais claramente relacionados com ela é a hipocinesia. Outros sintomas como a rigidez e o

tremor implicam um envolvimento mais complexo de outros transmissores como a acetilcolina, a noradrenalina, a 5-hidroxitriptamina e o GABA (8).

A via nigroestriado é uma das vias de dopamina no cérebro que regula o movimento. Na doença ela é lesada e duas outras consequências secundárias seguem-se: a hiperatividade dos neurónios dopaminérgicos remanescentes, que mostram um aumento na velocidade de renovação do transmissor e aumento no número de recetores de dopamina, o que produz um estado de hipersensibilidade pela desnervação (8,38,39).

A DP, bem como outras várias doenças neurodegenerativas, partilham a existência de agregados proteicos intracelulares. São conhecidos como corpos *lewy*, e estão presentes em várias partes do cérebro quando há a patologia. São constituídos maioritariamente por α -sinucleína, definida como uma proteína sináptica presente em grandes quantidades nos cérebros normais, cuja função é supostamente a reciclagem da vesícula sináptica. Quando mutações (raras) ocorrem há *misfolding* desta proteína que compromete a sua função, o que resulta em comprometimento do armazenamento da dopamina em vesículas. Outra mutação relacionada com a DP é relativamente à proteína *parkina* que participa na degradação intracelular de proteínas degeneradas, não podendo desta forma proceder a degradação proteica dos *corpos lewy*. Este quadro desenvolve na esperada neurotoxicidade, provocada pelas espécies reativas de oxigénio, stress oxidativo e neuroinflamação (8).

4.2.2 Terapêutica dos canabinóides na Parkinson

Os tratamentos atuais incluem terapias de substituição dopaminérgicas, que promovem alívio de alguns dos sintomas, mas não há terapias disponíveis que revertem qualquer dos mecanismos patológicos ou a sua progressão (8,14). Nos dias de hoje, os fármacos utilizados são a levodopa e vários agonistas da dopamina, infelizmente associados a efeitos adversos como a discinesia quando usados cronicamente (8,14).

Há uma necessidade urgente de terapêuticas mais seguras que possam tratar todos os sintomas, quer motores, quer os não-motores da doença e fármacos que retardam a progressão da doença, quiçá medicamentos que curam. Vários estudos foram feitos com o intuito perceber como funciona o sistema endocanabinóide e como se dá os mecanismos da ativação dos recetores CB. Os endocanabinóides e agonistas canabinóides sintéticos ativam o sistema dopaminérgico e desempenham um papel muito importante na modulação do comportamento motor assim como na neuroproteção e também melhoram a sobrevivência de neurónios produtores de dopamina. Doentes com DP apresentam aumento de expressão de recetores CB2 em células da microglia. Uma ativação destes recetores leva a uma

diminuição da ativação da microglia, causando diminuição de défices funcionais e aumentando as citocinas anti-inflamatórias (10,14,30,39).

Outros estudos demonstraram que a ativação de CBI pode causar efeitos colaterais que podem agravar os principais sintomas da DP, como por exemplo exacerbação da bradicinesia, isto fez com que não fosse alvo terapêutico a não ser na tentativa de antagonizar. Surpreendentemente, ou não, os canabinóides demonstraram propriedades antioxidantes. Este atributo dota os canabinóides de mais uma vertente de ação, esta com um mecanismo independente dos recetores CB. Esta via envolve controlo de defesas antioxidantes endógenas. Em resumo, o agonismo de CB2 com o antagonismo de CBI, juntamente com as propriedades antioxidantes melhoram os sintomas manifestados na DP (10,30,39).

No entanto, não há consenso em relação as potencialidades do uso da *cannabis* devido as preocupações quanto a falta de padronização e regulação, dosagem ainda não definida, assim como possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas (30).

As duas doenças aqui expostas partilham de muitas semelhanças, não só por serem doenças neurodegenerativas, mas pelos seus mecanismos de ação que partilham, de determinados sintomas em comum, assim como um potencial alvo de tratamento em comum.

