



Potencial terapêutico dos canabinoides em doenças neurodegenerativas: Parkinson, Alzheimer e Esclerose Múltipla

Therapeutic potential of cannabinoids in neurodegenerative diseases: Parkinson's, Alzheimer's and Multiple Sclerosis

Potencial terapéutico de los cannabinoides en enfermedades neurodegenerativas: Parkinson, Alzheimer y Esclerosis Múltiple

Brenda Winona dos Santos¹, Idonilton da Conceição Fernandes¹, Josiane de Fátima Gaspari Dias¹, Deise Prehs Montrucchio¹, Luciane Dalarmi¹, Obdulio Gomes Miguel¹, Marilis Dallarmi Miguel¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar sobre os efeitos dos canabinoides no tratamento e/ou alívio de sintomas de doenças neurodegenerativas, como: Parkinson, Doença de Alzheimer e Esclerose Múltipla. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa intencionando compilar os principais resultados do uso dos canabinoides na prevenção e controle de doenças neurodegenerativas com foco nas doenças de Parkinson, Alzheimer e Esclerose Múltipla. Foram selecionados artigos científicos disponíveis no portal Periódicos Capes distribuídos nas bases de dados PubMed, Science Direct e Medline. **Resultados:** Foram encontrados 331 artigos científicos filtrados apenas para testes clínicos, destes após triagem foram lidos integralmente 52 textos e para esta revisão foram selecionados 21 artigos. Os artigos selecionados demonstram resultados positivos na melhora de sintomas e na qualidade de vida geral em todas as patologias. A maioria dos estudos foram realizados em países europeus, demonstrando a necessidade de maiores investimentos em pesquisas clínicas com canabinoides principalmente na América do Sul. **Considerações finais:** Com a análise dos textos é possível concluir que os canabinoides Tetra-hidrocanabinol (THC) e Canabidiol (CBD) são compostos benéficos em testes clínicos com resultados positivos no controle e prevenção de sintomas das três doenças neurodegenerativas escolhidas para esta revisão.

Palavras-chave: Canabinoides, Doenças neurodegenerativas, Cannabis medicinal.

ABSTRACT

Objective: To analyze the effects of cannabinoids in the treatment and/or relief of symptoms of neurodegenerative diseases, such as: Parkinson's, Alzheimer's Disease and Multiple Sclerosis. **Methods:** An integrative review was carried out with the aim of compiling the main results of the use of cannabinoids in the prevention and control of neurodegenerative diseases with a focus on Parkinson's, Alzheimer's and Multiple Sclerosis diseases. Scientific articles available on the Periódicos Capes portal distributed in the PubMed, Science Direct and Medline databases were selected. **Results:** 331 scientific articles were found, filtered only by clinical trials. After screening, 52 full texts were read and 21 articles were selected for this review. The selected articles demonstrate positive results in improving symptoms and general quality of life in all pathologies. Most of the studies were carried out in European countries, demonstrating the need for greater investment in clinical research with cannabinoids, mainly in South America. **Final considerations:** With the analysis of the texts, it is possible to conclude that the cannabinoids Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) are beneficial compounds in clinical trials with positive results in controlling and preventing symptoms of the three neurodegenerative diseases chosen for this review.

Keywords: Cannabinoids, Neurodegenerative diseases, Medical cannabis.

¹ Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba - PR.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los efectos de los cannabinoides en el tratamiento y/o alivio de síntomas de enfermedades neurodegenerativas, tales como: Parkinson, Enfermedad de Alzheimer y Esclerosis Múltiple. **Métodos:** Se realizó una revisión integrativa con la intención de recopilar los principales resultados del uso de cannabinoides en la prevención y control de enfermedades neurodegenerativas con enfoque en las enfermedades de Parkinson, Alzheimer y Esclerosis Múltiple. Se seleccionaron artículos científicos disponibles en el portal Periódicos Capes distribuidos en las bases de datos PubMed, Science Direct y Medline. **Resultados:** Se encontraron 331 artículos científicos, filtrados únicamente por ensayos clínicos, luego del cribado se leyeron 52 textos completos y se seleccionaron 21 artículos para revisión. Los artículos seleccionados demuestran resultados positivos en la mejora de los síntomas y la calidad de vida general en todas las patologías. La mayoría de los estudios fueron realizados en países europeos, demostrando la necesidad de una mayor inversión en investigación clínica con cannabinoides, principalmente en Sudamérica. **Consideraciones finales:** Con el análisis de los textos, es posible concluir que los cannabinoides Tetrahidrocannabinol y Cannabidiol son compuestos beneficiosos en ensayos clínicos con resultados positivos en el control y prevención de los síntomas de las tres enfermedades neurodegenerativas elegidas para esta revisión.

