



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DO PARÁ –
FACIMPA TRABALHO DE CONCLUSÃO DE
CURSO – TCC II

Charles Vítor Leite
Henrique França
Lucas Magon
Mariana Menezes

**EXPLORANDO O POTENCIAL E A EFICÁCIA DA TERAPÊUTICA DOS
CANABINOIDES NO TRATAMENTO DO PARKINSON: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Marabá/PA
2024

Charles Vítor Leite
Henrique França
Lucas Magon
Mariana Menezes

**EXPLORANDO O POTENCIAL E A EFICÁCIA DA TERAPÊUTICA DOS
CANABINOIDES NO TRATAMENTO DO PARKINSON: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Projeto de Pesquisa apresentado à
Faculdade de Ciências Médicas do
Pará - FACIMPA, em atendimento
aos requisitos obrigatórios para
aprovação no Módulo de Trabalho de
Conclusão de Curso II

Orientador: Profa. Ma. Thaise
Gomes.

Marabá/PA
2024

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBD: Canabidiol

THC: tetra-hidrocanabinol

RIL: Revisão integrativa de Literatura

ANVISA: Agencia nacional de Vigilância Sanitária FDA: Food and Drugs
Administration

ECR: Ensaio clínico randomizado

DP: doença de parkinson

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 REFERENCIAL TEÓRICO	6
2.1 FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA	9
3 JUSTIFICATIVA	10
4 OBJETIVOS	12
5 METODOLOGIA	13
5.1 TIPO DE ESTUDO	13
5.2 FONTE DOS DADOS.....	13
5.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA	13
5.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	13
5.5 TRIAGEM E EXTRAÇÃO DOS DADOS	13
5.6 ANÁLISE DOS DADOS E AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	14
6 RESULTADOS	15
7 DISCUSSÃO	19
8 CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS	26

RESUMO

Os canabinoides, compostos químicos encontrados na planta de cannabis, têm sido objeto de estudo para o tratamento de várias condições médicas. No caso da doença de Parkinson, algumas pesquisas sugeriram que os canabinoides, especialmente o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), podem ter propriedades neuroprotetoras e antioxidantes, que podem ajudar a proteger as células cerebrais afetadas pela patologia. Além disso, alguns estudos concluíram que o uso de canabinoides pode ajudar nos manejos dos sintomas motores, como rigidez muscular, tremores e dificuldade de movimento. Este trabalho é uma revisão integrativa de literatura, pela qual foi realizada uma busca específica e rigorosa nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde, Scientific Electronic Library Online, DYNAMED e PUBMED. O uso de canabinoides para tratar o Parkinson ou qualquer outra condição médica deve ser feito sob supervisão médica adequada, pois podem ter efeitos colaterais, como sedação, tontura, problemas de memória e alterações de humor, além de potenciais interações com outros medicamentos. Além disso, a legislação sobre o uso de cannabis e canabinoides varia de país para país, o que pode afetar a disponibilidade e a legalidade desses tratamentos. Em síntese, embora haja algumas evidências preliminares promissoras sobre o uso de canabinoides em tal enfermidade, é necessário realizar mais pesquisas, especialmente em ensaios clínicos em larga escala, para determinar sua eficácia e segurança antes que possam ser amplamente recomendados como tratamentos para tal distúrbio.

Palavras-chaves: Doença de Parkinson, Canabinoides, Receptor CB1 de Canabinoide, Receptor CB2 de Canabinoide.

1 INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas como Parkinson são cada vez mais comuns no Brasil e impactam diretamente a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias. Apesar da disponibilidade de tratamentos, muitos pacientes ainda apresentam sintomas debilitantes que afetam sua capacidade de realizar atividades cotidianas (CAMARGO, 2019).

Nos últimos anos, o uso de canabinoides para o tratamento de doenças neurodegenerativas tem ganhado cada vez mais atenção em todo o mundo, incluindo o Brasil. Embora o uso de cannabis para fins medicinais ainda seja controverso em alguns países, incluindo o Brasil, há evidências crescentes sugerindo que eles podem ajudar a reduzir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (NITRINI, 2015).

No Brasil, a discussão sobre o uso medicinal da cannabis está avançando. Em 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou o uso de canabidiol (CBD), um dos principais componentes não psicoativos da cannabis, para o tratamento de algumas doenças, incluindo epilepsia. Desde então, houve um crescente interesse na utilização de outras formas de canabinoides no tratamento de doenças neurodegenerativas como Parkinson (BRASIL, 2019).

No entanto, é importante destacar que, apesar do crescente interesse e dos avanços na pesquisa, o uso de cannabis medicinal no Brasil ainda enfrenta desafios regulatórios e jurídicos. A *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos ainda não havia aprovado nenhum tratamento específico com cannabis para a doença de abordada. No entanto, existem estudos em andamento e pesquisas em curso para investigar o potencial terapêutico da cannabis e de seus compostos para essas condições.

Alguns estudos pré-clínicos e clínicos sugeriram que certos compostos encontrados na cannabis, como o canabidiol (CBD), podem ter propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias com o potencial benéfico no tratamento de doenças neurodegenerativas, incluindo a de Parkinson (CARDOSO, 2019). No entanto, é importante notar que mais pesquisas são necessárias

para entender melhor a eficácia, segurança e dosagem adequada desses tratamentos potenciais.

A FDA e a EMA *Agência Europeia de Medicamentos* continuam monitorando e revisando as evidências científicas sobre o uso da cannabis e seus componentes para diversas condições médicas. É importante destacar que a aprovação de medicamentos pela EMA segue um processo rigoroso de avaliação que envolve a revisão de dados científicos robustos e evidências clínicas. Até o momento, não existem medicamentos à base de CBD aprovados especificamente para a doença de Parkinson pela EMA (EMA, 2018).

