



ISSN: 2230-9926

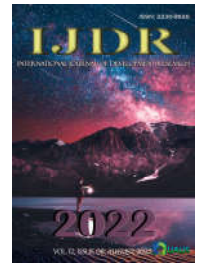
Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 08, pp. 58148-58153, August, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.25007.08.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

A FISIOPATOLOGIA E O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE PACIENTES ACIMA DE 60 ANOS PORTADORES DA DOENÇA DE PARKINSON

Lucas Ferreira Alves^{1*}, Bernardo Magalhães Guzella de Freitas², Helena Ferreira Bonomo²,
Thiago Cunha Gomes de Oliveira², Laissa Gabriella Vieira Alves de Sousa Mello²
and Brisa Emanuelle Silva Ferreira³

¹Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais e do Centro Universitário UNA; ²Discentes da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais; ³Professora Adjunta do Centro Universitário de Belo Horizonte

ARTICLE INFO

Article History:

Received 24th June, 2022
Received in revised form
20th July, 2022
Accepted 29th July, 2022
Published online 27th August, 2022

Key Words:

Parkinson, Tratamento,
Canabidiol, Qualidade De vida.

*Corresponding author:
Lucas Ferreira Alves

ABSTRACT

Introdução: A doença de Parkinson é uma desordem neurodegenerativa que resulta de uma alteração que provoca a redução de neurônios dopaminérgicos da substância negra. A deficiência desse neurotransmissor compromete diversas funções, causando diminuição de movimentos voluntários, rigidez muscular, bradicinesia, acinesia, instabilidade postural, além de déficits emocionais e cognitivos. Ademais, as desordens motoras e não motoras provocadas pela doença de Parkinson levam a quedas, isolamento social, perda de hobbies e atividades de lazer, aumento da dependência para atividades de vida diária (AVDs). Em razão disso, é necessário que uma intervenção seja feita com múltiplos profissionais para que todas as questões que o paciente esteja vivenciando sejam atendidas. Logo, além do tratamento farmacológico, devem ser incluídos a fisioterapia, a terapia ocupacional e a fonoaudiologia. Para sanar esta demanda, é demonstrado na literatura um interesse no uso do canabidiol como um possível tratamento para a doença de Parkinson, uma vez que, os estudos com a utilização dessa substância se mostraram relevantes. **Objetivo:** Analisar a produção bibliográfica existente acerca do uso de canabidiol como terapêutica para pacientes em faixa etária superior a 60 anos, portadores da Doença de Parkinson, e o impacto sobre sua qualidade de vida. **Metodologia:** Revisão integrativa realizada no período de fevereiro até junho do ano de 2022, por meio de pesquisas nas bases de dados: Scielo, Capes e BVS. Foram usados os descritores: doença de Parkinson, tratamento, canabidiol, qualidade de vida. Desta busca foram encontrados 131 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês e português que abordem pacientes acima de 60 anos e portadores de Parkinson publicados entre 2012 e 2022, revisados por pares e que incluem o uso terapêutico de canabidiol. Os critérios de exclusão foram: artigos em outras línguas, pacientes abaixo de 60 anos, artigos que foram publicados a mais de 10 anos e que não empregam tratamentos farmacológicos. Após os critérios de seleção restaram 92 artigos que foram submetidos à coleta de dados. **Resultados e discussão:** A análise dos artigos foi feita, obtendo resultados favoráveis ao uso medicinal do canabidiol. **Considerações finais:** O presente trabalho contribui para a investigação do progresso dos estudos sobre o uso de canabidiol para o tratamento de Parkinson. Além de incentivar a pesquisa a respeito desse tema, ao colocar essa questão em mais evidência por meio da apresentação dos avanços feitos nessa área.

Copyright © 2022, Lucas Ferreira Alves et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Lucas Ferreira Alves, Bernardo Magalhães Guzella de Freitas, Helena Ferreira Bonomo et al. "A fisiopatologia e o uso do canabidiol no tratamento de pacientes acima de 60 anos portadores da doença de parkinson", *International Journal of Development Research*, 12, (08), 58148-58153

INTRODUCTION

O processo de envelhecimento compreende uma série de alterações fisiológicas que ocorrem em um organismo e engloba uma redução dos mecanismos biológicos do indivíduo.

Entretanto, esse processo pode ocorrer associado a doenças degenerativas crônicas que acabam dificultando ainda mais as atividades de vida diária básicas e instrumentais dos idosos, que afetam além do âmbito físico, também a esfera psíquica e social do idoso (FRANÇA, 2019).