Palabras clave: Cannabinoides, Enfermedades neurodegenerativas, Cannabis medicinal.

INTRODUÇÃO

Doenças neurodegenerativas, tais como Parkinson, Alzheimer e Esclerose Múltipla, despertam um interesse significativo na comunidade científica devido à sua complexidade e à falta de opções terapêuticas eficazes, o que resulta em prognósticos desfavoráveis para os pacientes, uma vez que uma cura definitiva ainda não foi identificada até o presente momento (FILHO R, et al., 2021).

Os sintomas das doenças neurodegenerativas impõem um fardo significativo tanto aos pacientes quanto aos seus cuidadores, tornando essas condições não apenas um desafio médico, mas também um desafio emocional e social (OSORIO JH e TANGARIFE HF, 2009).

O uso de cannabis medicinal tem despertado interesse na área das doenças neurodegenerativas devido aos seus efeitos de controle e melhora de sintomas como tremor, dor neuropática, melhora do sono, espasticidade além do alívio da ansiedade e agitação. A falta de tratamentos definitivos para essas condições de saúde têm aumentado a busca por opções de controle dos sintomas para melhora da qualidade de vida desses pacientes (SILVA HKC e LOURENÇO RF, 2003).

Doença de Parkinson (DP) é uma patologia neurodegenerativa, progressiva e crônica, causada pela baixa intensa de dopamina (neurotransmissor) que ajuda nos movimentos naturais e voluntários do corpo de forma fluida. O paciente manifesta uma variedade de sintomas, tanto motores quanto não motores. No contexto do controle sintomático, os canabinóides têm uma influência notável sobre os sintomas motores, incluindo a rigidez muscular e os tremores. (MASSANO J, 2011), No entanto, é importante observar que sintomas como ansiedade, depressão e insônia também podem ser gerenciados por meio do uso de extratos de cannabis medicinal.

A doença de Alzheimer (DA) resulta em diversos distúrbios cognitivos e declínio da memória que resultam em uma deficiência progressiva e posteriormente incapacitação, afetando geralmente pacientes em torno dos 60 anos de idade (SMITH MAC, 1999). Nos efeitos mais avançados da doença, o paciente apresenta-se acompanhado por sintomas comportamentais como irritabilidade, agressividade, depressão, insônia e outras queixas que trazem necessidades de controle dos sintomas de maneira mais efetiva para evitar maiores desgastes devido aos distúrbios de memória (SERENIKI A e VITAL MABF, 2008).

O desenvolvimento da Esclerose Múltipla (EM) que também se encaixa como doença neurodegenerativa de cunho autoimune, diferente das outras duas doenças citadas, pode ser observado em idosos, mas também em jovens adultos, não tendo sintomas específicos, pode ser confundida com outras doenças até o fechamento do diagnóstico clínico (ALVES B, et al., 2015). Os sintomas iniciais óticos (visão embaçada ou

dupla) e sensitivos (irritabilidade, episódios de depressão/mania) progredindo para sintomas piramidais (espasticidade, perda de equilíbrio e tremores) e medulares, reduzindo assim a qualidade de vida dos pacientes (MOREIRA MA, et al., 2000).

Para essas doenças e muitas outras de origem não degenerativa a cannabis medicinal pode ser usada para controle e prevenção de sintomas. Os principais compostos presentes na planta *Cannabis Sativa L.* chamados de canabinoides tem sido amplamente estudados nos últimos anos para diversas condições clínicas e os mais aplicados são o Canabidiol (CBD) e o Tetra-hidrocanabinol (THC), entretanto outros canabinoides chamados de menores apresentam ações terapêuticas (CORREIA-DA-SILVA G, et al., 2019).

A planta da *Cannabis Sativa L.* além dos compostos canabinoides também produz terpenos e flavonoides, que juntos, por exemplo em extratos completos da planta podem desempenhar o chamado “Efeito entourage”, que corresponde ao efeito sinérgico dos compostos para aumento dos resultados terapêuticos em relação ao uso dos compostos em terapias isoladas (TAMBELI CH, et al., 2023).

Os canabinoides são compostos semelhantes aos agonistas dos receptores CB1 e CB2 (receptor endocanabinoide 1 e 2) endógenos presentes no organismo humano como a anandamida e o 2-araquidonilglicerol que agem no sistema endocanabinoide, influenciando o sistema imunológico, mas também tem funções anti-inflamatórias e apresentam efeitos gerais na homeostase do corpo (apetite, humor, sono, temperatura corporal e outros) (HONÓRIO KM, et al., 2006).

