



O uso da Cannabis no tratamento da Doença de Parkinson: sintomas motores e não-motores

The use of Cannabis in the treatment of Parkinson's Disease: motor and
non-motor symptoms

El uso del Cannabis en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson:
síntomas motores y no motores

Sophia Artiaga Gomes¹, Rodrigo Teixeira Zaiden Filho¹, Jordana Alves Macêdo¹, Ana Clara Hermano¹, Isabella Rodrigues Ribeiro¹, Gustavo Moreira Andrade¹, Lorena Chrispim Araújo¹, Maria Eduarda Pires Vaz¹, Maria Eduarda Marquez Almeida¹, Ledismar José da Silva¹.

RESUMO

Objetivo: Compreender a efetividade do uso da Cannabis medicinal no tratamento dos sintomas motores e não-motores característicos da Doença de Parkinson (DP). **Revisão bibliográfica:** O tratamento com Cannabis, especificamente o Canabidiol (CBD), tem sido estudado para várias doenças neurodegenerativas, incluindo a DP. Enquanto o CBD mostra potencial em aliviar sintomas como distonia e discinesias, sua eficácia nos sintomas motores da DP ainda carece de evidências robustas. Os receptores canabinoides CB1 e CB2 estão presentes em áreas cruciais para a coordenação motora, e o CBD pode influenciar a neurotransmissão dopaminérgica, mas os resultados sobre seu efeito nos sintomas motores da DP são inconsistentes. Além disso, embora o CBD possa melhorar sintomas não motores como ansiedade e distúrbios do sono, os efeitos adversos, incluindo sedação e alucinações, são preocupantes. **Considerações finais:** O uso de derivados do cannabis não demonstrou grandes vantagens na Doença de Parkinson. O Canabidiol se demonstrou insuficiente no tratamento dos sintomas motores e seus efeitos adversos incertos tornam seu uso arriscado.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Cannabis, Canabidiol, Transtornos motores.

ABSTRACT

Objective: To understand the effectiveness of medicinal Cannabis use in treating the motor and non-motor symptoms characteristic of Parkinson's Disease (PD). **Bibliographic review:** Treatment with Cannabis, specifically Cannabidiol (CBD), has been studied for various neurodegenerative diseases, including PD. While CBD shows potential in alleviating symptoms such as dystonia and dyskinesias, its efficacy in the motor symptoms of PD still lacks robust evidence. Cannabinoid receptors CB1 and CB2 are present in crucial areas for motor coordination, and CBD may influence dopaminergic neurotransmission, but the results regarding its effect on PD motor symptoms are inconsistent. Additionally, although CBD may improve non-motor symptoms such as anxiety and sleep disorders, adverse effects including sedation and hallucinations are concerning. **Final considerations:** The use of cannabis derivatives has not shown significant advantages in Parkinson's Disease. Cannabidiol has been shown to be insufficient in treating motor symptoms, and its uncertain adverse effects make its use risky.

Keywords: Parkinson Disease, Cannabis, Cannabidiol, Motor disorders.

RESUMEN

Objetivo: Comprender la efectividad del uso de cannabis medicinal en el tratamiento de los síntomas motores y no motores característicos de la enfermedad de Parkinson (EP). **Revisión bibliográfica:** El tratamiento con cannabis, específicamente el cannabidiol (CBD), se ha estudiado para diversas enfermedades neurodegenerativas, incluida la EP. Si bien el CBD muestra potencial para aliviar síntomas como la distonía

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia – GO.