A doença de Parkinson (DP) é um exemplo de condição incapacitante que acomete mais a faixa etária acima dos 60 anos, e constitui a segunda doença neurodegenerativa mais frequente, depois apenas do Alzheimer. Em 1990 havia cerca de 2,5 milhões de portadores, já em 2016 foi estimado um número de 6,1 milhões, representando um aumento significativo no número de casos da doença (SAAVEDRA MORENO; MILLÁN; BURITICÁ HENAO, 2019). Grande parte desse aumento se deve a diversos fatores como a maior exposição a fatores de risco ambientais, melhoria do diagnóstico, aumento da sobrevivência devido ao surgimento de tratamentos mais eficazes e ao envelhecimento populacional, o qual proporcionou o aumento da população idosa e consequentemente das doenças degenerativas que surgem majoritariamente nessa faixa etária (FRANÇA, 2019; SAAVEDRA MORENO; MILLÁN; BURITICÁ HENAO, 2019). Assim, pesquisas sugerem que o uso de um fitocanabinóide canabidiol (CBD) pode ser eficaz no tratamento de alguns sintomas da DP. Entre os motivos está no fato que canabidiol ser um dos principais fitocanabinóides existente na *Cannabis Sativa* e, ao contrário do seu principal composto, o Δ^9 -tetraidrocannabinol (delta-9-THC), não possui efeitos psicomiméticos (PEDRAZZI *et al.*, 2014). Diante da percepção de que o CBD poderia ter um papel antagonista frente a alguns dos principais efeitos farmacológicos do delta-9-THC, há a hipótese de que o CBD teria uma ação ansiolítica, bem como apresentar um perfil antipsicótico (De Melo *et al.*, 2012). Logo, pelo canabidiol ser o principal componente não psicoativo da cannabis e tendo em vista que seus mecanismos de ação, ele apresenta um grande potencial para ser usado em terapias medicamentosas. Contudo, há riscos de efeitos adversos com a sua administração em que podem ocorrer alterações hormonais, metabólicas, inibição ou indução enzimática e realizar interações com outros fármacos (BUSARDO *et al.*, 2019). Assim, considerando-se os efeitos do CBD no organismo humano e sua correlação com as alterações fisiológicas causadas pela Doença de Parkinson, o presente trabalho visa analisar a produção bibliográfica existente acerca do uso de canabidiol como terapêutica para pacientes em faixa etária superior a 60 anos, portadores da Doença, e o impacto causado sobre sua qualidade de vida.

LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

Fisiopatologia do Parkinson: A doença de Parkinson é um mal que afeta a movimentação, causando sintomas como bradicinesia e tremor. Para compreender adequadamente a fisiopatologia dessa doença, é necessário entender primeiramente o funcionamento das vias neuronais responsáveis pelo movimento voluntário. Assim, é possível observar os impactos que a doença traz para essas vias e entender seus sintomas. A dopamina é neurotransmissor com diversas funções no organismo, sendo essencial para o processo de controle motor fino, por isso, a redução da sua produção está associada ao mal de Parkinson. Esse neurotransmissor é produzido por neurônios dopaminérgicos presentes na substância negra compacta, que se projetam para o corpo estriado, onde a dopamina será liberada, e entra em contato com receptores D1, responsáveis pela via eferente direta, e receptores D2, responsáveis pela via eferente indireta (SPERANZA; *et al.*, 2021). O receptor D1 possui caráter excitatório, isto é, na presença de dopamina ele estimula os neurônios da via direta, o que causa a liberação de um neurotransmissor inibitório chamado de GABA, que vai atuar como um sinal de inibição da substância pálida interna, esta que vai parar de liberar GABA para inibir o tálamo, dessa forma, cessando toda sua inibição sobre ele. Com a ativação do tálamo há uma posterior ativação do córtex motor por meio da ação do neurotransmissor glutamato, o que irá desencadear o acionamento dos neurônios motores, assim permitindo o controle característico do movimento voluntário (SPERANZA; *et al.*, 2021). Já o receptor D2 é inibitório, ou seja, atua inibindo a ação dos neurônios da via indireta, quando em contato com a dopamina. Dessa forma, ocorre uma cessação da liberação de GABA, o que consequentemente resulta na ativação do globo pálido externo, que por sua vez, atua inibindo o núcleo subtalâmico, assim cessando a ativação da substância pálida interna e obtendo o mesmo resultado da via direta (SPERANZA; *et al.*, 2021).

A doença de Parkinson se caracteriza de maneira geral pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos, e com isso, a cessação de toda essa via da dopamina, tanto direta quanto indireta, dessa forma, a substância pálida interna continuará a inibir o tálamo, e o córtex não irá ativar os neurônios motores. Então, como possibilidades de tratamento estão o uso de medicações que aumentem os níveis de dopamina ou uso de agonistas dos receptores dopaminérgicos para ativação das vias (KALIA; *et al.*, 2015). Quando cerca de 50% – 70% das células responsáveis pela produção de dopamina sofrem degeneração ou morte celular, ocorre o início do quadro de parkinsonismos, caracterizado principalmente por sintomas como bradicinesia e tremor mesmo quando em repouso. O que dificulta o diagnóstico precoce da doença, considerando o grande período entre a morte celular e o início dos sintomas. A etiologia exata da doença de Parkinson ainda é pouco conhecida, podendo ter diversas causas, sendo as duas principais causas a morte autônoma de neurônios e o acúmulo de α -sinucleína, responsável pela formação de corpos de Lewy, estes que levam a danos neuronais e causam a morte celular. (CHEN; *et al.*, 2019). A doença de Parkinson é uma doença crônica que acomete principalmente os neurônios da substância negra do mesencéfalo, levando à degeneração neuronal e reduzindo significativamente a produção de dopamina, o que gera comprometimentos desde a escala física e funcional até o âmbito social e emocional. Os portadores dessa doença podem apresentar sintomas como bradicinesia, tremor de repouso, rigidez muscular, desequilíbrio, alterações na fala e na escrita (a letra fica pequena), marcha parkinsoniana, disfagia, depressão, distúrbios do sono, vertigem, distúrbio comportamental do sono REM entre outros, entretanto esses sintomas variam de pessoa para pessoa (OMS, 2022; FRANÇA, 2019; HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2019).

