

EFEITOS TERAPÊUTICOS DA CANNABIS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Gustavo Watanabe Lobo
gwatanabelobo@gmail.com
Alysson Madruga de Liz
Sofia de Moraes Orsatto
Rafael Ávila Prado
Leide da Conceição Sanches

Introdução ao tema: A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo caracterizado por sintomas motores como tremor em repouso, bradicinesia, rigidez e perda de equilíbrio - afetando 4,5 milhões de pessoas em todo o mundo, além do alto custo de vida e perda de autonomia nas atividades diárias. A farmacoterapia da DP continua sendo paliativa, visando restabelecer os níveis reduzidos de dopamina no corpo estriado. O tratamento padrão é baseado no ácido (S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico, também conhecido como levodopa (L-DOPA). A L-DOPA é considerada uma droga segura e eficaz para reduzir os sintomas motores da DP, apresentando apenas efeitos colaterais leves, como náuseas, vômitos e hipotensão postural. No entanto, a eficácia a longo prazo da L-DOPA é limitada pelo desenvolvimento de complicações motoras incapacitantes, como discinesia induzida pela L-DOPA, um conjunto de movimentos involuntários anormais que incluem coreia, hemibalismo e atetose. Por outro lado, tem-se a medicina antiparkinsoniana sendo responsável por uma faixa mundial de 22–58% dos custos diretos para pacientes com DP. Portanto, há uma necessidade imediata de estratégias alternativas, menos custosas e eficazes para o tratamento da DP e que, conseqüentemente, apresentem menos efeitos adversos para os pacientes. Diante disso, a DP apresenta também sintomas não motores nos pacientes, incluindo: depressão, ansiedade, apatia, distúrbios do sono e psicose, entre outros. Os sinais e sintomas de ansiedade podem acometer até 67% dos pacientes com DP e estão relacionados aos danos inerentes da doença; disfunções nas vias serotoninérgicas, dopaminérgicas e noradrenérgicas; medicamentos usados para tratar a DP; e flutuações motoras ao longo do dia. Nesse cenário, encontra-se o canabidiol (CBD), um dos principais componentes da Cannabis sativa, possuindo um amplo espectro de efeitos devido às suas propriedades ansiolíticas, antipsicóticas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. A Cannabis sativa é uma das plantas mais antigas cultivadas pelo homem e tem sido proposto possuir um potencial terapêutico em uma ampla gama de distúrbios neuropsiquiátricos. Até o momento, os efeitos terapêuticos do CBD têm sido estudados em diversas patologias, incluindo epilepsia, doenças inflamatórias, câncer, perturbações psiquiátricas e doenças neurodegenerativas, como a própria DP. O CBD possui múltiplas ações farmacológicas e atua em diversos neuroreceptores, como CB1, CB2, receptor TRPV1 e 5-HT1A. A ativação do receptor CB1 amortece a hiperlocomoção induzida por anfetaminas, bem como o aumento da liberação de dopamina e glutamato no corpo estriado dos neurônios. Assim, tem sido aceito que o sistema endocanabinóide modifica o funcionamento estriatal e interfere com o controle motor. **Percurso teórico realizado:** Trata-se de um estudo de revisão narrativa da literatura, que visa descrever e examinar detalhadamente o estado de um determinado assunto sob ponto de vista ou contextual. As bases de dados utilizadas foram BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), PubMed e Cochrane Library. Os descritores booleanos utilizados foram [cannabis AND parkinson] sendo incluídos: a) ensaios clínicos controlados, revisões sistêmicas,