y las discinesias, su eficacia en los síntomas motores de la EP aún carece de evidencia sólida. Los receptores cannabinoides CB1 y CB2 están presentes en áreas cruciales para la coordinación motora, y el CBD puede influir en la neurotransmisión dopaminérgica, pero los resultados sobre su efecto en los síntomas motores de la EP son inconsistentes. Además, aunque el CBD puede mejorar los síntomas no motores como la ansiedad y los trastornos del sueño, los efectos adversos, incluida la sedación y las alucinaciones, son preocupantes. **Consideraciones finales:** El uso de derivados del cannabis no ha demostrado grandes ventajas en la enfermedad de Parkinson. El cannabidiol se ha demostrado insuficiente en el tratamiento de los síntomas motores y sus efectos adversos inciertos hacen que su uso sea arriesgado.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, Cannabis, Cannabidiol, Trastornos motores.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, identificada clinicamente por sintomas motores – principalmente bradicinesia, rigidez, tremores de repouso e instabilidade postural – e sintomas não-motores – incluindo dor, fadiga, insônia, ansiedade e depressão (DEUEL LM e SEEBERGER LC, 2020). Em relação à incidência, a DP é a 2ª doença neurodegenerativa mais comum no mundo, ficando atrás apenas da Doença de Alzheimer (FIGURA M, et al., 2022). Apesar de, no Brasil, não ser uma enfermidade de notificação obrigatória, o IBGE indica o surgimento de 36 mil novos casos de DP por ano, estimando uma prevalência anual de aproximadamente 200 mil indivíduos afetados, evidentemente na população entre 70 e 79 anos (SANTOS GF, et al., 2022).

A fisiopatologia da DP é complexa, envolvendo tanto fatores genéticos quanto ambientais e caracterizada principalmente pelo acúmulo da proteína α -sinucleína, a qual forma corpos de Lewy no tecido nervoso, agregados que antecedem a identificação da morte neuronal via neuro-imagem (CABREIRA V, MASSANO J, 2019). Atualmente, um dos grandes desafios no manejo da DP é a inexistência de um tratamento que previna a neurodegeneração ou que induza a reparação neuronal, pois todas as farmacoterapias existentes visam apenas o controle sintomático, como o uso da levodopa (L-DOPA), por exemplo (COORAY R, et al., 2020). Ademais, a discinesia induzida por L-DOPA (DIL) é um fenômeno bem documentado que ocorre em fases mais avançadas da doença, quando a melhora sintomática desaparece e o fármaco passa a piorar as funções dependentes do corpo estriado e afetar negativamente a plasticidade cortical (JUNIOR NCF, et al., 2019).

Nesse sentido, a manipulação do sistema endocanabinoide (SEC) tem sido estudada como uma possível ferramenta promissora no controle clínico da DP e da DIL, tendo em vista que ele pode interagir funcionalmente com a neurotransmissão dopaminérgica no corpo estriado (JUNIOR NCF, et al., 2019). Os endocanabinoides são neurotransmissores predominantemente retrógrados que restringem a liberação de neurotransmissores excitatórios, atuando principalmente via expressão do receptor CB1 (ARAÚJO M, et al., 2023).

Historicamente, a Cannabis foi uma das primeiras plantas a serem estudadas e utilizadas na Medicina, havendo recentemente um aumento significativo do interesse público e científico em produtos à base de Cannabis, a qual foi testada em estudos pré-clínicos e clínicos, apesar de poucos, para o uso em enfermidades neurodegenerativas, devido sobretudo às características anti-inflamatórias, imunossupressoras, antioxidantes e neuroprotetoras de seus compostos (PAES-COLLI Y, et al., 2022). Portanto, considerando a lacuna dos conhecimentos científicos existentes sobre o uso da Cannabis no tratamento da DP, o presente estudo objetivou descrever os principais achados atuais da literatura sobre o uso e a eficácia dos canabinóides na terapêutica dessa doença, abordando os sintomas motores e não-motores.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e Epidemiologia

A DP é uma doença neurodegenerativa progressiva, de etiologia multifatorial, caracterizada principalmente pela bradicinesia e pelos tremores (HAYES MT, 2019). Junto da instabilidade postural e da rigidez, esses compõem os chamados quatro sinais cardinais da desordem motora, decorrente da perda progressiva de

neurônios dopaminérgicos da pars compacta da substância negra no sistema nervoso central (SNC) (CHURCH, Frank C., 2021). Contudo, os pacientes estão suscetíveis também ao aparecimento de sintomas não-motores, caracterizados por distúrbios autonômicos, alterações cognitivas e depressão (CAMARGO FILHO et al., 2019).