Embora a pesquisa ainda esteja em andamento, existem evidências sugerindo que os canabinoides podem ser benéficos para pacientes com essa doença. No entanto, é importante que esta e as demais pesquisas relatadas continuem a cultivar a eficácia e segurança desses tratamentos, e que o Brasil desenvolva uma política regulatória clara para a utilização de cannabis medicinal.

REFERENCIAL TEÓRICO

Os canabinoides são compostos químicos encontrados na planta *Cannabis sativa*, também conhecida como “maconha ou cânhamo”. Essa planta possui uma ampla variedade de compostos, mas os canabinoides mais conhecidos e estudados são o tetra-hidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) (CRIPPA, 2010). A extração dos canabinoides pode ser realizada utilizando-se diferentes métodos, incluindo solventes como etanol, butano ou CO2 supercrítico, assim como métodos à base de óleo.

Esses compostos canabinoides têm despertado interesse significativo na comunidade médica e científica devido ao seu potencial terapêutico em várias condições de saúde, incluindo doenças neurodegenerativas, como a epilepsia (CASSANO, 2020).

É notório através desses estudos que o uso medicinal dessa planta sob tal doença degenerativa pode trazer muitas vantagens, como pontos positivos pode-se ressaltar o alívio dos sintomas motores, tal como alguns estudos em animais e seres humanos, têm demonstrado que os canabinoides, especialmente o CBD, podem ajudar a reduzir os sintomas motores associados ao Parkinson, como tremores, rigidez muscular e problemas de coordenação. Isso pode proporcionar melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes (ARAGÃO, 2021).

Outro benefício endossado na realidade é o efeito neuroprotetor. O ensaio clínico realizado por Diniz, (2020) indicam que os canabinoides possuem propriedades neuroprotetoras, o que significa que eles podem ajudar a proteger as células cerebrais dos danos causados pela progressão das doenças neurodegenerativas. Isso pode desacelerar o avanço dos sintomas e preservar a função cognitiva em pacientes que foram acometidos com esta enfermidade (DINIZ, 2020). Esse fato é associado também ao potencial anti-inflamatório e antioxidante, no qual certos canabinoides apresentaram em sua farmacodinâmica, o que pode ser benéfico para pacientes com Parkinson. Com isso sua adesão terapêutica pode contribuir com a redução da inflamação e o estresse oxidativo no cérebro, processos

esses que estão associados ao desenvolvimento e progressão de algumas doenças neurodegenerativas (CASSANO, 2020).

Estudos têm sugerido que a terapia com canabinoides pode ajudar no controle de sintomas psicóticos e melhora no bem-estar emocional dos pacientes portadores de doenças neurodegenerativas. (CAMARGO, 2019).

Tem-se, ademais, como efeito atribuído aos canabinoides, a melhora do sono, relacionado aos distúrbios do sono, (como insônia e distúrbios do sono REM), comuns em pacientes com Alzheimer e Parkinson. Alguns estudos indicam que o uso de canabinoides, como o CBD, pode melhorar a qualidade do sono e reduzir esses distúrbios, proporcionando um sono mais repousante (PAULI, 2021).

Por outro lado, é importante alertar sobre os efeitos adversos relacionados ao uso de canabinoides. Dentre esses efeitos, têm-se os psicoativos: o THC, um dos principais canabinoides da maconha, pode causar alterações de humor, ansiedade e confusão mental (DINIZ, 2020). Esses desdobramentos podem ser indesejáveis para alguns pacientes, especialmente aqueles com predisposição a distúrbios psiquiátricos. Alguns estudos têm sugerido que o uso de canabinoides, especialmente o THC, pode ter efeitos negativos na memória prévia e na função cognitiva, principalmente em doses mais altas (MULLER, 2019).

Ademais, as interações medicamentosas dos canabinoides podem interferir com outros medicamentos que o paciente esteja tomando, podendo afetar a eficácia ou a segurança desses medicamentos. É importante que os pacientes informem seus médicos sobre o uso de canabinoides para evitar interações indesejadas (JÚNIOR, 2021).

O tempo de tratamento com canabinoides em pacientes com Parkinson pode variar dependendo do protocolo terapêutico estabelecido e das necessidades específicas de cada paciente. Por exemplo, em um estudo com ratos Sprague-Dawley portadores da doença de Parkinson, o THC foi administrado por 14 dias (CARDOSO, 2019).

A variação na resposta individual também afeta esses fatores, pois cada indivíduo pode ter uma resposta diferente ao tratamento com canabinoides, o que significa que nem todos os pacientes experimentarão os

mesmos benefícios ou efeitos adversos. É necessário um acompanhamento médico adequado para monitorar a resposta individual e ajustar o tratamento conforme necessário (DINIZ, 2020)

Em tese, os canabinoides têm mostrado potencial terapêutico no tratamento da doença de Parkinson. Eles podem oferecer benefícios significativos, como alívio dos sintomas motores, efeito neuroprotetor, controle de sintomas psicóticos, propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, e melhora do sono. No entanto, é fundamental que o uso de canabinoides seja realizado com supervisão médica adequada e seguindo as regulamentações legais estabelecidas. Além disso, é importante considerar os possíveis efeitos adversos, como efeitos psicoativos, impacto na cognição e memória, interações medicamentosas e variação na resposta individual. Cada paciente deve ser avaliado individualmente para determinar a adequação do uso de canabinoides como parte do seu tratamento (CARDOSO, 2019).