estudos prognósticos, estudos observacionais, overviews, metanálises, livros e documentos relacionados ao uso terapêutico de Cannabis na doença de Parkinson; b) trabalhos publicados nos idiomas inglês e português; c) trabalhos publicados entre 2017 e 2022 d) disponíveis de forma completa e gratuita; e) estudos realizados apenas em humanos. Sendo excluídos aqueles com informações incompletas que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Preliminarmente, os artigos foram escolhidos de acordo com os critérios descritos acima e esta revisão compreendeu três fases: 1) realização da pesquisa nas bases de dados; 2) análises dos títulos e resumos para determinar a elegibilidade dos estudos; 3) avaliações dos textos completos; 4) e análises críticas de conteúdo, considerando o mérito científico de cada estudo e possíveis relações de similaridade ou conflito entre eles. Este processo foi realizado por dois pesquisadores de forma independente. **Conclusão:** A farmacoterapia atual da DP é paliativa e incapaz de modificar a progressão da neurodegeneração. Nesse contexto, a busca por tratamentos mais eficazes, toleráveis e que possam melhorar a qualidade de vida dos pacientes é imperativa. O CBD, o principal constituinte não psicotomimético da Cannabis, recebeu considerável atenção de pesquisadores na última década, visto que pacientes com DP relataram melhorias na qualidade de vida com sua utilização. No entanto, para elucidar completamente o potencial terapêutico do CBD nos sintomas de distúrbios do movimento associados à DP, estudos randomizados e controlados por placebo em maior escala ainda precisam ser realizados. Além disso, estudos realizados especificamente para avaliar o perfil de segurança do CBD em pacientes com DP (incluindo segurança a longo prazo), possíveis interações com outros medicamentos antiparkinsonianos e possíveis efeitos colaterais, bem como a janela terapêutica para sintomas motores e não motores da DP também se mostram necessários. A cannabis tem sido empregada medicinalmente ao longo da história, mas sua recente proibição legal, complexidade e variabilidade bioquímica, problemas de controle de qualidade, escassez anterior de ensaios controlados randomizados adequadamente e falta de educação pertinente conspiraram para deixar os médicos no escuro sobre como aconselhar pacientes que buscam tal tratamento. Com o advento dos medicamentos farmacêuticos à base de cannabis (Sativex/nabiximols e Epidiolex) e a liberalização do acesso em certas nações, esse desconhecimento da farmacologia e terapêutica da cannabis tornou-se insustentável e prejudicial no contexto da medicina contemporânea. Assim, pesquisas adicionais se mostram necessárias para elucidar a potencial eficácia do CBD na DP e os mecanismos subjacentes envolvidos.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Parkinson; canabidiol; Cannabis sativa

REFERÊNCIAS:

1. BALASH, Y.; SCHLEIDER, L. B.; KORCZYN, A. D.; HERZEL, S.; KNAANI, J.; ROSENBERG, A.; BARUCH, Y.; DJALDETTI, R.; GILADI, N.; GUREVICH, T. **Medical Cannabis in Parkinson Disease: Real-Life Patient's Experience.** - Clin Neuropharmacol;40(6): 268-272, 2017.
2. BOUGEA, A.; KOROS, C.; SIMITSI, A.; CHRYSOVITSANOU, C.; LEONARDOS, A.; STEFANIS, L. **Medical cannabis as an alternative therapeutics for**

- Parkinsons' disease: Systematic review.** Complementary Therapies in Clinical Practice. 2020;39:101154.
3. BUHMANN, C.; MAINKA, T.; EBERSBACH, G.; GANDOR, F. **Evidence for the use of cannabinoids in Parkinson's disease.** J Neural Transm (Vienna);126(7): 913-924, 2019 07.
 4. DE FARIA, S.; DE MORAIS, F.; TUMAS, V.; CASTRO, P.; PONTI, M.; HALLAK, J. et al. **Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease.** Journal of Psychopharmacology. 2020;34(2):189-196.
 5. ELSAID, S.; KLOIBER, S.; LE FOLL, B. **Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings.** Prog Mol Biol Transl Sci;167: 25-75, 2019.
 6. FERREIRA-JUNIOR, N.; CAMPOS, A.; GUIMARÃES, F.; DEL-BEL, E.; ZIMMERMANN, P.; BRUM, J. L.; HALLAK, J. E.; CRIPPA, J.A.; ZUARDI, A. W. **Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease.** Braz. J. Psychiatry (São Paulo, 1999, Impr.);42(2): 218-224, Mar.-Apr. 2020.
 7. LEEHEY, M.; LIU, Y.; HART, F.; EPSTEIN, C.; COOK, M.; SILLAU, S. et al. **Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: An Open Label, Dose-Escalation Study.** Cannabis and Cannabinoid Research. 2020;5(4):326-336.
 8. MACCALLUM, C.A.; RUSSO, E.B. **Practical considerations in medical cannabis administration and dosing.** Eur J Intern Med;49: 12-19, 2018 03.