A DP é crescente em todo o mundo, se caracterizando como segundo distúrbio neurológico mais prevalente, atrás apenas da DA (FIGURA M, et al., 2022). A prevalência da doença tem uma forte relação com o aumento da idade e o sexo, sendo a prevalência entre mulheres de 85 anos de 2%, enquanto em homens de mesma idade é de 4% (SIMON DK, et al. 2020). Estima-se que a incidência da DP aumente de cinco a dez vezes da sexta para a nona década de vida, o que demonstra a necessidade da busca por tratamentos mais efetivos, que evitem que tal doença se torne um desafio econômico além de social (SIMON DK, et al. 2020).

Há estimativas de que até o ano de 2040 o número de pessoas com DP chegue a 17 milhões, sendo que no Brasil há cerca de 36 mil novos casos por ano, de acordo com o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). No país, as faixas etárias de 60 a 69 anos e de 70 a 79 anos são as mais acometidas (SANTOS GF, et al., 2022). A DP ocupa no Brasil a posição de quarto principal motivo pelo qual as pessoas são hospitalizadas em decorrência de doenças relacionadas ao SNC. Entre os pacientes internados, a maioria apresenta mais de 60 anos e observa-se ainda que o tempo de internação aumenta proporcionalmente com a idade (SANTOS GF, et al., 2022).

Fisiopatogenia

A fisiopatologia da DP parte de alterações neurodegenerativas em certas estruturas do SNC denominadas de núcleos da base, que compõe um conjunto de massa cinzenta subcortical do sistema extrapiramidal, responsável por coordenar e regular os movimentos e as demais funções motoras. Entre os núcleos da base (NB) temos: Corpo Estriado (núcleo caudado mais putâmen); Globo Pálido externo (GPe) e interno (GPi); Núcleo Subtalâmico; Substância Negra reticulada (SNr) e compacta (LANCIEGO JL, et al., 2012).

No processo de controle do movimento, os núcleos da base funcionam, principalmente, por duas vias: a via direta e a via indireta. A via direta é responsável por iniciar os movimentos, por meio do corpo estriado, que age no GPi e na SNr através de projeções inibitórias GABAérgicas, liberando, assim, os neurônios talamocorticais para desencadear o movimento. A via indireta, por sua vez, possui um efeito excitatório e em rede, na qual os neurônios do GPe enviam fibras inibitórias para o núcleo subtalâmico em vez de se dirigirem diretamente ao tálamo, os axônios seguem para GPi e a SNr, prosseguindo com neurônios inibitórios GABAérgicos em direção ao tálamo e com fibras excitatórias de glutamato em direção ao córtex.

Funcionalmente, o corpo estriado inibe o globo pálido externo, resultando na desinibição do subtálamo e, assim, modulando o controle dos movimentos (ALBIN RL, et al., 1989). A patologia da DP envolve o acúmulo da proteína α -sinucleína em várias regiões do sistema nervoso. Essa proteína forma agregados chamados corpos de Lewy, que são agregados patológicos distintos da doença de Parkinson (SIMON DK, et al. 2020). Os corpos de Lewy afetam principalmente os neurônios dopaminérgicos na substância negra, levando à sua degeneração e à subsequente deficiência de dopamina no cérebro (HAYES MT, 2019). Essa deficiência de dopamina é responsável pelos sintomas motores da doença de Parkinson, como tremores, rigidez e bradicinesia. Além disso, a patologia da α -sinucleína também pode ocorrer nos nervos autônomos periféricos, incluindo os plexos neurais entéricos, plexo simpático, nervo vago e outros plexos parassimpáticos, o que seriam causa dos sintomas não motores. (CHEN Z, et al., 2020).

Diagnóstico e Tratamento Convencional

O diagnóstico da DP é primordialmente clínico, baseado na presença dos sintomas motores característicos. A avaliação é complementada por critérios diagnósticos, como os propostos pela Sociedade de Parkinson do Reino Unido, que possuem como objetivo a alta precisão por meio da identificação de sinais de alerta e sintomas de apoio (ARMSTRONG MJ e OKUN MS, 2020). Apesar da ausência de um teste definitivo para a DP, técnicas avançadas de imagem, como a datilografia com ioflupano (DaTSCAN), oferecem

suporte diagnóstico ao visualizar a função dopaminérgica no cérebro e demonstrar a perda de neurônios dopaminérgicos pela via nigroestriatal. Embora a ressonância magnética (RM) não possa identificar diretamente a DP, pode ser usada para descartar outras condições que a mimetizam, como tremor essencial ou parkinsonismo secundário (ARMSTRONG MJ e OKUN MS, 2020).