O CBD (não apresenta efeito psicoativo) e o THC (apresenta atividade psicoativa) são os canabinoides mais comuns em pesquisas com humanos, porém outros canabinoides como canabigerol (CBG), canabinol (CBN), canabicromeno (CBC), ácido tetrahidrocanabivarina (THCV), ácido canabidiólico (CBDA) muitos outros já foram descritos e tem sido estudados na clínica (ZUARDI AW, 2006).

O presente artigo teve como objetivo analisar os efeitos dos canabinoides sobre o tratamento e/ou alívio de sintomas de doenças neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer e Esclerose Múltipla, além de analisar quais sintomas são mais atenuados.

MÉTODOS

Com o aumento constante e a maior especificidade de informações na área da saúde, torna-se crucial o desenvolvimento e uso de mecanismos de pesquisa cientificamente embasados. Estes mecanismos são essenciais para sintetizar informações sobre perguntas direcionadas e apontar os melhores resultados de maneira direta e clara. A utilização de evidências demonstradas em numerosos estudos é de extrema importância, permitindo a aplicação prática e eficaz dos conhecimentos adquiridos no campo da saúde (SOUZA MT, et al., 2010).

A revisão integrativa é uma metodologia de pesquisa que nos permite consolidar essas informações científicas. O processo dessa abordagem é dividido em seis etapas: formulação da pergunta de pesquisa para orientar a revisão; estabelecimento de critérios para seleção e exclusão dos estudos a serem incluídos; definição das informações específicas a serem extraídas dos estudos selecionados; avaliação crítica dos estudos incorporados na revisão; interpretação dos resultados obtidos; e, por fim, a apresentação da revisão, que consiste em sintetizar e comunicar o conhecimento adquirido (MENDES KDS, et al., 2008).

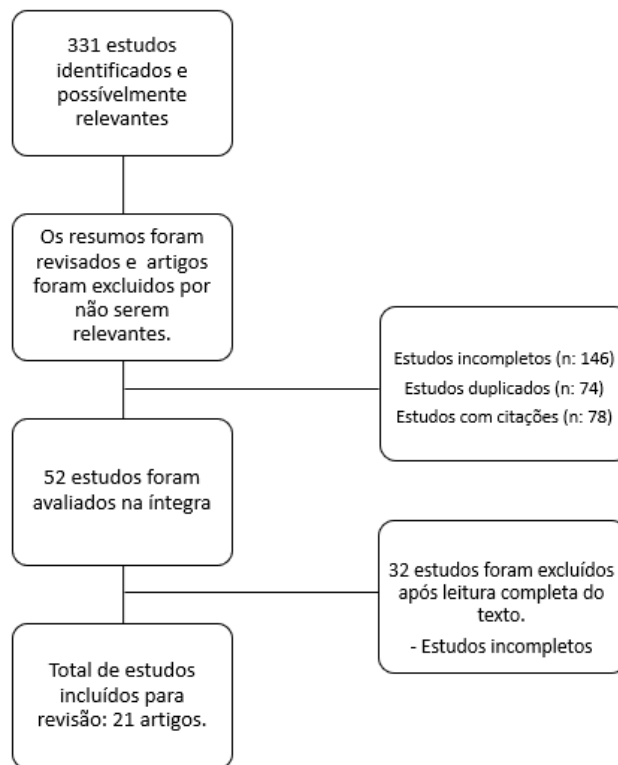
Nessa revisão, o foco direcionou-se para a exploração do uso de canabinóides com o objetivo de tratar e/ou controlar sintomas associados a doenças neurodegenerativas, particularmente nas condições de Parkinson, Alzheimer e Esclerose Múltipla.

Para delinear a busca, foram empregadas palavras-chave conforme as diretrizes pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). As palavras-chave selecionadas foram: "canabinoides", "parkinson", "Alzheimer" e "esclerose múltipla" em português e "cannabinoids", "Parkinson", "Alzheimer's" e "multiple sclerosis" em inglês. A pesquisa foi enriquecida com termos de conexão, como "AND" e "OR", para aperfeiçoar a precisão da busca.

Os critérios para inclusão nesta análise compreenderam estudos experimentais que examinaram o uso de canabinoides no contexto do tratamento para a doença de Parkinson e/ou a doença de Alzheimer e/ou a esclerose múltipla. Importante destacar que artigos de revisão e trabalhos que investigaram o emprego de canabinoides para a prevenção ou tratamento de outras doenças foram deliberadamente excluídos do escopo dessa revisão. O método de inclusão também considerou uma descrição detalhada da intervenção com canabinoides e sua relação com os sintomas associados às condições neurodegenerativas supracitadas.