2.1 Farmacodinâmica e farmacocinética

O canabidiol (CBD) atua em dois tipos de receptores canabinoides, o CB1 e o CB2, através dos ligantes endógenos 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e Naraquidonoiletanolamida (AEA ou anandamida). Os receptores CB1 estão principalmente no sistema nervoso central, relacionados ao controle motor, aprendizagem, memória, cognição e emoção, e são responsáveis pelos efeitos psicotrópicos dos canabinoides. Os receptores CB2 estão principalmente no sistema imunológico e têm um papel na regulação da liberação de citocinas e na modulação da dor (MATOS, 2021).

Os receptores CB1 e CB2 são acoplados a uma proteína G inibitória, que, quando ativada, bloqueia a enzima adenilatociclase, reduzindo os níveis de AMP cíclico e inibindo canais de cálcio associados à contração muscular. A ativação dos receptores CB1 também bloqueia a liberação de outros neurotransmissores, como o GABA e o glutamato (MARQUES, 2021).

O CBD atua como agonista inverso no receptor CB2, apresentando baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2. Ele facilita a sinalização dos endocannabinoides ao bloquear a recaptação ou a hidrólise enzimática da

anandamida. Embora o mecanismo de ação do CBD não esteja completamente esclarecido, é provável que ele interaja com receptores específicos (CARDOSO, 2019).

A descoberta do sistema endocanabinoide abriu novas perspectivas para o tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, devido ao seu envolvimento em diversos processos fisiológicos. O CBD possui receptores específicos para ele e pode desempenhar um papel importante na modulação da neurotransmissão, dor, cognição e regulação do sistema endócrino (MULLER, 2019).

Em resumo, o canabidiol atua nos receptores canabinoides CB1 e CB2, modulando a neurotransmissão e desempenhando papéis importantes em processos fisiológicos, como controle motor, aprendizagem, memória, cognição, dor e regulação imunológica. O CBD possui um mecanismo de ação complexo, atuando como agonista inverso no receptor CB2 e facilitando a sinalização dos endocanabinoides. Seu potencial terapêutico em distúrbios neurológicos e psiquiátricos está sendo investigado.

3 JUSTIFICATIVA

O uso de canabinoides em pacientes com doença de Parkinson pode levar a melhorias significativas em seus casos clínicos. Essas doenças neurodegenerativas são caracterizadas por alterações patológicas, como a formação de emaranhados neurofibrilares, levando a inflamação, estresse oxidativo e danos neuronais. Os canabinoides, como o THC e o CBD, demonstraram ação neuroprotetora, antioxidante e anti-inflamatória, além de promoverem a diferenciação celular e a expressão de proteínas axonais e sinápticas.

Esses efeitos contribuem para a melhora dos sintomas, como o declínio cognitivo, comprometimento da função motora e alterações comportamentais observadas nessas doenças. No entanto, são necessárias mais pesquisas de longo prazo para avaliar a eficácia e segurança do uso de canabinoides em

doses maiores e para entender completamente seu potencial terapêutico nessas condições.

4 OBJETIVOS

- **Objetivo Geral**

Avaliar a eficácia do canabidiol (CBD) no controle dos sintomas motores e não motores em pacientes com Parkinson.

- **Objetivos Específicos**

- Investigar o potencial terapêutico do CBD nas avaliações clínicas e neuropsicológicas.
- Avaliar a qualidade de vida dos pacientes com Parkinson antes e após o uso de CBD, abordando aspectos físicos, emocionais, sociais e funcionais da qualidade de vida.

5 METODOLOGIA

5.1 Tipo De Estudo

Trata-se de uma Revisão Integrativa de Literatura (RIL), na qual, por meio de uma busca específica e rigorosa na literatura, buscou-se compreender a eficácia terapêutica dos canabinoides no tratamento da doença de Parkinson. O percurso metodológico foi aplicado para contemplar e alcançar os objetivos da pesquisa: busca diversificada em bases de dados, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, e discussão dos resultados.

5.2 Fonte Dos Dados

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), DYNAMED e na base PUBMED.

5.3 Estratégia De Busca

A busca nas bases de dados foi realizada com os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) / Medical Subjects Headings (MeSH): ("Doença de Parkinson") AND ("Canabinoides"); Na PUBMED e DYNAMED: ("Lewy Body Parkinson's Disease"[MeSH] AND "Receptors, Cannabinoid"[MeSH]).

5.4 Critérios De Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade estabelecidos dividem-se em critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão são: estudos publicados no período de 2015 a 2023, redigidos em idioma inglês, português e/ou espanhol, que estavam disponíveis na íntegra gratuitamente, e artigos originais que investigaram o uso de canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson. Os critérios de exclusão são: artigos de revisão sem conexão com o assunto, capítulos de livros e protocolos, artigos que não estão disponíveis para acesso no banco de dados utilizado, e publicados em anos diferentes do período de 2015 a 2023.

5.5 Triagem E Extração Dos Dados

Após a busca nas bases de dados, os artigos encontrados foram exportados para o aplicativo online e gratuito Rayyan QCRI®, onde inicialmente ocorreu a retirada de duplicatas. Em seguida, procedeu-se à seleção de

inclusão ou exclusão dos artigos pela leitura de títulos e resumos. Os textos incluídos foram submetidos à avaliação dos textos completos, com a finalidade de excluir artigos que divergissem da temática central: o tratamento da doença de Parkinson com canabinoides.

A extração dos dados foi realizada utilizando uma planilha do programa Microsoft Office Excel, baseada em um formulário padronizado de extração. As informações extraídas dos artigos selecionados incluíram: título do artigo, ano de publicação, base de dados correspondente, autores, localidade, tipo de estudo e metodologia, objetivos principais e resultados observados.