Já o tratamento da DP busca principalmente melhora da qualidade de vida. A levodopa, precursora da dopamina, é o tratamento com maior eficácia para os sintomas motores, pois é atribuída à conversão da levodopa em dopamina no cérebro, que complementa a deficiência dopaminérgica da doença. No entanto, o uso prolongado pode resultar em complicações motoras, como discinesias e alterações na resposta ao medicamento. Outras alternativas incluem agonistas dopaminérgicos, inibidores da monoaminoxidase B (MAO-B) e inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT), que podem ser usados tanto de forma isolada como em conjunto com a levodopa para melhorar o controle dos sintomas e reduzir os efeitos adversos (THALER A e ALCALAY RN, 2022).

O manejo cirúrgico também é possível. Conforme evidenciado por estudos randomizados controlados, a estimulação cerebral profunda (ECP), recomendada para pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento medicamentoso ou que apresentam efeitos colaterais significativos, mostrou-se eficaz na redução dos sintomas motores e na melhoria da qualidade de vida. A ECP envolve a colocação de eletrodos, principalmente na região do tálamo, globo pálido e o núcleo subtalâmico, com o objetivo de modificar circuitos neurais alterados pela doença, podendo realizar um processo ablativo também (CHURCH FC, 2021). O tratamento da DP é complementado por abordagens não farmacológicas, como fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia. Essas terapias ajudam a manter a independência funcional e aumentam o bem-estar geral do paciente (CHURCH FC, 2021).

Cannabis e Sistema Endocanabinoide

Existem mais de 500 componentes fitoquímicos na planta Cannabis sativa, e pelo menos 104 são canabinóides. O Canabidiol (CBD) é o principal componente não psicotrópico na Cannabis, sendo um fitocanabinoide que compreende até 40% de alguns extratos vegetais (JUNIOR NCF, et al., 2019) e apresenta um amplo espectro de ações no organismo humano, devido ao seu efeito ansiolítico e suas propriedades antipsicóticas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras (FARIA SM, et al., 2020). Até o momento, os efeitos dessa substância têm sido estudados em diversas patologias, incluindo epilepsia, doenças inflamatórias, câncer, transtornos psiquiátricos e doenças neurodegenerativas, como a DP (FARIA SM, et al., 2020). Os receptores canabinóides (RCBs) são expressos em grande quantidade no circuito dos NB.

Esses receptores regulam o circuito do NB por meio de sua atuação na transmissão dopaminérgica na via nigroestriatal (PATRICIO F, et al., 2020). Na década de 1980, foi sugerido que o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), o principal composto psicoativo da cannabis, poderia atuar no receptor acoplado à proteína G, diminuindo a produção de AMPc. Em 1988, foram descobertos receptores para o delta-9-THC em cérebros de ratos, e mais tarde tais receptores ficaram conhecidos como receptor canabinoide tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2) (JUNIOR NCF, et al., 2019).

Apesar do THC ser o principal componente psicoativo da cannabis, o CBD é o componente mais amplamente descrito no contexto do tratamento neurológico, uma vez que o THC apresenta, ao longo do tempo e com uma maior dosagem, efeitos colaterais mais preocupantes que o CBD, como: taquicardia, edema conjuntival, comprometimento em tarefas cognitivas e da memória de curto prazo (BATISTA J, et al., 2023). Ambos fitocanabinóides atuam através dos CB1 e CB2, encontrados no SNC, com predominância de CB1, o qual é manifestado no gânglio basal, com concentrações especialmente altas na parte medial do palidum interno. A expressão do receptor CB2 é elevada em células microgliais dentro da SN de pacientes com DP (FIGURA M, et al., 2022). O sistema endocanabinóide pode interagir funcionalmente com a neurotransmissão dopaminérgica no corpo estriado.