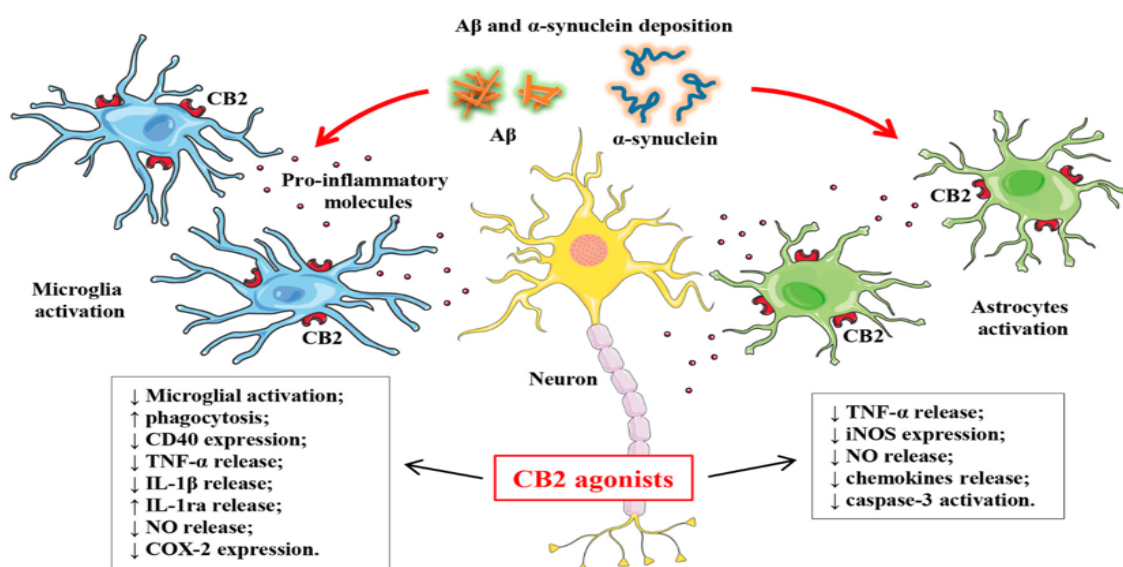


Figura 12 – Propriedade anti-inflamatórias e neuroprotetoras dos agonistas CB2 em AD e PD (30)

Tabela 4 – Alterações no sistema canabinóide endógeno em DA e DP. Adaptado em "The influence of cannabinoids on generic traits of neurodegeneration" (24)

DOENÇA	Recetor CB1	Recetor CB2	Níveis endo-canabinóides	Síntese de endo-canabinóides	Degradação de endocanabinóides
ALZHEIMER		↑ no Córtex entorrinal e parahipocampo	↓ AEA no córtex frontal médio e temporal	↑ DAGL (α e β).	↑ MGL e FAAH
PARKINSON	↓ na substância nigra; ↑ nas áreas dopaminérgicas		AEA ↑ no líquido cefalorraquidiano ; ↑2-AG no paleoestriado		↓ EMT e FAAH

5. TERAPÊUTICA CANABINÓIDE NO MERCADO?

Atualmente existem no mercado três produtos sintetizados a base de canabinóides aprovados pela FDA. Marinol[®] e Syndros[®] que partilham o mesmo composto, o dronabinol, e só se diferenciam na forma farmacêutica sendo respetivamente cápsulas e formulação líquida, e Cesamet[®], composto pelo canabinóide sintético nabilone (40). Alguns medicamentos também contêm canabinóides naturais, como é o caso Sativex[®] (Nabiximols) (19).

Sativex[®] é um nebulizador bucal de um extrato formulado da planta *Cannabis sativa* que contém os principais canabinóides THC e CBD em doses padronizadas, assim como outros canabinóides específicos. Desenvolvido por GW Pharma para melhorar os sintomas relacionados com a rigidez muscular (espasticidade) na esclerose múltipla, foi o primeiro medicamento a base de *cannabis* a obter aprovação legislativa como medicamento (11,41–43). A esclerose múltipla é definida como uma doença autoimune neurodegenerativa, crónica e inflamatória (11,41,44). A doença é de origem idiopática, provoca desmielinização resultando em lesões cerebrais localizadas. A desmielinização condiciona a condução dos potenciais de ação, dando origem à inúmeros sintomas (11,21), estes vão depender da localização onde a inflamação e a desmielinização no SNC ocorre. Incluem espasticidade, dor crónica nas extremidades, parestesias de mãos e pés, fadiga, alterações cognitivas, alteração de humor e depressão (41,45). Apresentando estes sintomas e com o intuito de melhorar a qualidade de vida destes doentes, Sativex[®] foi alvo de imensos estudos até ser aprovado e ainda continua sendo na tentativa ramificar os seus benefícios terapêuticos para outras doenças, inclusive as neurodegenerativas. Desta forma, outras possíveis utilizações no campo das neurodegenerações têm surgido para Sativex[®]. Estudos decorrem no sentido de demonstrar as