Um estudo meta-análise recente incluiu 47 estudos sobre a prevalência da DP e foi encontrada uma prevalência de 315 por 100.000, também foi percebido o aumento da prevalência juntamente com a idade sendo: 41 por 100.000 em indivíduos de 40 a 49 anos; 107 por 100.000 de 50 a 59 anos; 428 por 100.000 de 60 a 69 anos; 1.087 por 100.000 de 70 a 79 anos; 1903 por 100.000 em pessoas com mais de 80 anos de idade (SAAVEDRA MORENO; MILLÁN; BURITICÁ HENAO, 2019). Em um indivíduo sadio, pode ser encontrado no sistema nervoso em grandes concentrações receptores canabinóides (CB1, que está predominantemente no sistema nervoso central, e CB2, receptor essencialmente nos tecidos periféricos) e compostos endocanabinóides (N-aracdonoil-etanolamina ou anandamida, e 2-aracdonoil glicerol ou 2-AG). A liberação de neurotransmissores, em destaque o glutamato, por meio da ativação do sistema endocanabinóide através dos receptores descritos, constitui o mecanismo de ação dos canabinóides (Pertwee, 2008). Estudos realizados em animais e humanos apontaram que na DP, o sistema endocanabinóide sofre alterações neuroquímicas no decorrer da evolução da enfermidade, em especial, têm-se durante suas fases iniciais uma redução na quantidade de receptores CB1 e, também, um aumento da expressão de ambos os receptores em conjunto com os compostos endocanabinóides nas fases intermediárias e mais avançadas da doença de Parkinson, esses achados sugerem uma possível via de uso terapêutico dos fitocanabinóides (Δ^9 -THC; CBD; etc.) no tratamento da DP (Camargo Filho, 2019). Outras vias para o uso do canabidiol na doença, como utilizar os canabinóides com o objetivo de modular as complexas alterações neuroquímicas, que são causadas pela redução dos níveis de dopamina, há nível de neurotransmissores glutamato e GABA (ácido gama-aminobutírico) também são expressas em estudos pré-clínicos (dos Santos, Hallak, Crippa, 2019). Também é demonstrado nos estudos pré-clínicos e com humanos que os efeitos antiparkinsonianos produzidos pelos canabinóides estão relacionados com suas propriedades antioxidantes, anti-excitotóxicas e anti-inflamatórias, que, aparentemente, envolvem tanto o receptor CB1, como o CB2 e outros mecanismos de ação que não dependem dos receptores canabinóides (SANTOS *et al.*, 2019).

Neurofisiopatologia da Cannabis: O termo *Cannabis* é o nome dado ao gênero que inclui diversos tipos de plantas, entre as quais incluem a *Cannabis sativa* e a *Cannabis indica*, além de outros tipos de

espécies híbridas. Nessas plantas podem ser encontrados componentes químicos chamados de fitocanabinóides como o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) que atuam sobre o sistema endocanabinóide (SEC) (COLINO, 2022). O SEC regula e controla muitas importantes funções corporais como aprendizado, memória, emocional, sono, temperatura, dor, alimentação, respostas inflamatórias e imunes. Ele é composto por uma vasta rede de sinais químicos e receptores celulares distribuídos no cérebro e pelo corpo. Assim, os receptores de canabinóides atuam no controle da atividade da maioria dos outros neurotransmissores por meio de feedback, potencializando ou reduzindo atividade de qualquer neurotransmissor que precise ser ajustado (GRINSPOON, 2021). Para estimular esses receptores são produzidas moléculas chamadas de endocanabinóides, que ao interagirem com os receptores de canabinóides no sistema nervoso central e periférico promovem a homeostase. Curiosamente, os endocanabinóides possuem estruturas semelhantes às moléculas encontradas nas plantas do gênero *cannabis*, o que explica o fato dos fitocanabinóides serem capazes de ligar aos receptores do sistema endocanabinóide e exercerem efeitos sobre o organismo (GRINSPOON, 2021). Isto posto, o sistema endocanabinóide é composto por receptores, endocanabinóides e por suas enzimas de síntese e catabolismo. Os receptores que compõem o SEC são o CB1, mais encontrado nos gânglios de base (cerebelo, hipocampo, córtex, medula espinhal) e em nervos periféricos, o que pode explicar a maior parte dos efeitos psicotrópicos das substâncias endocanabinóides. O CB2, é mais encontrado nos tecidos imunológicos como baço, timo e nas tonsilas, o que pode explicar os efeitos sobre a dor e a inflamação (CAVALCANTI *et al.*, 2016).