A estimulação do receptor CB1 reduz a liberação de glutamato no corpo estriado, um efeito que é dependente da frequência e envolve receptores de dopamina D2. Além disso, CB1 é co-expresso com receptores de dopamina D1 no corpo estriado de camundongos e humanos, onde eles podem interagir para

formar heterodímeros, sugerindo assim uma relação funcional entre canabinóides e neurotransmissão dopaminérgica (JUNIOR NCF, et al., 2019).

Tratamento dos Sintomas Motores

A clínica mais característica da DP baseia-se nos quatro sintomas cardinais motores, sendo eles: bradicinesia, rigidez, instabilidade postural e tremor. A bradicinesia se manifesta como uma diminuição progressiva dos movimentos repetidos e alternados, feitos o mais rápido e amplamente possível (como pronação-supinação das mãos, por exemplo); diminuição do movimento corporal espontâneo; hipofonia e micrografia (CHURCH FC, 2021).

A rigidez apresenta-se como um aumento do tônus muscular, com um segmento resistente à manifestação passiva ao longo de todo o movimento, conhecido como “em cano de chumbo” e ela pode ser testada pela avaliação da flexão e extensão do cotovelo, cervical, articulação do joelho e punho. O tremor de repouso é um movimento involuntário, oscilatório e rítmico, sendo o pill-rolling o tipo de tremor mais comum na DP, consistindo na fricção repetida do polegar e do indicador (CABREIRA V e MASSANO J, 2019).

Já a instabilidade postural da DP consiste numa postura tipicamente fletida, a qual tem a particularidade de retificar em decúbito, podendo ser avaliada durante a marcha e no pull test. Esta vem acompanhada de uma marcha lenta, de base estreita, com passos curtos e baixos e com tempo aumentado de duplo suporte dos membros inferiores; mais raramente, pode ocorrer festinação, ou seja, a ilusão de que o paciente corre constantemente atrás do próprio centro gravitacional (CABREIRA V e MASSANO J, 2019).

Esses sintomas surgem após a perda de 50-70% dos neurônios dopaminérgicos no sistema nervoso. Desse modo, para desenvolver tratamentos eficazes e modificadores da doença em relação aos sintomas motores, são necessários diagnósticos precoces, precisos e indicadores de prognóstico/monitoramento. Assim, o objetivo é prevenir o início e a progressão dos sintomas motores, tendo em visto que certos subtipos de indivíduos exibem um declínio mais pronunciado (RYMAN SG e POSTON KL, 2019).

Diante disso, é relevante pontuar que os receptores CB1 estão presentes em regiões essenciais para a coordenação motora, localizados predominantemente nos terminais pré-sinápticos. No entanto, a expressão desses receptores pode ser diferente ao longo da DP, com uma “downregulation” nas fases iniciais da doença e “upregulation” nas fases tardias. Esta observação é importante, visto que o CBD pode levar a respostas diferentes em relação aos sinais motores, possuindo um amplo espectro de ação, com capacidade de antagonizar a atividade dos agonistas CB1 e inibir a enzima FAAH (que leva ao aumento dos níveis da anandamida, agonista CB1), o que é fundamental para compreensão do seu papel na função motora (DE FARIA SM, et al., 2020).

Os primeiros relatos de estudos clínicos sobre a utilização do CBD no tratamento da DP foram seguidos pelas pesquisas conduzidas por Snider e Consroe (1985) e Consroe et al. (1986). Eles demonstraram que em dois pacientes com distonia e características parkinsonianas simultâneas, a administração oral de CBD em doses acima de 300 mg/dia agravou a hipocinesia e o tremor em repouso, porém teve um efeito positivo nos movimentos distônicos (PATRICIO F, et al., 2020).