propriedades benéficas da associação de THC e CBD na doença de Huntington. Huntington é uma doença neurodegenerativa genética, autossômica dominante, caracterizada por comprometimento da coordenação muscular e capacidade cognitiva, assim como mudanças de comportamento, devido uma mutação do gene huntingtina. Mutação que induz a morte e disfunção de neurónios em certas regiões do cérebro, como o *putámen*, o núcleo caudato e o córtex cerebral. Huntington detém as características habituais de uma doença neurodegenerativa que envolve inflamação, aumento da atividade da microglia, *stress oxidativo*, originando desta forma distúrbios psiquiátricos e declínio cognitivo (10).

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

O número de pessoas afetadas pelas doenças neurodegenerativas, atualmente chega aos milhões, deste modo torna-se imperativo que a comunidade científica dedique os seus esforços numa tentativa esperançosa de reprimir a progressão ou até mesmo propor a cura às patologias referidas. As doenças neurodegenerativas são de multiplicidade etiológica, havendo desta forma necessidade de uma crescente quantidade de fármacos como opções para tratamento. Os esforços dispensados na procura de novos alvos terapêuticos, impulsionou a *cannabis* para um foco privilegiado que suscita cada vez mais dúvidas sobre a real potencialidade benéfica. Neste contexto, têm sido realizados vários estudos.

A última aposta de *GW Pharma* para um medicamento a base de canabinóides é *Epidiolex*[®], uma formulação líquida de CBD puro, cuja indicação será para epilepsia precoce (em crianças) quando há resistências a fármacos. Os estudos tiveram início em 2007 quando se demonstrou atividade anti-epileptiforme e anticonvulsivante, em 2013 iniciou-se o programa clínico órfão juntamente com FDA e obteve designação de medicamento órfão nos EUA. Recentemente, em 2016, os resultados da Fase 3 já foram divulgados. Apesar da epilepsia não ser uma doença neurodegenerativa, pode ser consequência de uma tornando-se num sintoma; e apesar dos estudos serem direcionados para epilepsia precoce, ainda assim, os estudos podem fornecer dados concisos de como funciona o CBD no SNC quando este é lesado e quem sabe poderá ser expandido a aprovação para outras patologias degenerativas (46).

Cara Therapeutics é uma das farmacêuticas que tentam expandir para o mundo dos canabinóides. Desenvolveu um produto designado como “CR701” que é um agonista para os recetores CB. Este produto está na fase pré-clínica dos estudos e a sua possível indicação será para neuropatia, sendo uma alternativa para os opióides⁴⁰. Poderá ser uma opção viável para doentes neurodegenerativos que sofrem de dor neuropática. Ainda na questão da dor

neuropática, a indústria *Zynerba Pharmaceuticals* tem em desenvolvimento um pro-fármaco do THC formulado em *patch*, o “ZYN001”, para o tratamento da dor crónica. A mesma indústria tem desenvolvido, já na fase dois, o produto “ZYN002” que é um gel a base de CBD indicado para a epilepsia refratária (47).

Uma investigação internacional financiada pelo Prémio Belard Santa Casa da Misericórdia, foi liderada por um grupo de investigadores dos Centros de Neurociência e Biologia Celular da Universidade de Coimbra (CNC), que colaboraram juntamente com a Investigação Biomédica em Doenças Neurodegenerativas de Espanha, com o objetivo de investigar o potencial efeito “glucoregulador” do THC no cérebro ao ativar os recetores CB2 em modelos com a patologia da DA numa fase inicial. O estudo realizado tanto *in vitro*, como *in vivo* demonstrou, pela primeira vez, que de facto CB2 possui um papel “glucoregulador” no cérebro, e que este processo regulador é afetado de forma negativa quando há presença de A β . Desta forma o recetor é alvo de mais uma particularidade que contribui para que seja um potencial alvo terapêutico. Segundo o investigador Attila Köfalvi: “No futuro, esta descoberta poderá abrir caminho para uma terapia da doença de Alzheimer” (28).