A pesquisa pelos artigos selecionados foi conduzida nas bases de dados disponíveis no portal Periódicos CAPES, acessado por meio do login da Comunidade Acadêmica Federal (CAFe), fornecido pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). As bases utilizadas abrangeram Science Direct, Medline e PubMed. No total, a busca inicial resultou em 331 artigos identificados com os termos de pesquisa definidos. Após um processo de triagem (leitura de títulos e resumos) 52 artigos foram considerados relevantes e acessados na íntegra. Desses, somente 21 artigos cumpriram os critérios de inclusão adotados e foram escolhidos para compor a presente revisão integrativa, conforme representado na **Figura 1**.

Figura 1 – Fluxograma dos dados de pesquisa



Fonte: Santos BW, et al., 2024.

RESULTADOS

Doença de Parkinson (DP): Nesta revisão, foram avaliados 4 artigos que se enquadram na categoria de doença de Parkinson. Destes, apenas dois apresentaram resultados de conversão, indicando que os canabinóides podem desempenhar um papel auxiliar no controle e prevenção dos sintomas à doença associada. Vale ressaltar que o canabidiol foi o único canabinoide utilizado nas pesquisas selecionadas, sendo escolhido devido à sua característica de não provocar efeitos psicomiméticos e ser mais indicado em casos de demência ou deficiência cognitiva como na doença de Parkinson. Ele demonstrou ser eficaz especialmente no manejo de sintomas como tremores e ansiedade, que frequentemente estão presentes nessa condição(SILVA MT, et al., 2021).

Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: An Open Label, Dose-Escalation Study: foram analisados 13 pacientes com Doença de Parkinson em uso de canabidiol (20-25mg/kg/dia), três participantes

desistiram por intolerância ao medicamento e 10 participantes que finalizaram o estudo, obtiveram uma diminuição na escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), que estima a progressão geral da DP de 7.7 para 6.1. Alguns participantes relataram efeitos colaterais leves como diarreia, sonolência, ganho ou perda de peso e dor abdominal, e outros tiveram aumento de enzimas hepáticas, que foram acompanhadas através de exames sorológicos periódicos, entretanto nenhum efeito foi considerado grave ou severo.

Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: A randomized double-blind crossover study: Dezesete pacientes participaram do estudo completo, não foram identificados efeitos colaterais significativos, entretanto pelo uso das escalas de UPDRS o uso de canabidiol não demonstrou efeitos antiparkinsonianos para discinesia induzida por levodopa.

Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial: estudo realizado com 21 pacientes com Doença de Parkinson e sem doenças psiquiátricas, organizados em 3 grupos: placebo, teste CBD 75mg/dia e teste CBD 300mg/dia. Não foram encontradas melhoras significativas na escala UPDRS e nos níveis plasmáticos de BDNF (brain-derived neurotrophic factor), entretanto pacientes do grupo teste CBD 300mg/dia apresentaram escores totais médios significativamente maiores no questionário PDQ-39 (Parkinson disease questionnaire 39) demonstrando melhoria do quadro geral.

Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease: o estudo foi realizado com 24 pacientes com Doença de Parkinson e dividido em dois grupos, placebo e teste CBD 300mg/dia, com duas sessões experimentais a cada 15 dias. Após cada sessão os grupos foram submetidos ao teste de fala em público. Após a avaliação foram observadas diferenças significativas nas escalas de medida de ansiedade, amplitude e frequência dos tremores nos pacientes do grupo teste, indicando efeito positivo do CBD na ansiedade de pacientes com a DP.

Esclerose Múltipla (EM): foram selecionados 13 artigos para esta revisão nos quais apenas dois trabalhos não obtiveram resultados significativos de melhoras em suas respectivas questões de busca (AMERONGEN G, et al., 2017) (ARAGONA M, et al., 2009). No geral, os trabalhos voltados a pesquisas com Esclerose Múltipla procuram melhoras nos sintomas de dor neuropática e espasticidade relacionados ao progresso da doença. Os trabalhos demonstram que há benefícios em se usar canabinoides (tanto canabidiol quanto tetra-hidrocanabinol) para o controle e diminuição desses sintomas, a proporção mais usada e com mais benefícios é CBD:THC 1:1, comprovando o efeito entourage, sinergismo entre os canabinoides e a potencialização de efeitos quando usados em conjunto (RUSSO EB, 2011).

Estudos realizados com medicamento Sativex (CBD:THC 1:1) forma farmacêutica de spray nasal foram os mais aplicados (6 estudos) e em todos eles foram observados melhoras nos níveis de dor neuropática conforme NRS-0-10, melhora no reflexo nociceptivo (teste NFR), qualidade do sono e espasticidade. (LANGFORD RM, et al., 2012) (CONTE A, et al., 2008) (VECCHIO D, et al., 2020) (ROG DJ, et al., 2007) (HAUPTS M, et al., 2016). Efeitos colaterais como tontura, boca seca e sonolência foram relatados, todos em escala leve e sem maiores sintomas relacionados (ROG DJ, et al., 2005).

Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up: este estudo foi realizado com 630 pacientes com Esclerose Múltipla, divididos em dois grupos, placebo e teste THC, por 12 meses. Após este período foi possível observar melhora na espasticidade pela pontuação de Ashworth. Não foram relatados efeitos colaterais severos relacionados ao uso do medicamento durante o teste.

Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebocontrolled study on 160 patients: neste estudo 160 pacientes ambulatoriais com EM foram selecionados e separados em 2 grupos placebo e teste com THC:CBD 2,5/120mg/dia. Os escores da escala visual analógica (VAS) para dor, espasticidade e tremores foram significativamente reduzidos no grupo teste em relação ao grupo placebo demonstrando o efeito benéfico dos canabinoides para esses sintomas.

Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis: results of the MUSEC trial: estudo desenvolvido com 179 pacientes divididos em grupo placebo e teste com THC de 5mg-25mg até 10 semanas. Foram observadas que a taxa de alívio de rigidez muscular foi duas vezes maior no grupo teste, os resultados das escalas de EM apoiaram os resultados.

Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS: foram selecionados 16 pacientes com EM progressiva para uso de Marinol (THC 20%; CBD 30% e outros canabinoides 5%). Foi observado após 4 semanas que o medicamento apresenta segurança e tolerabilidade, confirmada pelas avaliações físicas, hematológicas e bioquímicas. Sobre a eficácia, não houve resultado significativo de melhora no tônus muscular, fadiga e espasticidade, porém em escalas de saúde mental e qualidade de vida relacionada a saúde melhoraram durante o tratamento.

The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS): Estudo com 630 pacientes com EM com incontinência urinária, foram divididos em três grupos, extrato de cannabis full spectrum, THC e placebo. Em todos os grupos houve melhora dos episódios de incontinência, com maiores porcentagens nos grupos de uso dos extratos full spectrum e THC.

Doença de Alzheimer (DA): Os artigos de estudos clínicos na doença de Alzheimer são mais escassos em relação as outras doenças. O canabinoide mais usados para testes foi o tetra-hidrocanabinol, devido ao seu potencial neuroprotetor e principalmente na diminuição do sintoma de agitação causados pela doença. Este canabinoide tem ação psicoativa mais acentuada que os outros compostos extraídos da *Cannabis sativa L.*, já os compostos sintéticos baseados nesse canabinoide costumam ter maior potência em seus efeitos no sistema nervoso central que o natural (LESSA MA, et al., 2016).

Destabilization of the Alzheimer's amyloid- β protofibrils by THC: A molecular dynamics simulation study: Estudo realizado por simulação molecular do uso de THC para desestabilização das moléculas de protofibrilas β -amiloides. A simulação comprova que as moléculas de THC desestabilizam as protofibrilas, liberando as células nervosas para funcionamento normal. Estudos clínicos com pacientes podem elucidar melhor estes resultados.

Dois estudos de comparação de 6 semanas de pacientes com DA moderada-severa usando Dronabinol (Nabilona – canabinoide sintético) com grupo placebo. Os estudos demonstram que por ser mais semelhante com a estrutura do THC o uso de Dronabinol é eficaz contra a agitação nos pacientes com DA e pode auxiliar no ganho de peso em paciente com recusa a refeições e diminuição das dores (RUTHIRAKUHANA MT, et al., 2019; VOLICER L, et al., 1997).

Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease: Estudo realizado em 14 semanas (6 semanas – medicamento; 1 semana – intervalo; 6 semanas – placebo) com 39 pacientes. Os resultados foram positivos para o uso de Nabilona para agitação em pacientes com DA, mas efeitos como sedação devem ser monitorados com cuidado.

Quadro 1 – Estudos selecionados sobre o uso de canabinoides no tratamento e/ou alívio de sintomas nas doenças de análise.