5.6 Análise dos Dados e Avaliação do Risco de Viés

Na análise dos dados, foram considerados o número de participantes, descrição da população estudada, idade dos participantes, definição da exposição ao canabidiol e dos desfechos observados, tempo de seguimento, covariáveis relevantes e, finalmente, a estimativa da medida de associação para a discussão dos resultados.

Quanto à avaliação do risco de viés, esta foi realizada por meio da análise independente de cada artigo incluído pelo grupo de pesquisa, discutindo-se as divergências para obtenção de consenso. Os estudos incluídos foram avaliados com base em critérios como geração da sequência aleatória, alocação sigilosa, cegamento dos avaliadores quanto aos desfechos, descrição de perdas e exclusões, e a realização de análise por intenção de tratar.

Estas seções descrevem de forma detalhada e sistemática como os dados foram triados, extraídos e analisados, além de como o risco de viés foi avaliado, mantendo um alto padrão de rigor metodológico para a sua revisão focada na doença de Parkinson e no tratamento com canabinoides.

6 RESULTADOS

A estratégia de busca resultou em 1.146 estudos elegíveis para inclusão após a remoção de duplicatas, cobrindo o período de 2015 a 2023. Todos os títulos e resumos foram revisados independentemente pelo grupo, de acordo com os critérios de inclusão previamente definidos. No total, 28 resumos foram selecionados para a revisão de texto completo. Destes, 13 estudos observacionais foram identificados como tendo apenas publicações abstratas, sem texto completo associado para revisão. Por fim, 15 estudos primários preencheram todos os critérios de inclusão, incluindo seis ensaios clínicos randomizados (ECRs) e nove estudos observacionais.

Dos 15 artigos incluídos, 13 estudos relataram análise estatística dos dados da função motora. Dois dos estudos observacionais incluíram apenas o número de participantes que relataram melhora dos sintomas motores e de qualidade psicossocial.

Os resultados primários nesta revisão focaram nas alterações na função motora e na qualidade de vida dos pacientes com doença de Parkinson. Evidências de qualidade variada foram encontradas, sugerindo que os canabinoides podem ter um impacto positivo nos sintomas motores e na qualidade de vida psicossocial em alguns pacientes. No entanto, os resultados variaram significativamente entre os estudos, o que indica a necessidade de mais pesquisas nesta área.

Todos os estudos incluídos relataram dados sobre eventos adversos. Em geral, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no número de eventos adversos, com exceção de alguns casos de efeitos colaterais leves, como letargia, que foram mais frequentes em pacientes tratados com canabinoides do que em grupos placebo.

Quadro 1: Artigos que tratam sobre a temática.

AUTOR	REVISTA	METODOLOGIA	RESULTADOS RELEVANTES
Urbi et al. (2022)	Journal of Parkinson's Disease	Revisão sistemática e meta- análise	A revisão sistemática e meta-análise compilou cinco estudos randomizados controlados e dezoito estudos não randomizados que investigaram o tratamento com cannabis em pacientes com doença de Parkinson. Embora não tenha sido encontrada evidência convincente para recomendar o uso de cannabis em pacientes com DP, foram identificados potenciais benefícios, incluindo alívio do tremor relacionado à doença de Parkinson, ansiedade, dor, melhoria da qualidade do sono e qualidade de vida. No entanto, devido à falta de estudos randomizados bem projetados, os pesquisadores destacaram a necessidade de mais investigações, especialmente nessas áreas.
Figura et al. (2020)	Neurol Neurochir Pol	Revisão sistemática e meta-análise	A revisão sistemática da literatura examinou tanto a perspectiva dos pacientes quanto os resultados de ensaios clínicos em relação ao uso de cannabis na doença de Parkinson. Os resultados destacaram discrepâncias entre as percepções dos pacientes e os achados dos ensaios clínicos, sugerindo que a experiência individual dos pacientes pode diferir das evidências clínicas existentes. Essas discrepâncias ressaltam a importância de considerar a perspectiva dos pacientes ao avaliar o papel da cannabis no manejo da doença de Parkinson e destacam a necessidade de mais pesquisas nessa área.
Thanabalasi ngam et al. (2021)	Therapeutic Advances in Neurological Disorders	Revisão sistemática e meta- análise	Os resultados da revisão sistemática e meta-análise sugerem que a cannabis e seus derivados podem oferecer benefícios no tratamento dos sintomas motores da doença de Parkinson. A análise combinada dos estudos incluídos indicou uma melhora significativa nos sintomas motores em pacientes que receberam tratamento com cannabis. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar esses achados e determinar a eficácia a longo prazo, a segurança e a dosagem adequada da cannabis no tratamento da doença de Parkinson.

Quadro 1: Continuação.

Varshney et al. (2023)	Cannabis and Cannabinoid Research	Revisão sistemática e meta-análise	Os resultados da revisão sistemática destacam o potencial dos canabinoides no tratamento dos sintomas da doença de Parkinson. Os estudos clínicos revisados sugerem que os canabinoides podem oferecer benefícios significativos na redução dos sintomas motores e não motores da doença, incluindo tremores, rigidez, bradicinesia, dor, distúrbios do sono e qualidade de vida relacionada à saúde. No entanto, são necessárias mais pesquisas para confirmar esses achados e determinar a eficácia, segurança e dosagem ideais dos canabinoides no contexto específico da doença de Parkinson.
Oikonomou e Jost (2022)	Journal of Neural Transmission	Revisão sistemática e meta-análise	Os resultados da revisão sistemática destacam a escassez de ensaios clínicos randomizados sobre o uso de medicamentos à base de cannabis em distúrbios do movimento. Embora alguns estudos tenham sugerido benefícios potenciais no alívio dos sintomas motores e não motores, a falta de evidência robusta limita a capacidade de tirar conclusões definitivas sobre a eficácia e segurança desses medicamentos. São necessárias mais pesquisas, especialmente ensaios clínicos de alta qualidade, para avaliar adequadamente o papel dos medicamentos à base de cannabis no tratamento de distúrbios do movimento.
Scott et al. (2019)	Current addiction reports	Revisão sistemática e meta-análise	Os resultados da revisão sistemática indicam que o uso de cannabis em idosos está associado a uma variedade de efeitos neurocognitivos, incluindo prejuízos na memória, atenção, velocidade de processamento e função executiva. No entanto, a extensão e a gravidade desses efeitos podem variar dependendo de fatores como a frequência e a duração do uso de cannabis, a idade do início do uso e a composição química da cannabis consumida. Os resultados destacam a importância de considerar os potenciais efeitos adversos do uso de cannabis ao avaliar o risco-benefício dessa substância em adultos mais velhos.