Os canabinóides, por sua vez, são divididos em três tipos: os fitocanabinóides, os canabinóides sintéticos e os canabinóides endógenos ou endocanabinóides, que são substâncias químicas naturais, representadas principalmente pela anandamida (N-araquidonoiletanolamina, AEA) e pelo 2-araquidonoil glicerol (2-AG). Tanto a anandamida como o 2-araquidonoil glicerol são agonistas dos receptores CB1 e CB2, com a AEA tendo maior afinidade para CB1 e menor para CB2 enquanto a 2-AG tem afinidade moderada para os dois receptores (CAVALCANTI *et al.*, 2016). Os receptores canabinóides (CB1 e CB2) são membros da família de receptores acoplados à proteína G (GPCR), quando estimulados são responsáveis por modular vários caminhos de transdução de sinal intracelular que incluem a inibição da atividade da adenina ciclase, dos canais de cálcio e potássio tipo D, aumento da fosforilação de proteínas quinases ativadas por mitógenos, e ativação dos canais de potássio tipo A. Endocanabinóides também podem modular outros tipos de receptores e canais incluindo vários canais de receptores de potencial transistório (TRP), GPCRs como GPR 55, GPR18, GPR119, ácido gama-aminobutírico A (GABA_A), receptores de glicina e o receptor ativado por proliferadores de peroxissoma Gama y (PPAR_γ). Em vista disso, os fitocanabinóides também podem mediar efeitos biológicos, principalmente, por meio dos receptores CB1 e CB2, visto sua similaridade com os endocanabinóides (ALMOGI-HAZAN; OR, 2020). Essa semelhança entre os fitocanabinóides e endocanabinóides pode ser vista, por exemplo, no THC e no CBD. O delta-9-tetrahydrocannabinol pode atuar como um agonista dos receptores/canais GPR55, GPR18, PPAR_γ, TRPA1, TRPV2, TRPV3, e TRPV4 e como antagonista dos receptores/canais TRPM8 e 5-HT3A. Como também, pode aumentar níveis de AEA e de adenosina. Quanto ao canabidiol, apesar de afetar o sistema imune, tem pouca afinidade pelo CB2 e CB1, podendo atuar como modulador alostérico negativo. Há vários estudos indicando que o canabidiol pode agir como agonista dos receptores/canais de TRPA1, TRPV1, TRPV2, TRPV3, PPAR_γ, 5-HT1A, A2, A1 e como antagonista dos receptores GPR55, GPR18, e 5-HT3A. CBD é também um agonista inverso dos receptores GPR3, GPR6, GPR12 e aumenta os níveis de AEA (ALMOGI-HAZAN; OR, 2020). Quanto à farmacocinética dos canabinóides, tabagistas inalam cerca de 50% de THC que compõem a *cannabis*. A porcentagem inalada é quase completamente absorvida pelos pulmões, entrando rapidamente na corrente sanguínea e chegando ao cérebro em questão de minutos. Após isso, os efeitos podem ser percebidos em segundos e tornam-se completamente aparentes em alguns minutos (ASHTON, C, H; 2018).

Em comparação, a biodisponibilidade com a ingestão oral mostrou-se menor, em que o valor de concentração sanguínea foi igual a 25-30% da obtida com a mesma dose pelo tabagismo. Isso se deve, parcialmente, devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado. Nesse caso os efeitos começam lentamente, mas possuem sua duração prolongada em consequência da lenta absorção pelo intestino (ASHTON, C, H; 2018). Logo depois de serem absorvidos os canabinóides são rapidamente distribuídos pelo corpo e pelo fato deles serem extremamente lipossolúveis, acumulam em tecidos adiposos, atingindo concentrações máximas em 4 a 5 dias. Essas substâncias se acumulam primeiramente nos tecidos adiposos, têm uma lenta liberação e degradação, altas quantidades de fitocanabinóides permanecerão no organismo e eles irão continuar modulando as respostas neuronais. Apesar de os canabinóides serem metabolizados no fígado, eles são só parcialmente excretados na urina e assim a maior parte da eliminação dessas substâncias acaba sendo realizada pelo intestino. A complicação está no fato que no intestino essas substâncias são reabsorvidas e por meio disso tem seus efeitos prolongados (ASHTON, C, H; 2018). Em relação a farmacodinâmica, os canabinóides exercem seus efeitos por meio de interações específicas com receptores de endocanabinóides. Importante citar que tanto a anandamida quanto seus receptores residem dentro de membranas lipídicas neuronais e atuam como neuromoduladores por meio de proteínas G controlando a formação cíclica de adenosina monofosfato e o transporte de íons de Ca²⁺ e K⁺. Devido a essa ação, esse sistema pode ter interações importantes com outros neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico, sistemas opióides e monoaminas.