Base	País	Autores (ano)	Periódico	Temática	Principais achados
PubMed	Estados Unidos	LEEHEY MA, et al. (2020)	Cannabis and Cannabinoid Research	Parkinson	Diminuição na escala UPDRS, que estima a progressão geral da DP de 7.7 para 6.1.
PubMed	Inglaterra	CARROLL CB, et al. (2005)	Neurology®	Parkinson	O uso de canabidiol não demonstrou efeitos antiparkinsonianos para discinesia induzida por levodopa.
Science Direct	Brasil	CHAGAS MHN, et al. (2014)	Journal of Psychopharmacology	Parkinson	Pacientes do grupo teste CBD 300mg/dia apresentaram escores totais médios significativamente maiores no questionário PDQ-39 (Parkinson disease questionnaire 39) demonstrando melhoria do quadro geral.
PubMed	Brasil	FARIA SM, et al. (2020)	Journal of Psychopharmacology	Parkinson	Foram observadas diferenças significativas nas escalas de medida de ansiedade, amplitude e frequência dos tremores nos pacientes do grupo teste, indicando efeito positivo do CBD na ansiedade de pacientes com a DP.
PubMed	Inglaterra	LANGFORD RM, et al. (2012)	Journal of Neurology	Esclerose Multipla	Foram observados melhoras nos níveis de dor neuropática conforme NRS-0-10, melhora no reflexo nociceptivo (teste NFR), qualidade do sono e espasticidade.
PubMed	Italia	CONTE A, et al. (2008)	European Journal of Pain	Esclerose Multipla	Foram observados melhoras nos níveis de dor neuropática conforme NRS-0-10, melhora no reflexo nociceptivo (teste NFR), qualidade do sono e espasticidade.
PubMed	Inglaterra	ZAJICEK JP (2005)	Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry	Esclerose Multipla	Foi observada melhora na espasticidade pela pontuação de Ashworth. Não foram relatados efeitos colaterais severos.
PubMed	Italia	VECCHIO D, et al. (2020)	Acta Neurologica Scandinavica	Esclerose Multipla	Foram observados melhoras nos níveis de dor neuropática conforme NRS-0-10, melhora no reflexo nociceptivo (teste NFR), qualidade do sono e espasticidade.
PubMed	Inglaterra	WADE DT, et al. (2004)	Multiple Sclerosis Journal	Esclerose Multipla	Os escores da escala visual analógica (VAS) para dor, espasticidade e tremores foram significativamente reduzidos no grupo teste.
PubMed	Holanda	AMERONGEN G, et al. (2017)	Clinical Therapeutics	Esclerose Multipla	Não foram obtidos resultados significativos de melhoras nos sintomas estudados.
PubMed	Espanha	HAUPTS M, et al. (2016)	European Neurology	Esclerose Multipla	Foram observados melhoras nos níveis de dor neuropática conforme NRS-0-10, melhora no reflexo nociceptivo (teste NFR), qualidade do sono e espasticidade

PubMed	Inglaterra	ZAJICEK JP (2012)	Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry	Esclerose Multipla	A taxa de alívio de rigidez muscular foi duas vezes maior no grupo teste.
PubMed	Inglaterra	ROG DJ, et al. (2007)	Clinical Therapeutics	Esclerose Multipla	Foram observados melhoras nos níveis de dor neuropática conforme NRS-0-10, melhora no reflexo nociceptivo (teste NFR), qualidade do sono e espasticidade
PubMed	Itália	ARAGONA M, et al. (2009)	Clinical Neuropharmacology	Esclerose Multipla	Não foram obtidos resultados significativos de melhoras nos sintomas estudados.
PubMed	Inglaterra	ROG DJ, et al. (2005)	Neurology®	Esclerose Multipla	Efeitos colaterais como tontura, boca seca e sonolência foram relatados, todos em escala leve e sem maiores sintomas relacionados.
PubMed	Holanda	KILLESTEIN J, et al. (2002)	Neurology®	Esclerose Multipla	Não houve resultado significativo de melhora no tônus muscular, fadiga e espasticidade, porém em escalas de saúde mental e qualidade de vida melhoraram durante o tratamento.
PubMed	Inglaterra	FREEMAN RM, et al. (2006)	International Urogynecology Journal	Esclerose Multipla	Em todos os grupos houve melhora dos episódios de incontinência, com maiores porcentagens nos grupos de uso dos extratos full spectrum e THC.
Science Direct	Índia	KANCHI PK e DASMAHAPATRA AK (2021)	Journal of Molecular Graphics and Modelling	Alzheimer	A simulação comprova que as moléculas de THC desestabilizam as protofibrilas, liberando as células nervosas para funcionamento normal.
Science Direct	Canadá	RUTHIRAKUHANNA MT, et al. (2019)	Contemporary Clinical Trials Communications	Alzheimer	O uso de Dronabinol é eficaz contra a agitação nos pacientes com DA e pode auxiliar no ganho de peso.
Science Direct	China	VOLICER L, et al. (1997)	International journal of geriatric psychiatry	Alzheimer	O uso de Dronabinol é eficaz contra a agitação nos pacientes com DA e pode auxiliar no ganho de peso.
Science Direct	Canadá	HERRMANN N, et al. (2019)	The American Journal of Geriatric Psychiatry	Alzheimer	Resultados positivos para o uso de Nabilona na agitação em pacientes com DA, mas efeitos como sedação devem ser monitorados com cuidado.