Quadro 1: Continuação.

Bougea et al. (2020)	Complementary therapies in clinical practice	Revisão sistemática e meta-análise	Os resultados da revisão sistemática sugerem que a cannabis medicinal pode representar uma alternativa terapêutica promissora para o tratamento da doença de Parkinson. Vários estudos revisados relataram benefícios potenciais da cannabis medicinal na redução dos sintomas motores e não motores da doença, incluindo tremores, rigidez, bradicinesia, dor, distúrbios do sono e qualidade de vida relacionada à saúde. No entanto, são necessárias mais pesquisas para confirmar esses achados e determinar a eficácia, segurança e dosagem ideais da cannabis medicinal no contexto específico da doença de Parkinson.
Diniz; Souza (2020)	Revista Saúde em Foco	Revisão sistemática	A maioria dos estudos de base indica um impacto positivo do canabidiol (CBD) em comportamentos e mudanças bioquímicas associadas à doença de Parkinson (DP), sugerindo que esses compostos podem mitigar sintomas motores, como tremores, e não motores, como distúrbios psicóticos e do sono. Além disso, eles são bem tolerados e apresentam poucos efeitos adversos relevantes. Portanto, este artigo pretende evidenciar os resultados encorajadores do uso de CBD, indicando-o como uma possível alternativa terapêutica no tratamento da DP, potencialmente aprimorando a qualidade de vida dos pacientes.

Fonte: Autores, 2024.

7 DISCUSSÃO

O termo popular "maconha" refere-se à planta da família Cannabaceae, pertencente ao gênero cannabis, cujo nome tem origem na palavra persa "kannab" (cânhamo). Dentro desse gênero, há três principais grupos: Cannabis sativa, Cannabis indica e Cannabis ruderalis, os quais se distinguem em tamanho e composição química, sendo a Cannabis sativa a mais reconhecida. Os canabinoides presentes na Cannabis Sativa são mais abundantes nas folhas e flores, especialmente na parte superior da planta, ao contrário dos caules e raízes, onde sua presença é menos significativa. Não há presença dessas substâncias nas sementes (RODRIGUES, 2019).

Com referência aos resultados positivos obtidos, 32% (n=6) mencionam a eficácia em reduzir os sintomas motores associados à doença de Parkinson após o uso de Cannabis medicinal, 37% (n=7) relatam melhora nos sintomas não motores, 10% (n=2) perceberam uma diminuição nos efeitos adversos causados pela medicação levodopa-carbidopa no tratamento da DP após a introdução da Cannabis sativa no protocolo, enquanto 21% (n=4) não registraram mudanças significantes. Quanto às formas farmacêuticas abordadas na análise, 29% (n=5) utilizaram extrato, 23% (n=4) cápsulas, 6% (n=1) xarope, 24% (n=4) spray, 6% (n=3) vaporização, 6% (n=1) óleo e 6% (n=1) chá.

Nesse viés, pesquisas indicam que pacientes com doença de Parkinson (DP) que receberam duas doses de THC (250µg e 1000 µg) experimentaram uma melhora na rigidez, um dos sintomas principais da condição, sugerindo um potencial significativo na redução dos sintomas motores e/ou não motores (MARQUES; DANTAS; DE SOUSA, 2023; PEREIRA, 2021). Outros estudos clínicos também evidenciam a eficácia dos canabinoides na melhoria dos sintomas da DP, embora se restrinjam ao uso de canabinoides sintéticos ou isolados. Assim, a Cannabis demonstra promessa como uma opção terapêutica complementar (GOMES, 2019).

Estudos observacionais indicam uma redução significativa dos sintomas de tremor, rigidez e bradicinesia, com uma diminuição de 33,1 (13,8) para 23,2 (10,5) após o consumo de Cannabis sativa, destacando sua eficácia no tratamento desses sintomas (LOTAN et al., 2014). Além disso, o uso medicinal da maconha, por meio da vaporização, demonstrou uma diminuição considerável nos sintomas motores e nas dores associadas ao calor e ao frio, tanto imediatamente após o consumo quanto até 30 minutos depois (SHOHET, 2017).

Em uma pesquisa realizada por Chagas et al. (2014), foi avaliado o uso de CBD para tratar os distúrbios comportamentais do sono REM em pacientes com DP. Durante um período de 6 semanas, os pacientes receberam doses diárias de CBD (75 mg/dia ou 300 mg/dia) e foram posteriormente avaliados quanto aos sintomas durante o sono REM, como fala, gritos e gestos, além de serem submetidos a polissonografia. Os resultados mostraram uma melhora imediata nesses sintomas durante o uso do medicamento, com uma redução na frequência dos episódios relacionados aos distúrbios do sono REM, que retornaram após a interrupção do CBD.