Os esforços não estão virados somente para a procura de novos *leads* para tratamento, também estão focados na compreensão das doenças neurodegenerativas, nas suas causas e de como se manifestam individualmente tendo em conta certos fatores como por exemplo a idade. Um estudo muito recente com o objetivo de se verificar se poderia diminuir o declínio cognitivo usando THC, foi realizado utilizando como modelo ratos maduros e velhos com ratos jovens. Foram obtidos resultados peculiares, tendo-se observado restauração da função cognitiva nos ratos maduros, em contraste houve diminuição da função cognitiva nos ratos jovens. Surge então a questão, será a idade um fator preponderante no uso da *cannabis* medicinal? Os benefícios da THC só se manifestam quando há lesão neuronal e perda cognitiva (48)?

Inúmeras questões colocadas pelos avanços científicos que só poderão ser respondidas com mais estudos que forneçam dados na esperança de uma promoção do envelhecimento saudável.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Já está mais do que claro que o aumento da esperança média de vida também acarreta consequências negativas para a vida. A melhoria da qualidade de vida tem implicado que a comunidade científica continue e amplie os ramos de investigação no sentido de abrandar ou mesmo estagnar os danos implícitos.

O interesse do uso da *cannabis* medicinal, nas doenças neurodegenerativas, surgiu no seguimento da pesquisa para a descoberta de novos potenciais agentes terapêuticos. As propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias aliciam hipóteses de tratamento e quiçá de cura, no entanto o caminho a percorrer não tem sido simples. Os estudos realizados, e aqui apresentados, permitiram a compreensão de que tanto as doenças neurodegenerativas, como a *cannabis* detêm de características e mecanismos ainda por desvendar e perceber.

Os estudos realizados permitiram traçar um perfil dos compostos da *cannabis* que possibilitaram desenvolver compostos sintéticos padronizados que agora são utilizados nos estudos de modo a que se perceba os tais mecanismos, os efeitos desencadeados e as consequências geradas.

Analisando os resultados dos estudos, surgem questões que ainda não beneficiam de respostas claras acerca dos benefícios da utilização da *cannabis*. Apesar de haver já medicamentos a base de canabinóides aprovados para as ditas doenças, este foi apenas um dos primeiros passos da longa jornada que vai ser em encontrar um equilíbrio entre os benefícios e os efeitos adversos, de modo a garantir a qualidade, eficácia e segurança que é exigido.

É necessário ainda que estudos continuem a decorrer, que esforços não sejam medidos pois a *cannabis* já deu demonstrações de ser um potencial alvo terapêutico, inclusive para as doenças neurodegenerativas. Questões complexas como a sua legalização ainda terão que ser revistas, mas acredito que com mais argumentos apresentados de futuros ensaios e estudos o trilha será mais fácil.

8. Referências Bibliográficas

1. CUNHA AP. **Farmacognosia e Fitoquímica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2005.
2. PAMPLONA FA. **Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis?** Rev da Biol. 2014;13(1):28–35.
3. RODNER SZNITMAN S, OLSSON B, **Monographs E. Emcdda monographs. 8ª**. ROOM R, eds. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2008.
4. Nations U. Single Convention on. 1972.
5. CIM. **Boletim Cim**. Rof. 2013:3–4. http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc8057.pdf.
6. HONÓRIO KM, Física I De, Carlos DS, *et al.* **ASPECTOS TERAPEUTICOS DE COMPOSTOS DA PLANTA Cannabis sativa**. 2006;29(2):318–325.
7. EMCDDA | **Cannabis profile (chemistry, effects, mode of use, pharmacology, medical use, control status)**. Cannabis Drug Profile. Published 2015 [Acedido agosto 11, 2017].Disponível na Internet:<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis>.
8. Rang HP, Dale MP. **FARMACOLOGIA**. 6ª. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda.; 2008.
9. BRIDGEMAN MB, ABAZIA DT. **Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting**. P T. 2017;42(3):180–188. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28250701><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5312634>.
10. LU Y, ANDERSON HD. **Cannabinoid signaling in health and disease**. Can J Physiol Pharmacol. 2017;95(4):311–327.
11. KENDALL DA, YUDOWSKI GA. **Cannabinoid Receptors in the Central Nervous System: Their Signaling and Roles in Disease**. Front Cell Neurosci. 2017;10(January):294.
12. FONSECA BM, COSTA MA, ALMADA M, SOARES A, CORREIA-DA-SILVA G, TEIXEIRA NA. **O Sistema Endocanabinóide - uma prespetiva terapêutica**. 2013;2:97–104.
13. ASO E, FERRER I. **Cannabinoids for treatment of alzheimer’s disease: Moving toward the clinic**. Front Pharmacol. 2014;5 MAR(March):1–11.
14. CASSANO T, CALCAGNINI S, PACE L, MARCO F De, ROMANO A, GAETANI S.