Fonte: Santos BW, et al., 2024.

O **Quadro 1** fornece uma visão detalhada de estudos relevantes sobre o uso de canabinóides no tratamento e manejo de doenças neurológicas como Parkinson, Alzheimer e Esclerose Múltipla. Estes estudos, provenientes de bases de dados confiáveis como PubMed e ScienceDirect, refletem uma gama diversificada de pesquisas realizadas em vários países, incluindo Estados Unidos, Inglaterra, Brasil, Itália, Holanda, Espanha, Índia, Canadá e China. Essa diversidade geográfica não só amplia a relevância dos achados, mas também indica um interesse global no potencial terapêutico dos canabinóides.

Na esfera da Doença de Parkinson, observamos uma concentração de estudos explorando o uso do canabidiol (CBD). Estes estudos abordaram diversos aspectos da doença, desde a segurança e tolerabilidade do CBD até seu impacto em sintomas específicos como discinesia, ansiedade e tremores. Uma pesquisa realizada por Leehey MA e colaboradores em 2020 nos Estados Unidos, por exemplo, foca na segurança e na titulação de doses de CBD, um aspecto fundamental para o desenvolvimento de tratamentos eficazes e seguros.

Em contrapartida, os estudos de Chagas MHN, et al. (2014) no Brasil e de Carroll CB, et al. (2005) na Inglaterra investigam o efeito do CBD em sintomas específicos do Parkinson, oferecendo insights importantes sobre a aplicabilidade prática do CBD no manejo da doença.

Quanto à Esclerose Múltipla, a tabela destaca um corpo substancial de pesquisas focadas no uso de canabinóides como THC e CBD. Estes estudos, como o cronograma de Langford RM, et al. (2012), examinam a eficácia desses canabinóides no controle da dor neuropática e da espasticidade, sintomas comuns e debilitantes desta patologia.

No contexto da Doença de Alzheimer, os estudos são mais recentes e focam em aspectos como a segurança e eficácia da Nabilona, um canabinoide sintético, no tratamento da ansiedade em pacientes com Alzheimer, como demonstrado por Ruthirakuhan MT e colaboradores em 2019 no Canadá. Estes estudos abrem novos caminhos de pesquisa, explorando o potencial dos canabinóides não apenas em sintomas físicos, mas também em psicocomportamentais, que são críticos no manejo da Doença de Alzheimer.

À medida que exploramos o vasto e complexo mundo dos canabinóides e sua aplicação na saúde, percebemos que este campo é dinâmico e promissor, repleto de descobertas e desafios. A pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos à base de canabinóides têm sido impulsionados pela crescente legalização e acessibilidade médica da cannabis em diversas regiões. Este esforço não se limita apenas a isolar os canabinóides já conhecidos, como o THC e o CBD, mas também abrange a identificação e síntese de novos compostos da planta com potenciais propriedades terapêuticas (PIOMELLI D, et al., 2019).

A saúde mental, em particular, tem sido um foco importante nessas pesquisas, com numerosos estudos examinando o impacto dos canabinóides como o CBD em condições como ansiedade e depressão (OBERBARNSCHEIDT T e MILLER NS, 2020). Podemos verificar com esta revisão que os sintomas físicos e psicológicos podem ser aliviados pelo uso de canabinóides juntamente com os tratamentos convencionais das doenças neurodegenerativas e de forma conjunta auxiliar na melhora da qualidade de vida dos pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise realizada nesta revisão integrativa revela que compostos como CBD e THC, bem como extratos de espectro completo da *Cannabis sativa L.*, têm demonstrado efeitos positivos na espasticidade em pacientes com Esclerose Múltipla, em pacientes com Parkinson, observou-se uma melhora na ansiedade e tremores, já pacientes que sofrem de Alzheimer experimentaram ganho de peso e uma atenuação de sintomas irritativos. Para todas essas doenças, houve relatos de melhora no sono, redução da tensão muscular e aumento da qualidade de vida. Vale destacar que a maioria dos estudos foi conduzida no Reino Unido, onde há menor burocracia para pesquisas com produtos à base de cannabis. Diante da ausência de soluções definitivas para essas doenças, o potencial farmacológico positivo da *Cannabis sativa L.* para abordar e atenuar a rigidez muscular, qualidade do sono, apetite, espasticidade, problemas de ansiedade e irritabilidade tras esperança e novas perspectivas para aqueles que lidam com tais desafios.