THC em particular mostrou aumentar a liberação de dopamina do núcleo accumbens e no córtex pré-frontal (ASHTON, 2018). Por fim, no que diz respeito aos efeitos no organismo causados pelos os canabinóides, pode ser citado as alterações no sistema de prazer e recompensa. No qual o uso de substâncias ilícitas (nesse caso, derivadas de *cannabis*) causam uma desregulação dos substratos neuroanatômicos de recompensa, por meio da ativação excessiva desse sistema através de ação direta nos terminais dopaminérgicos ou indiretamente sob os inputs modulatórios (VILLARES *et al.*, 2011). Outro efeito que deve ser citado é a relação dos componentes da *cannabis* com a plasticidade sináptica, por exemplo, o THC. Ele possivelmente, por ser um agonista de CB1, mimetiza as ações dos endocanabinóides de forma difusa, inibindo a transmissão sináptica por meio da ativação indiscriminada de receptores. O que mostra o papel dos canabinóides exógenos no comprometimento da neuromodulação (VILLARES *et al.*, 2011).

Uso de *cannabis* no tratamento para Parkinson: A *cannabis* sativa, conhecida popularmente como maconha, possui mais de 100 tipos de canabinóides, sendo o psicotrópico Tetrahydrocannabinol (THC) o mais abundante e o não psicotrópico Canabidiol (CBD) o segundo componente mais abundante. Esses canabinóides atuam através dos receptores canabinóides 1 e 2 (CB-1R e CB-2R). Sabe-se que o THC *in vitro* ativa esses dois receptores e o CBD provoca ação direta apenas no CB-1R. O CB-1R se localiza principalmente no sistema nervoso, já o CB-2R está expresso principalmente no trato gastrointestinal, no tecido linfático e no sistema nervoso periférico, mas também no SNC. Ambos são receptores acoplados à proteína G, os quais inibem a atividade da adenil-ciclase via unidade G₀/G_i, influenciando assim na liberação de neurotransmissores como glutamato, dopamina e acetilcolina. Os canabinóides agem modulando a função dos gânglios basais em dois níveis importantes para a discinesia induzida pela levodopa. Além disso, a ativação dos endocanabinóides pode ter efeitos neuroprotetores no organismo. Alguns estudos clínicos em pacientes com Doença de Parkinson (DP) mostraram que o uso de canabinóides nesses pacientes pode ter efeito benéfico nos comprometimentos motores da DP. No entanto, outros estudos randomizados vieram a mostrar que pacientes portadores de DP que fizeram o uso de endocanabinóides em seu tratamento tiveram raros efeitos sobre os sintomas motores da doença. O estudo mostrou que, em geral, os endocanabinóides antagonistas CB-1R não reduziram a bradicinesia e seus efeitos sobre os tremores não foram claros (BUHMANN *et al.*, 2019).

METODOLOGIA

O estudo se trata de uma revisão de literatura integrativa, realizada no período de fevereiro à junho do ano de 2022. O processo de coleta de dados se deu por meio das bases de dados Scielo, Capes e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com o auxílio dos seguintes descritores: Doença de Parkinson, tratamento, canabidiol, qualidade de vida. Ao final do processo de coleta de artigos para análise, foram selecionadas 131 obras, as quais foram submetidas a critérios de seleção. Como critério de inclusão, houve: ser no idioma inglês ou português, publicado entre 2012 e 2022, ter como sujeito de estudo portadores de Parkinson acima de 60 anos de idade, serem artigos revisados por pares e incluir o uso terapêutico do canabidiol na metodologia. Como critério de exclusão, não se encaixar em pelo menos um dos critérios de inclusão. Por fim, foram analisados 92 artigos para a devida coleta de dados.