Além disso, Consroe constatou que o CBD era eficaz no tratamento das discinesias induzidas pela L-DOPA em pacientes com DP, sendo essa a primeira descoberta que evidenciou o efeito benéfico do CBD nessas discinesias (PATRICIO F, et al., 2020). Dessa forma, tendo em vista os efeitos já discutidos do CBD, associados também a essas descobertas nas bradicinesias, o composto pode ser visto como possível adição no tratamento da DP (TAMBE SM et al., 2023 e CASSANO T et al., 2020).

Em 2004, Venderova e colegas também enviaram um questionário anônimo a todos os pacientes atendidos no Centro de Distúrbios do Movimento de Praga (VENDEROVÁ et al., 2004). No total, foram devolvidos 339 questionários e 25% dos entrevistados declararam ter consumido cannabis. A idade média dos consumidores de cannabis foi de 63,9 anos e a duração média da DP foi de 8,3 anos. Eles relataram majoritariamente um consumo oral uma vez ao dia, porém, nenhum deles relatou o consumo ao seu médico. Pacientes com DP descreveram alívio, especialmente nos sintomas motores: 44,7% na bradicinesia,

37,7% na rigidez muscular, 30% no tremor e 14,1% nas discinesias induzidas por L-DOPA (LACROIX C, et al., 2022).

Uma revisão sistemática da literatura constatou que sintomas não motores, como distúrbios do sono, dor, ansiedade e psicose, responderam melhor ao tratamento com CBD do que sintomas motores. No entanto, mesmo com melhoras pontuais de sintomas neuropsiquiátricos, pacientes que aderiram ao teste terapêutico experimentaram sedação, alucinações de intensidades variadas, tontura ou desorientação. Quanto a perspectiva do paciente, foi relatado subjetivamente que o tratamento foi positivo, e que alguns ensaios clínicos demonstraram melhorias nos sintomas motores, mas não foi confirmado (FIGURA M, et al., 2022).

Com isso, os dados mostram que não existem evidências suficientes para recomendar o uso de cannabis medicinal nos sintomas motores da DP, sendo necessária novas pesquisas de acompanhamento a longo prazo para avaliar os efeitos e a segurança dessas substâncias (CAMARGO FILHO, et al., 2019). Além disso, apesar do crescimento do uso da Cannabis para DP, existe uma falta de consenso a respeito da eficácia e da extensão dos efeitos adversos. Isso é refletido pela existência de recomendações diversas para o seu uso em diferentes países (CAMARGO FILHO, et al., 2019). Dessa forma, nota-se a importância da discussão entre paciente e médico sobre a possibilidade de utilizar canabinoides como parte do tratamento de DP, levando em consideração os riscos e benefícios associados a essa abordagem (KLUGER BM, et al., 2022).

Tratamento dos Sintomas Não-motores

Em relação aos sintomas não-motores da DP temos: alucinação visual, distúrbios do sono, transtornos psiquiátricos, transtornos urinários e sexuais, crises algícas e distúrbios extra-neurológicos, como, por exemplo, a hiposmia (depósito no bulbo olfatório) e constipação intestinal (depósito no intestino).

O estresse oxidativo e a inflamação de áreas neuronais são os mecanismos metabólicos que mais causam a sintomatologia não-motora e motora da DP. Novos estudos relataram que a desregulação da via WNT/ β -catenina é uma das principais responsáveis pelo início da DP. Nesse sentido, o CBD atua diminuindo a ação da GSK-3 β , um modulador negativo da WNT/ β -catenina, diminuindo então a sintomatologia causada por sua desregulação, uma terapia ansiolítica para pacientes com DP (VALLÉE A, et al., 2021).

Um exemplo claro dessa atuação foi o estudo Faria SM, et al. (2020), que propôs um Teste de Simulação de Fala em Público para induzir ansiedade nos participantes do estudo; 24 participantes foram voluntários para a pesquisa e os resultados foram que aqueles que receberam uma dose de CBD de 300mg reduziram a ansiedade frente a uma situação ansiogênica, de acordo com o teste VAMS (Escala Visual Analógica de Humor). Mesmo esse estudo tendo como limitação o tamanho da população de experimento, é um resultado positivo e promissor para o uso ansiolítico do CBD em pacientes com DP (FARIA SM, et al., 2020).