- Cannabinoid receptor 2 signaling in neurodegenerative disorders: From pathogenesis to a promising therapeutic target.** *Front Neurosci.* 2017;11(FEB):1–10.
15. BARON EP. **Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's Been.** 2000:885–916.
 16. WATT G, KARL T. **In vivo evidence for therapeutic properties of cannabidiol (CBD) for alzheimer's disease.** *Front Pharmacol.* 2017;8(FEB):1–7.
 17. **Psychopharmacology 2e: Chapter 14 Summary.** [Acedido em agosto 15, 2017]. Disponível na Internet: <http://sites.sinauer.com/psychopharm2e/summary14.html>. Published 2013.
 18. GOWRAN A, NOONAN J, CAMPBELL VA. **The multiplicity of action of cannabinoids: Implications for treating neurodegeneration.** *CNS Neurosci Ther.* 2011;17(6):637–644.
 19. WONG YL. **Synthetic cannabinoids in herbal products.** *Drugs.* 2011.
 20. EMCDDA | **Synthetic cannabinoids and «Spice» profile (chemistry, effects, other names, synthesis, mode of use, pharmacology, medical use, control status).** [Acedido agosto 29, 2017]. Disponível na Internet: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>.
 21. SEELEY RR. **Anatomia e Fisiologia. 6^a.** Loures: Lusociência; 2005.
 22. FUNDAÇÃO CALOUSTE GULBENKIAN. **O Cérebro E As Doenças Neurodegenerativas.** 2015:1–30.
 23. Giacoppo S, Mandolino G, Galuppo M, Bramanti P, Mazzon E. **Cannabinoids: New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases.** *Molecules.* 2014;19(11):18781–18816.
 24. FAGAN SG, CAMPBELL VA. **The influence of cannabinoids on generic traits of neurodegeneration.** *Br J Pharmacol.* 2014;171(6):1347–1360.
 25. HOOD S, AMIR S. **Neurodegeneration and the circadian clock.** *Front Aging Neurosci.* 2017;9(MAY):1–9.
 26. DE TOMMASO M, ARENDT-NIELSEN L, DEFRIN R, KUNZ M, PICKERING G, VALERIANI M. **Pain in Neurodegenerative Disease: Current Knowledge and Future Perspectives.** *Behav Neurol.* 2016;2016.
 27. TEUNE LK, BARTELS AL, DE JONG BM, et al. **Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases.** *Mov Disord.* 2010;25(14):2395–2404.