RESULTADOS

Dos 179 artigos pesquisados, selecionaram-se aqueles cujo resumo ou título encaixava-se aos objetivos desta revisão integrativa. Foi utilizado como critério de exclusão: publicações indisponíveis em língua portuguesa, a falta de acesso integral à publicação e publicações duplicadas. Dentre os materiais utilizados temos: um estudo realizado entre membros da Associação Alemã de Parkinson, no qual os participantes preencheram um questionário que continha informações como: a experiência com uso de cannabis no tratamento da DP. Dentre os participantes que afirmaram fazer o uso de canabinoides relacionados a DP, mais da metade relatou um benefício clínico devido ao uso de cannabis, afirmando ter sentido melhora dos sintomas da doença. No geral, nove sintomas motores e não motores foram referidos como aliviados com o uso de endocanabinoides, sendo câimbra e dores musculares os mais citados. Além disso, em geral os participantes relataram ter tolerado bem o uso de cannabis. Uma pequena porcentagem relatou a presença de efeitos colaterais, dentre os quais se encontram principalmente: fadiga, tontura e apetite voraz. Outro ponto avaliado na pesquisa foi a comparação entre os endocanabinoides THC e CBD. Um efeito clínico benéfico foi relatado em 68,2% dos participantes que faziam uso de THC e em 54,1% dos que usavam CBD (YENILMEZ *et al*, 2021). Outro trabalho que pode ser citado inclui vinte e dois pacientes com DP que frequentam a clínica de distúrbios do movimento no Rabin Medical Center. Eles participaram de um estudo para avaliar o risco/benefício do uso de canabinoides no tratamento dessa doença. Tais indivíduos se mostraram interessados em participar do estudo, uma vez que seus medicamentos anti-Parkinson se mostraram insuficientes para tratar as dores e os tremores graves relacionados à DP. No dia do estudo, os pacientes foram orientados a suspenderem o uso de seus medicamentos de uso regular para que seu estado motor inicial pudesse ser avaliado. O estudo mostrou que a pontuação motora total média melhorou significativamente após o uso de cannabis. Além disso, o alívio dos sintomas não motores foi relatado por mais da metade dos participantes, os quais afirmaram ter uma melhora significativa na qualidade do sono e um alívio leve das dores durante o tratamento com maconha (LOTAN *et al*, 2014). Por conseguinte, abaixo pode ser vista uma tabela evidenciando os artigos pesquisados/usados nesse artigo que corroboram com o uso de canabinoides como possível tratamento para doença de Parkinson. Portanto, percebe-se que apesar dos fitocanabinoides serem efetivos são necessárias mais pesquisas para compreensão íntegra de seus benefícios, funcionalidade, potencial terapêutico, possíveis interações medicamentosas e efeitos adversos.

DISCUSSÃO

Foi demonstrado que o potencial terapêutico do efeito de canabinoides na doença de Parkinson produziram resultados conflitantes. Alguns estudos referiram que essa classe medicamentosa melhorou a atividade motora e outros demonstraram que essa ação não ocorreu.

Dado que o mecanismo de ação do canabinoide é mediado por glutamato, muitos dos estudos focaram no efeito da “cannabis” nas discinesias no mal de Parkinson e muitos resultados foram inconclusivos (LOTAN,I, 2014). Um estudo, duplo cego, com utilização de grupo controle placebo utilizou um montante de 7 pacientes, e referiu uma redução significativa na discinesia em resposta ao tratamento com agonistas dos receptores canabinoides, nabilona (LOTAN,I, 2014). Entretanto, outro estudo duplo cego, com controle placebo em 19 pacientes resultou em 5 pacientes sem nenhum efeito terapêutico com o tratamento baseado na classe canabinoide. Foi feito um questionário anônimo em formato de pesquisa que reportou que a bradicinesia foi o sintoma com melhor resposta ao tratamento via canabinoide, seguido pela rigidez muscular e os tremores. Foi constatado também que a forma de ingestão da base medicamentosa pode alterar os efeitos causados no corpo, de forma que ao se utilizar os canabinoides por inalação após sua queima, os sintomas de tremores e de rigidez muscular tendem a ter melhores respostas do que a bradicinesia (YENILMEZ, F, 2021). Além dos sintomas do mal de Parkinson, outros sistemas corporais como o de analgesia obtiveram um impacto positivo. Os níveis de dor sentidos pelas pacientes se reduziram e sua consistência e a qualidade do sono melhoraram significativamente. É importante lembrar que devido sua alta lipossolubilidade, o THC foi detectado várias semanas depois do seu consumo e que a maioria dos pacientes reportou que os benefícios de uma única dosagem foram predominantemente obtidos até 2-3 horas após o uso dessa substância.

É importante entender que medicamentos canabinoides contendo THC podem causar efeitos não desejados no sistema nervoso central, gastrointestinal e cardiovascular como sonolência, vertigem, náusea, vômitos, taquicardia, hipotensão, sensação de boca seca, diarreia, perda de equilíbrio, fadiga, desorientação, confusão mental, alucinações e alterações de humor. Normalmente, a tolerância a esses sintomas ocorre de forma muito rápida, e esses efeitos colaterais sempre foram um problema para sua inserção na conduta terapêutica da doença de Parkinson. Enquanto o THC é responsável pelos efeitos psicotrópicos da cannabis, os estudos não demonstram que o CBD também tenha os efeitos demonstrados e que talvez tenha alguns efeitos antipsicóticos. Devido a alta prevalência de sintomas psicóticos em pacientes com doença de Parkinson, os efeitos do THC tem extrema relevância, pois já foi reportado que em um estudo com 7 pacientes, 5 deles tratados com canabinoide sintético análogo à nabilona, tiveram alucinações visuais. Além do mais, pacientes com mal de Parkinson mostram uma insuficiente aderência ao tratamento proposto com uma taxa de abandono entre 10 a 67% (BUHMANN, C, 2019). Existe também, um efeito encontrado em alguns pacientes que é chamado de síndrome da desregulação dopaminérgica que consiste em pacientes que acabam se viciando em substâncias dopaminérgicas. Uma vez que o abuso ocorre principalmente com substâncias de ação rápida, como levodopa solúvel ou apomorfina, a cannabis inalatória deve ser manuseada com cuidado, especialmente em pacientes com doença de Parkinson porque elas fornecem um início de ação significativamente mais rápido em comparação a drogas ou extratos manufaturados. No entanto, a longo prazo dados de segurança e tolerabilidade de inalantes usados clinicamente com canabinoides estão em falta. Além disso, deve ser enfatizado que em preparações à base de THC semelhantes às disponíveis para uso não médico, os efeitos adversos psicotrópicos superam os potenciais efeitos terapêuticos. Considerando os efeitos colaterais cardiovasculares, os canabinoides podem levar a uma queda ortostática da pressão arterial e até síncope ortostáticas. Isso pode ter um impacto especial nos pacientes com DP, uma vez que hipotensão causada por denervação simpática cardíaca é um sintoma não motor frequente na DP. Embora as diretrizes médicas definam as contraindicações para o uso de cannabis, há consenso de que os canabinoides não devem ser prescritos em pacientes com transtornos de personalidade, esquizofrenia e outros transtornos psicóticos, ou em pacientes com histórico de abuso de substâncias. O consumo de maconha acompanha o aumento da atividade simpática resultando em aumento da demanda miocárdica de oxigênio e sintomas de hipóxia miocárdica ocorrem mais cedo em pacientes com preexistente e o risco de infarto aumenta de 1 a 4,8 vezes em usuários de cannabis