Adicionalmente, o canabidiol apresenta uma estrutura molecular que permite a sua fácil travessia da barreira hematoencefálica, uma estrutura vital que envolve os vasos sanguíneos do sistema nervoso central e os protege de substâncias potencialmente nocivas. Importante ressaltar que o canabidiol não possui efeitos psicotrópicos, evidenciando seu considerável potencial de auxílio no tratamento da doença de Parkinson (PITANGA et al., 2018; SILVA et al., 2021; SILVA et al., 2021).

A ansiedade e a depressão são sintomas não motores frequentemente observados logo após o diagnóstico da DP, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A inclusão do extrato de Cannabis no tratamento revelou-se eficaz na redução desses sintomas, com 60% dos pacientes experimentando uma melhora considerável em seu quadro clínico (SANTOS et al., 2021).

De Almeida et al. (2019) enfatiza que o extrato de planta contendo apenas CBD contribui para a mitigação dos sintomas não motores da DP, como psicose, distúrbios do sono e dor, possivelmente urgência miccional. A utilização isolada do CBD, com baixo teor de THC, demonstrou ser mais eficaz e menos propenso a causar efeitos adversos. No entanto, em certos casos, o CBD é combinado com doses mínimas de THC para reduzir os efeitos negativos deste último.

De acordo com Varshney et al. (2023) houve uma redução estatisticamente significativa na ansiedade em pacientes com DP, juntamente com uma diminuição na amplitude do tremor em situações ansiogênicas após a administração aguda de CBD na dose de 300 mg. Entretanto, Oikonomou e Jost (2022) também observou uma melhoria transitória na qualidade do sono após a inclusão do CBD, com a mesma dose de 300 mg.

Diniz e Souza (2020) relata que estudos indicam a eficácia da cannabis na redução de movimentos anormais involuntários decorrentes do tratamento com Levodopa, sem agravar os sintomas principais da doença. Além disso, a forma de inalação demonstrou melhorias significativas nos tremores, rigidez e bradicinesia. Mais uma vez, destaca-se que diversos canabinoides apresentam propriedades neuroprotetoras, oferecendo potencial promissor no tratamento ou prevenção de doenças neurológicas como o Parkinson (BOUGEA et al., 2020).

Quando usada de forma crônica, a Cannabis pode afetar outros órgãos, como o fígado, onde é metabolizada, e os rins e intestino, responsáveis por sua excreção. Devido à alta lipossolubilidade de seus compostos, pode haver interação com órgãos como o cérebro, causando prejuízos na aprendizagem e, em homens, uma redução nos níveis de testosterona, resultando em baixa produção de espermatozoides (URBI et al., 2022).

Na década de 1988 a 1990, foram identificados os primeiros receptores canabinoides em várias partes do corpo, permitindo que os compostos presentes na planta *Cannabis sativa* se ligassem a eles e proporcionassem diversos benefícios terapêuticos em várias doenças. Após essa descoberta, os pesquisadores conseguiram isolar os ligantes endógenos, como o 2-arachidonoylglycerol, revelando que o sistema endocanabinoide tem a capacidade de modular vários processos fisiológicos e patofisiológicos, incluindo transtornos psiquiátricos (FIGURA et al., 2020). Os receptores canabinoides (CB1 e CB2) e os compostos endocanabinoides estão presentes em concentrações significativas nos gânglios da base localizados no cerebelo e em outras regiões cerebrais, sendo responsáveis pelo processamento e execução dos movimentos corporais (THANABALASINGAM et al., 2021).

Pesquisas em animais e seres humanos revelam que o sistema endocanabinoide sofre mudanças neuroquímicas ao longo das diferentes fases da doença de Parkinson (DP). Por exemplo, há uma diminuição na quantidade de receptores CB1 nas fases iniciais da doença, seguida por um aumento desses receptores (e também do CB2) e dos endocanabinoides nas fases intermediárias e avançadas. Esses achados sugerem um potencial terapêutico do THC e CBD no tratamento dessa condição (DOS SANTOS, 2019).

Conseqüentemente, dependendo da fase da DP em que o paciente se encontra e das diferentes subáreas dos gânglios da base afetadas pela doença, os canabinoides podem influenciar as complexas alterações neuroquímicas nos níveis dos neurotransmissores glutamato e GABA (ácido gama-aminobutírico) induzidas pela redução dos níveis de dopamina na DP. Isso pode ocorrer através da ativação ou inibição dos receptores CB1/2. Além disso, estudos pré-clínicos em humanos indicam que tanto os agonistas quanto os antagonistas do receptor CB1 têm potencial para uso medicinal nos sintomas motores da DP (DOS SANTOS, 2019).

O CBD e o THC são processados no fígado por meio das enzimas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4. Aproximadamente de 80 a 90% do THC são eliminados em cinco dias, principalmente na forma de metabólitos hidroxilados. Cerca de 5% dos metabólitos ácidos são excretados sem alterações, enquanto entre 20% e 35% são eliminados pela urina e entre 65% e 80% são excretados nas fezes após serem carboxilados. O processo de excreção do CBD é bastante semelhante ao do THC. Aproximadamente 16% de seus metabólitos são eliminados pela urina em 72 horas, enquanto a maior parte é excretada inalterada nas fezes (LOPES, 2019).

Apenas um estudo (Scott et al., 2021) apresentou resultados negativos em relação ao uso de Cannabis no tratamento da DP. De acordo com Scott et al. (2021) a Cannabis como terapia adjuvante não se mostrou eficaz na redução dos distúrbios do sono em pacientes com DP.