28. KOFALVI A, LEMOS C, MARTÍN-MORENO AM, et al. **Stimulation of brain glucose uptake by cannabinoid CB2 receptors and its therapeutic potential in Alzheimer's disease.** *Neuropharmacology*. 2016;110:519–529.
29. FERNANDEZ-RUIZ J, MORO MA, MARTÍNEZ-ORGADO J. **Cannabinoids in Neurodegenerative Disorders and Stroke/Brain Trauma: From Preclinical Models to Clinical Applications.** *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):793–806.
30. CHEN D, GAO M, GAO F, SU Q, WU J. **Brain cannabinoid receptor 2: expression, function and modulation.** *Acta Pharmacol Sin*. 2017;38(3):312–316.
31. NAVARRO G, MORALES P, RODRÍGUEZ-CUETO C, FERNÁNDEZ-RUIZ J, JAGEROVIC N, FRANCO R. **Targeting cannabinoid CB2 receptors in the central nervous system. Medicinal chemistry approaches with focus on neurodegenerative disorders.** *Front Neurosci*. 2016;10(SEP):1–11.
32. Associação Alzheimer Portugal. **Cuidar.** [Acedido agosto 18, 2017]. Disponível na Internet: <http://alzheimerportugal.org/pt/prevalencia>.
33. Fredric P. Manfredsson, Ernesto A. Salegio, John Bringas and KSB, Abstract. **Gene Therapy for Neurological Disorders.** *J Investig Med*. 2016;1382(5):462.
34. HUNG S-Y, FU W-M. **Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease.** *J Biomed Sci*. 2017;24(1):47.
35. **Cannabinoids remove plaque-forming Alzheimer's proteins from brain cells – Salk Institute for Biological Studies.** Published 2016. [Acedido agosto 26, 2017]. Disponível na Internet: <https://www.salk.edu/news-release/cannabinoids-remove-plaque-forming-alzheimers-proteins-from-brain-cells/>.
36. SAUER A. **The Effects of Medical Marijuana on Alzheimer's Treatment.** Published 2016. [Acedido agosto 26, 2017]. Disponível na Internet: <http://www.alzheimers.net/6-15-15-effects-of-medical-marijuana-on-alzheimers/>.
37. **Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson.** [Acedido agosto 22 2017]. Disponível na Internet: <http://www.parkinson.pt/?lop=conteudo&op=3988c7f88ebcb58c6ce932b957b6f332&id=66f041e16a60928b05a7e228a89c3799>.
38. BABAYEVA M, ASSEFA H, BASU P, CHIMKI S, LOEWY Z. **Marijuana Compounds: A Nonconventional Approach to Parkinson's Disease Therapy.** *Parkinsons Dis*. 2016;2016.
39. MURSALEEN LR, STAMFORD JA. **Drugs of abuse and Parkinson's disease.** *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2016;64:209–217.
40. **3 Different Cannabinoid-Based Medicines Approved by FDA.** [Acedido agosto 28, 2017]. Disponível na Internet: <https://www.medicaljane.com/2017/05/01/the-3-cannabis-based-medicines-approved-by-the-fda/>.

41. CIM. **Boletim Cim**. Rof. 2013;313(24):3–4. http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc8057.pdf.
42. GW Pharmaceuticals, plc. **Sativex** | Published 2016. [Acedido agosto 26, 2017]. Disponível na internet: <https://www.gwpharm.com/products-pipeline/sativex>.
43. FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR. [Acedido agosto 26, 2017]. Disponível na Internet: <https://smkbd.com/wp-content/uploads/2014/01/bulad-sativex-para-o-mercado-de-portugal.pdf>.
44. SPEM - **Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla - O que é a Esclerose Múltipla?** Published 2017. [Acedido agosto 26, 2017]. Disponível na Internet: <http://www.spem.pt/esclerose-multipla/o-que-e-a-esclerose-multipla>.
45. SPEM - **Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla - Sintomas de EM**. [Acedido agosto 26, 2017] Disponível na Internet: <http://www.spem.pt/esclerose-multipla/sintomas>.
46. For Patients | **GW Pharmaceuticals**, plc. [Acedido agosto 28, 2017]. Disponível na Internet: <https://www.gwpharm.com/epilepsy-patients-caregivers/patients>.
47. Product Candidates - **Zynerba** : **Zynerba**. [Acedido agosto 28, 2017]. Disponível na Internet: <http://zynerba.com/in-development/>.
48. OZAITA A, ASO E. **The cannabis paradox: when age matters**. Nat Med. 2017;23(6):661–662.
49. Cannabis Ruderalis: **The Overlooked Middle Child Of The Cannabis Family**. [Acedido agosto 11, 2017]. Disponível na Internet: <http://herb.co/2016/08/18/cannabis-ruderalis/>.
50. CAMPILLO NE, PAEZ JA. **Cannabinoid system in neurodegeneration: new perspectives in Alzheimer’s disease**. Mini Rev Med Chem. 2009;9(5):539–559.