Artigo Selecionado	Resultados do uso de canabinoides tratamento para Parkinson	Recomenda o uso de canabinoides	Presença de efeitos adversos com o uso de canabinoides para o tratamento
Cannabis (Medical Marijuana) Treatment for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson Disease: An Open-Label Observational Study	Melhora significativa de sintomas motores e menor melhora em sintomas não motores.	Não, devem ser realizados mais estudos em longo prazo para confirmar os resultados obtidos. Além disso, deve ter atenção especial para o potencial efeito aditivo da droga.	Não foram observados efeitos adversos significativos durante o estudo.
Cannabis in Parkinson's Disease: The Patients' View	Melhora significativa dos sintomas THC mostrou-se mais eficiente que o CBD, porém possui mais chance de causar efeitos adversos.	Sim. Contudo, recomenda investigação mais detalhada sobre a eficiência, tolerabilidade e usos terapêuticos.	Sim, principalmente fadiga, tontura e polifagia. Cerca de 8% dos pacientes não continuaram com o estudo devido serem intolerantes ao fármaco.
Evidence for the use of cannabinoids in Parkinson's disease	Melhora dos sintomas motores e sobre sintomas não motores.	Não recomenda. Indica a necessidade mais estudos clínicos baseados em evidências sobre a eficácia e tolerabilidade dos canabinoides em pacientes com doença de Parkinson. Pois é preciso explicitar potenciais efeitos terapêuticos para permitir a recomendação com base em evidências.	Sim. Por exemplo, o THC pode causar efeitos gastrointestinais e cardiovasculares. Como sonolência, tontura, hipotensão, boca seca, náuseas, vômitos, taquicardia. Além de sintomas psiquiátricos como confusão, alucinações e alterações de humor.
The Neuroprotective Effects of Cannabis-Derived Phytocannabinoids and Resveratrol in Parkinson's Disease: A Systematic Literature Review of Pre-Clinical Studies	. Estudos em roedores em vivo mostraram que os componentes derivados de fitocannabinoides são eficientes na neuroproteção e produzem benefícios sintomáticos.	Ainda não. Defende a necessidade de mais testes clínicos em humanos para verificar a eficiência dos agentes neuroprotetores em estágios iniciais da doença de Parkinson.	Sim. Os efeitos incluem: diarreia, sonolência, fadiga, aumento de peso, tontura, náusea, cefaleia, polifagia, anorexia.
Phytocannabinoids: General Aspects and Pharmacological Potential in Neurodegenerative Diseases	Ações antioxidantes e anti-inflamatórias e propriedades neuroprotetoras.	Não recomenda. Pois apesar das interações entre fitocannabinoides e SEC serem limitadas, desconhece sobre todas possíveis interações que podem ocorrer. Sendo necessário mais pesquisa para entender sobre a eficiência e segurança do uso dessas substâncias na clínica.	Não relata. Apenas afirma potenciais efeitos das substâncias nos sistemas gabaérgicos, glutamatérgicos.

(BUHMANN, C, 2019). Portanto, uma indicação estrita é recomendada em pacientes com doença cardiovascular. Gestantes e indivíduos que pensam em engravidar devem ser aconselhados a evitar o uso de maconha ou outros canabinóides, uma vez que, o THC se acumula no leite materno e metabólitos foram encontrados nas fezes de bebês, indicando que o THC é absorvido e metabolizado pelo bebê.