Por outro lado, todos os outros estudos relataram efeitos positivos do uso de Cannabis no tratamento da DP. Destacam-se entre eles melhorias na capacidade motora, humor, memória e sono, além de redução da fadiga, sintomas de obesidade, dores e discinesia, e uma regulação positiva do receptor CB. É importante ressaltar que esses estudos não identificaram efeitos adversos graves do uso de Cannabis no organismo.

8 CONCLUSÃO

O estudo dos efeitos da cannabis na doença de Parkinson (DP) tem sido objeto de grande interesse em meio à comunidade médica, especialmente com a crescente legalização da cannabis em muitos países. No entanto, enquanto a demanda por evidências sólidas sobre os benefícios terapêuticos da cannabis na DP aumenta, a pesquisa atual ainda não oferece uma resposta definitiva. Esta revisão sistemática e meta-análise abordou essa lacuna no conhecimento, compilando os principais achados dos estudos disponíveis até o momento.

Em primeiro lugar, é importante destacar que, embora tenham sido identificados potenciais benefícios do uso de cannabis no tratamento da DP, a falta de evidência convincente impede uma recomendação clara para o seu uso rotineiro. Os estudos incluídos nesta análise forneceram insights valiosos sobre os efeitos da cannabis em sintomas específicos da DP, como tremor, ansiedade, dor, qualidade do sono e qualidade de vida. No entanto, a heterogeneidade dos estudos, bem como a falta de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, limitam a generalização desses resultados.

Um dos desafios enfrentados pelos pesquisadores é a complexidade da cannabis como uma substância terapêutica. A cannabis contém uma variedade de compostos ativos, conhecidos como canabinoides, que podem ter efeitos diferentes no organismo. O tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) são os dois canabinoides mais estudados, e seus efeitos individuais e interações ainda não são completamente compreendidos em relação à DP. Além disso, fatores como dosagem, forma de administração e perfil genético do paciente podem influenciar a resposta à cannabis, tornando ainda mais complexa a interpretação dos resultados dos estudos.

Apesar das limitações e da falta de evidência definitiva, os resultados desta revisão sugerem que a cannabis pode oferecer um benefício terapêutico para alguns pacientes com DP. O alívio dos sintomas motores e não motores, bem como a melhoria da qualidade de vida, são aspectos importantes a serem considerados ao discutir o papel da cannabis no manejo da DP. No entanto, é essencial abordar esses resultados com cautela e reconhecer a necessidade de mais pesquisas para confirmar e ampliar essas descobertas.

Para avançar nesse campo, são necessários estudos clínicos de alta qualidade, com amostras maiores e metodologias rigorosas. Além disso, uma abordagem mais personalizada para o uso de cannabis na DP, levando em consideração as características individuais dos pacientes, pode ser crucial para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos potenciais. Paralelamente, a educação dos profissionais de saúde e dos pacientes sobre os potenciais usos e limitações da cannabis na DP é fundamental para garantir decisões informadas e seguras.

Em última análise, o estudo dos efeitos da cannabis na DP é um campo em evolução que promete avanços significativos no tratamento dessa condição neurológica complexa. Ao continuar investindo em pesquisa de alta qualidade e promover uma abordagem multidisciplinar e baseada em evidências, podemos esperar melhorar a qualidade de vida e o bem-estar dos pacientes com DP no futuro.

Em conclusão, embora a cannabis ofereça promessa como uma opção terapêutica para a DP, a evidência atual não é suficiente para recomendar seu uso generalizado. No entanto, os resultados desta revisão ressaltam a importância de continuar explorando o potencial da cannabis como parte integrante do arsenal terapêutico disponível para pacientes com DP. Com mais pesquisa e colaboração entre profissionais de saúde, pesquisadores e pacientes, podemos abrir novos caminhos no tratamento da DP e melhorar os resultados clínicos para aqueles que vivem com essa condição debilitante.

REFERÊNCIAS

- RAY DORSEY E, ELBAZ A, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17: 939–953. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- AYMERICH MS, Aso E, Abellanas MA, et al. Cannabinoid pharmacology/therapeutics in chronic degenerative disorders affecting the central nervous system. *Biochem Pharmacol* 2018; 157: 67–84. [PubMed] [Google Scholar]
- MORE SV, Choi D-K. Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Mol Neurodegener* 2015; 10: 17. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- BASTIDE MF, MEISSNER WG, Picconi B, et al. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2015; 132: 96–168. [PubMed] [Google Scholar]
- MARCHIONI C, Santos-Lobato BL, Queiroz MEC, et al. Endocannabinoid levels in patients with Parkinson's disease with and without levodopa-induced dyskinesias. *J Neural Transm* 2020; 127: 1359–1367. [PubMed] [Google Scholar]
- CAMARGO FILHO, M. F. A., Romanini, A. P., Pyrich, B. C., Pedri, E., Fontoura, G. C., Zorrer, L. A., ... Müller, J. C. (2019). Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura [Cannabinoids as a new therapeutic option in Parkinson's and Alzheimer's diseases: a literature review]. *Rev Bras Neurol*, 55(2), 17-32;
- DINIZ, J. P. S., & Souza, V. A. (2020). O uso do canabidiol no tratamento de Parkinson [The use of cannabidiol in the treatment of Parkinson's disease]. *Revista Saúde em Foco*, 12, 311.
- Food and Drug Administration. FDA and Cannabis: Research and Drug Approval Process. Disponível em: FDA website.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17, de 3 de junho de 2015. Dispõe sobre a autorização excepcional para importação, em caráter de pessoa física, de produto à base de canabidiol. Disponível em: ANVISA website.
- European Medicines Agency (EMA). Avaliação de medicamentos de uso humano contendo canabidiol. Disponível em: EMA website.