REFERÊNCIAS

1. ALVES B, et al. Esclerose múltipla: revisão dos principais tratamentos da doença. *Saúde e Meio Ambiente: Revista Interdisciplinar*, 2015; 3(2): 19–34.
2. AMERONGEN G, et al. Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in Patients with Progressive Multiple Sclerosis. *Clinical therapeutics*, 2018; 40(9): 1467–1482.
3. ARAGONA M, et al. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clinical neuropharmacology*, 2009; 32(1): 41–47.
4. CONTE A, et al. Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: A neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *European Journal of Pain*, 2009; 13: 472–477.
5. CARROLL CB, et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology*, 2004; 63(7): 1245–1250.
6. CHAGAS MH, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *Journal of psychopharmacology*, 2014; 28(11): 1088–1098.
7. CORREIA-DA-SILVA G, et al. Canábis e canabinóides para fins medicinais. *Revista Portuguesa De Farmacoterapia*, 2019; 11(1): 21–31.
8. FARIA SM, 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.
9. FILHO R, et al. O potencial terapêutico do Canabidiol em doenças neurodegenerativas. *Acta Farmacêutica Portuguesa* 2021; 10(1): 84–103.
10. FREEMAN RM, et al. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*, 2006; 17(6): 636–641.
11. HAUPTS M, et al. Influence of Previous Failed Antispasticity Therapy on the Efficacy and Tolerability of THC:CBD Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis Spasticity. *European neurology*, 2016; 75(5-6): 236–243.
12. HERRMANN N, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease. *The American journal of geriatric psychiatry*, 2019; 27(11): 1161–1173.
13. HONÓRIO KM, et al. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. *Química Nova*, 2006; 29(2): 318–325.
14. KILLESTEIN J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology*, 2002; 58(9): 1404–1407.
15. KANCHI PK e DASMAHAPATRA AK. Destabilization of the Alzheimer's amyloid- β protofibrils by THC: A molecular dynamics simulation study. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 2021; 105: e107889.
16. LANGFORD RM, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 2013; 260(4): 984–997.
17. LEEHEY MA, 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.
18. MENDES KDS, et al., Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 2008; 17(4): 758–764.
19. MASSANO J. Doença de Parkinson: atualização clínica. *Acta Médica Portuguesa*, 2011; 24: 827–84.
20. MECHA M, et al. Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: A role for A2A receptors. *Neurobiology of Disease*, 2013; 59: 141–150.
21. MOREIRA MA, et al. Esclerose múltipla: estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 2010; 58(2B): 460–466.
22. OBERBARNSCHEIDT T e MILLER NS. The Impact of Cannabidiol on Psychiatric and Medical Conditions. *J Clinical Medical Research*, 2020; 12(7): 393–403.
23. OSORIO JH e TANGARIFE HF. CANNABIS, UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA. *Biosalud*, 2009; 8(1): 166–177.
24. PIOMELLI D, et al. Regulatory Barriers to Research on Cannabis and Cannabinoids: A Proposed Path Forward. *Cannabis Cannabinoid Research*, 2019; 4(1): 21–32.
25. ROG DJ, et al. Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clinical therapeutics*, 2007; 29(9): 2068–2079.

26. ROG DJ, et al. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*, 2005; 65(6): 812–819.
27. RUTHIRAKUHAN MT, et al. Investigating the safety and efficacy of nabilone for the treatment of agitation in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: Study protocol for a cross-over randomized controlled trial, *Contemporary Clinical Trials Communications*, 2019; 15: e100385.
28. RUSSO EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology*, 2011; 163(7): 1344–1364.
29. SERENIKI A e VITAL MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista De Psiquiatria Do Rio Grande Do Sul*, 2008; 30(1).
30. SILVA MT, et al. Efficacy of cannabidiol in improving the quality of life with Parkinson's Patient: integrative review. *Research, Society and Development*, 2021;10(13): e09101320768.
31. SILVA HKC e LOURENCO RF. Cannabinoid therapy within the Unified Health System, perspectives in relation to pain treatment. *Brazilian Journal of Pain*, 2023; 6: 44-48.
32. SOUZA MT, et al. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein São Paulo*, 2010; 8(1):102–6.
33. SMITH MAC. Doença de Alzheimer. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 1999; 21: 03–7.
34. TAMBELI CH, et al. Integrative approach to the therapeutic use of cannabis for orofacial pain. *Brazilian Journal of Pain*, 2023; 6: 49–53.
35. VECCHIO D, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis: A neurophysiological analysis. *Acta neurologica Scandinavica*, 2020; 142(4): 333–338.
36. VOLICER L, et al. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 1997; 12(9): 913–919.
37. WADE DT, et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 2004; 10(4): 434-441.
38. ZAJICEK JP, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2005; 76(12): 1664–1669.
39. ZAJICEK JP, et al. Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis: results of the MUSEC trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2012; 83: 1125-1132.
40. ZUARDI AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 2006; 28(2): 153–157.