O uso de CBD como uma terapia na DP tem suas ações claras como a melhoria do sono e das crises algícas, pela fisiologia do sistema endocanabinóide nas respectivas áreas. Porém, esse uso deve ser feito com cuidado, uma vez que há poucos estudos ainda sobre os efeitos adversos. Entretanto, alguns possíveis efeitos observados são: psicose refratária, problemas gastrointestinais (exacerbando a constipação), sedação e tontura, aumentando o risco de quedas (CAMARGO FILHO, et al., 2019).

Outro estudo mostrou que pacientes com DP que receberam prescrição de CBD de 15,59 mg/dia apresentaram melhorias significativas nos níveis de nitrogênio úrico no sangue, albumina sérica, globulina sérica e na relação albumina/globulina. Isso sugere que o CBD pode beneficiar a função renal, estimular o apetite para melhorar o estado nutricional e reduzir a inflamação sistêmica, retardando a degeneração dos neurônios dopaminérgicos e aprimorando a função cognitiva. No entanto, é importante notar também que se observou uma diminuição na qualidade de vida dos pacientes que usaram CBD em comparação com aqueles que receberam placebos (KANJANARANGSICHA A, et al; 2022).

Adicionalmente, a “Psicose de Parkinson”, um dos possíveis sintomas adversos, é constituída principalmente por alucinações visuais e delírios em até 60% dos indivíduos com DP prolongada (CRAVANAS B, et al; 2020). Nesse sentido, foi feito um estudo com pacientes com DP e psicose, onde fizeram uso de

150mg/dia de CBD, em aumento gradual para 400mg ao longo de 4 semanas, obtendo resultados com melhora significativa da psicose (DEUEL LM, et al; 2020).

Outro sintoma identificado em pacientes com DP, aproximadamente 80% em fases avançadas, é a sonolência. Um tratamento com até 300mg de CBD por dia durante 6 semanas indicou uma redução substancial na frequência de eventos relacionados ao distúrbio do comportamento do sono REM, sem efeitos colaterais significativos (DEUEL LM, et al; 2020).

Já a dor é uma queixa comum na DP e responde apenas parcialmente ao tratamento dopaminérgico (FIGURA M, et al; 2022). Estudos demonstram melhora nas pontuações na escala UPDRS, no Índice de Classificação de Dor (PRI) e na Escala Analógica Visual (VAS) do Questionário de Dor McGill (DEUEL LM, et al; 2020). Além disso, a melhora no sono descrita anteriormente pode ser atribuída tanto ao alívio da dor noturna quanto aos efeitos calmantes e soporíferos da droga. Ao que se refere à uma dose de maconha fumada, ela não diminuiu o tremor em pacientes com DP, mas seu efeito sedativo e ansiolítico beneficia alguns pacientes (PATRICIO F, et al; 2020).

Apesar de muitos estudos indicarem que o CBD melhora o bem-estar emocional, a cognição, a comunicação e o desconforto corporal desses pacientes, é fundamental ressaltar que existem diversas alternativas de tratamento para lidar com os sintomas não motores da DP, além do CBD, visto que, este é um medicamento polêmico que pode conter riscos ao usuário (JUNIOR NCF, et al; 2020).

Assim, é essencial que a seleção do medicamento mais adequado seja feita em colaboração com profissionais de saúde, levando em consideração as características clínicas específicas de cada paciente (CRIPPA JAS, et al; 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DP é a 2ª doença neurodegenerativa de maior prevalência e importância na atualidade, sendo um distúrbio característico da idade avançada. O uso do CBD nas doenças do SNC tem sido estudado e vem mostrando certo resultado em algumas, como, por exemplo, na DA. Entretanto, na DP o uso de derivados do cannabis não demonstrou grandes vantagens, tendo em vista a insuficiência no tratamento dos sintomas motores e, mesmo tendo certa melhora nos sintomas não-motores, há efeitos adversos incertos, os quais podem trazer mais riscos que benefícios aos pacientes com DP. Portanto, mais pesquisas são necessárias para avaliar a segurança e eficácia do uso de Cannabis no tratamento da DP, destacando a importância da discussão entre médicos e pacientes sobre os riscos e benefícios.