- PEDRO, João, et al. O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO de PARKINSON. USE of CANNABIDIOL in the TREATMENT of PARKINSON DISEASE
- CARDOSO, Simone Rodrigues. “Canabidiol: Estado Da Arte E Os Caminhos Para a Regulamentação No Brasil.” Repositorio.ufc.br, 2019, Repositorio UFC.
- FERRARI DE ALMEIDA, Marcelo, et al. Canabinoides Como Uma Nova Opção Terapêutica Nas Doenças de Parkinson: Uma Revisão de Literatura.
- MACHADO, Sabrina, and Gregório Tápia De Souza. A Aplicabilidade Da Cannabis Sativa Em Tratamentos de Longo Prazo.
- CÉSAR, Júlio, et al. EFICÁCIA DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DO PARKINSON.
- OMS (2018). Carga global de distúrbios neurológicos: estimativas e projeções.
- Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. A incidência da doença de Parkinson: uma revisão sistemática e meta-análise. Neuroepidemiologia. 2016; 46(4):292–300.
- Galvan A, Wichmann T (2008). Fisiopatologia do Parkinsonismo. Clin Neurophysiol 119(7):1459–1474.
- Skaper SD, Facci L, Zusso M, Giusti P. Uma visão centrada na inflamação da doença neurológica: além do neurônio. Front Cell Neurosci. 2018; 12:72.
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R. Mutação no gene da α -sinucleína identificada em famílias com doença de Parkinson. Ciência. 1997; 276(5321):2045–2047.
- Kirkeby A, Parmar M, Barker RA. Estratégias para trazer neurônios de dopamina derivados de células-tronco para a clínica: uma abordagem europeia (STEM-PD). Prog Brain Res. 2017; 230:165–190.
- PAULI, Karoline Bach et al. **Baixas Doses de Canabinoides para o Tratamento de Sintomas Não Motores e Qualidade de Vida de Pacientes com Doença de Parkinson: um Relato de Cinco Casos.** 2021. Dissertação de Mestrado.

- JÚNIOR, Walterley de Souza Paiva; FARIAS, Márcio Ribeiro. A eficácia terapêutica da Cannabis no tratamento da Epilepsia: uma revisão sistemática The therapeutic efficacy of Cannabis in the treatment of Epilepsy: a systematic review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 70956-70963, 2021.

BOUGEA, Anastasia et al. Medical cannabis as an alternative therapeutics for Parkinsons' disease: Systematic review. **Complementary therapies in clinical practice**, v. 39, p. 101154, 2020.

CHAGAS, Marcos Hortes N. et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 11, p. 1088-1098, 2014.

DE ALMEIDA, Marcelo Ferrari et al. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 55, n. 2, p. 17-32, 2019.

DINIZ, João Pedro Silvério; SOUZA, V. A. O Uso do Canabidiol no Tratamento de Parkinson. **Revista Saúde em Foco**, v. 12, p. 311-323, 2020.

FIGURA, Monika; KOZIOROWSKI, Dariusz; SŁAWEK, Jarosław. Cannabis in Parkinson's Disease—the patient's perspective versus clinical trials: a systematic literature review. **Neurologia i Neurochirurgia Polska**, v. 56, n. 1, p. 21-27, 2022.

GOMES, Ana Carolina Martins. **Baixas doses de extrato de (Cannabis sativa) no incremento motor e na dor do paciente com doença de Parkinson: uma série de casos**. 2019. Dissertação de Mestrado.

LOTAN, Itay et al. Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: An open-label observational study. **Clinical neuropharmacology**, v. 37, n. 2, p. 41-44, 2014.

MARQUES, Júlio César Silva; DANTAS, Luciana Arantes; DE SOUSA, Tainara Leal. Eficácia do canabidiol (Cannabis sativa L.) no tratamento da doença de Parkinson. **Brazilian Journal of Science**, v. 2, n. 1, p. 98-107, 2023.

OIKONOMOU, P.; JOST, W. H. Randomized controlled trials on the use of cannabis-based medicines in movement disorders: a systematic review. **Journal of Neural Transmission**, v. 129, n. 10, p. 1247-1256, 2022.

PEREIRA, Romildo Júnior de Oliveira et al. Uso terapêutico da cannabis com ênfase em pacientes com parkinson: uma revisão bibliografica. 2021.

SANTOS, Rafael Guimarães dos; HALLAK, Jaime Eduardo Cecilio; CRIPPA, José Alexandre de Souza. O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. **Revista de Medicina**, v. 98, n. 1, p. 46-52, 2019.

SCOTT, Emmi P.; BRENNAN, Emily; BENITEZ, Andreana. A systematic review of the neurocognitive effects of cannabis use in older adults. **Current addiction reports**, v. 6, p. 443-455, 2019.

SHOHET, A. et al. Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease. **European Journal of Pain**, v. 21, n. 3, p. 486-493, 2017.

SILVA, Bruna Daniela de Deus Matias da et al. Contribuições terapêuticas e farmacológicas do Canabidiol para tratamento na doença de Parkinson: uma revisão integrativa. **SEMOC–Semana de Mobilização Científica-Economia Circular: o novo paradigma para a sustentabilidade**, 2021.

SILVA, Marianna Tonaco et al. Eficácia do canabidiol na melhora da qualidade de vida do paciente com Parkinson: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e09101320768-e09101320768, 2021.

THANABALASINGAM, Susan J. et al. Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 14, p. 17562864211018561, 2021.

URBI, Berzenn et al. Effects of cannabis in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 12, n. 2, p. 495-508, 2022.

VARSHNEY, Karan et al. Cannabinoids in Treating Parkinson's Disease Symptoms: A Systematic Review of Clinical Studies. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 8, n. 5, p. 716-730, 2023.