REFERÊNCIAS

1. ALBIN RL, et al. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends In Neurosciences, 1989; 12: 366-375.
2. ARAÚJO M, et al. Mecanismo de ação dos canabinoides: visão geral. Brazilian Journal Of Pain, 2023; 6: 109-13.
3. ARMSTRONG MJ e OKUN MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. Jama, 2020; 323(6): 548.
4. BATISTA J, et al. Efeitos adversos do uso dos canabinoides: qual o paradigma de segurança? Brazilian Journal Of Pain, 2023; 6: 38-43.
5. CABREIRA V e MASSANO, J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. Acta Médica Portuguesa, 2019; 32: 661.
6. CAMARGO MF, et al. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. Revista brasileira neurologia, 2019; 55(2): 17-32.
7. CASSANO T, et al. From Cannabis sativa to cannabidiol: Promising therapeutic candidate for the treatment of neurodegenerative diseases. Frontiers in pharmacology, 2020; 11: 124.

8. CHEN Z, et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiology Of Disease*, 2020; 134: 104700.
9. CHURCH FC. Treatment options for motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Biomolecules*, 2021; 11(4): 612.
10. COORAY R, et al. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Molecular Neurobiology*, 2020; 57: 4878–4890.
11. CRAVANAS B, et al. The effects of Cannabis on hallucinations in Parkinson's disease patients, *Journal of the Neurological Sciences*, 2020; 15 (419): 117206.
12. CRIPPA JAS et al; Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2019; 269(1): 121-133.
13. DEUEL LM e SEEBERGER LC. Complementary Therapies in Parkinson Disease: a Review of Acupuncture, Tai Chi, Qi Gong, Yoga, and Cannabis. *Neurotherapeutics*, 2020; 17(4): 1434-1455.
14. 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.
15. FIGURA M, et al. Cannabis in Parkinson's Disease - the patient's perspective versus clinical trials: a systematic literature review. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 2022; 56: 21–27.
16. HAYES MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American Journal Of Medicine*, 2019; 132: 802-807.
17. JUNIOR NCF, et al. Cannabidiol and Cannabinoid Compounds as Potential Strategies for Treating Parkinson's Disease and L-DOPA-Induced Dyskinesia. *Neurotoxicity Research*, 2019; 37: 12–29.
18. KANJANARANGSICHA A, et al. Cannabidiol-enriched cannabis extraction product in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in Buriram Hospital. *J Neurosci Rural Pract*, 2022; 13(4): 663-668.
19. KLUGER BM, et al. Cannabinoids in movement disorders. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2022; 102: 124-130.
20. LACROIX C, et al. What Do We Know About Medical Cannabis in Neurological Disorders and What Are the Next Steps? *Frontiers in pharmacology*, 2022; 13: 883987.
21. LANCIEGO JL, et al. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine*, 2012; 2: 9621.
22. PAES-COLLI Y, et al. Phytocannabinoids and Cannabis-Based Products as Alternative Pharmacotherapy in Neurodegenerative Diseases: From Hypothesis to Clinical Practice. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2022; 16: 917164.
23. PATRICIO F, et al. Cannabidiol as a therapeutic target: evidence of its neuroprotective and neuromodulatory function in Parkinson's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 2020; 11: 595635.
24. RYMAN SG e POSTON KL. Biomarcadores de ressonância magnética de sintomas motores e não motores na doença de Parkinson. *Parkinsonismo e distúrbios relacionados*, 2020; 73: 85-93.
25. SANTOS GF, et al. Doença de Parkinson: Padrão epidemiológico de internações no Brasil. *Research, Society and Development*, 2022; 11: 13511124535.
26. SIMON DK, et al. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics In Geriatric Medicine*, 2020; 36: 1-12.
27. TAMBE SM, et al. Neuroprotective potential of cannabidiol: Molecular mechanisms and clinical implications. *Journal of Integrative Medicine*, 2023; 21(3): 236-244.
28. THALER A e ALCALAY RN. Diagnosis and Medical Management of Parkinson Disease. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 2022; 28(5): 1281-1300.