CONCLUSÃO

Concluindo a presente revisão integrativa e baseando nos estudos apresentados, sabemos que o Parkinson é uma doença neurodegenerativa que causa danos às células nervosas do cérebro fazendo com que os níveis de dopamina caiam, afetando a movimentação e causando limitações ao portador. Uma das alternativas pesquisadas pela ciência é o composto obtido através da cannabis, que possui um alto potencial de se tornar o tratamento de primeira escolha para a doença. Porém, embora o canabidiol tenha apresentado eficácia na terapia dos pacientes parkinsonianos, ainda se evidencia a necessidade de mais estudos e investigações, a fim de comprovar os métodos de utilização da cannabis como terapêutica para a DP. Assim, o presente trabalho contribui para a investigação do progresso dos estudos sobre o uso de canabidiol n DP e incentiva a pesquisa a respeito desse tema, ao colocar essa questão em mais evidência por meio da apresentação dos avanços feitos nessa área.

REFERÊNCIAS

ALMOGI-HAZAN, O; OR, R. Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity – the Journey from the Bedside to the Bench and Back. International Journal of Molecular Sciences,

2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352399/>. Acesso em: 15 de junho de 2022.

ASHTON, C, H. Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. The British Journal of Psychiatry, 2018. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/pharmacology-and-effects-of-cannabis-a-brief-review/82B02735F420CB287DCC80843FC34AE1>. Acesso em: 15 de junho de 2022.

BUHMANN, CARSTEN, MAINKA, TINAEBERSBACH, GEORG *et al.* Evidências para o uso de canabinóides na doença de Parkinson. Journal of Neural Transmission, v. 126, n. 7, pág. 913-924, 2019.

BUSARDO *et al.* Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. Current Neuropharmacology, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052834/>. Acesso em: 15 de junho de 2022.

CAMARGO FILHO, *et al.* Canabinóides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. Revista Brasileira de Neurologia, 55(2). doi:<https://doi.org/10.46979/rbn.v55i2.26911>

CAVALCANTI, I, L.; LESSA, M, A.; FIGUEIREDO, N, V. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. Revista Dor – Pesquisa, Clínica e Terapêutica, 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/j/dor/a/wQZ_XSJS4Y_wzjB_5RH_Z47Snn/. Acesso em: 15 de junho de 2022.

COLINO, S. What is Cannabis?. Forbes Health, 2022. Disponível em: <https://www.forbes.com/health/body/what-is-cannabis/>. Acesso em: 15 jun 2022.

DE MELLO SCHIER, A. R. *et al.* Canabidiol, um componente Cannabis Saiva, como um ansiolítico. Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association, v.34, p. 1, 2012.

- DOS SANTOS RG, HALLAK JEC, CRIPPA JAS. O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades / The use of cannabidiol (CBD) in the treatment of Parkinson's disease and its comorbidities. *Rev Med (São Paulo)*. 2019 jan.-fev.;98(1):46-51
- FRANÇA, Samara Alves *et al.* Severidade dos sintomas da doença de Parkinson. *Saúde(Santa Maria)*, v. 45, n. 1, 2019.
- GRINSPOON, P. The endocannabinoid system: Essential and mysterious. *Harvard Health Publishing*, aug 2021. Disponível em: <https://www.health.harvard.edu/blog/the-endocannabinoid-system-essential-and-mysterious-202108112569>. Acesso em: 15 de junho de 2022.
- CHEN Z, LI G, LIU J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis*. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996119303754?via%3Dihub>. Acesso em: 15 de junho de 2022.
- HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN (Brasil). *Neurologia: Parkinson*. Digital. Campinas-SP, 2019. Disponível em: <https://www.einstein.br/doencas-sintomas/parkinson>. Acesso em: 15 jun. 2022.
- O envelhecimento da população. R. L. RAMOS ; P. R. VERAS ; A. do mundo: um desafio novo. *Revista de Saúde Pública*, v. 21, n. 3, p. 200–210, jun. 1987. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/RRbSJj3PsLtCXyLPqzTJh6Q/?lang=pt>. Acesso em: 15 jun. 2022.
- KALIA LV, LANG AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61393-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61393-3/fulltext). Acesso em: 15 de junho de 2022.
- LOTAN, ITAY, TREVES, THERESE A. RODITI, YANIV *et al.* Tratamento de cannabis (maconha medicinal) para sintomas motores e não motores da doença de Parkinson. *Neurofarmacologia Clínica*, v. 37, n. 2, pág. 41-44, 2014.
- OMS. Doença de Parkinson | Biblioteca Virtual em Saúde MS. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/doenca-de-parkinson/>. Acesso em: 15 jun. 2022.
- DEL ; V. F. GOMES ; C. A. PEREIRA ; C. F. J. BEL, E. Perfil antipsicótico do canabidiol. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 30 de junho de 2014 [citado 04 de junho de 2022];47(2):112-9. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/84556>.
- PERTWEE, R. G. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. *Addict Biol*. 2008 junho; 13(2):147-159.
- REN, M *et al.* The origins of cannabis smoking: Chemical residue evidence from the first millennium BCE in the Pamirs. *Sci Adv*. 2019;5(6):1391. DOI: <http://doi.org/10.1126/sciadv.aaw1391>
- SAAVEDRA MORENO, J. S.; MILLÁN, P. A.; BURITICÁ HENAO, O. F. Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurológica Colombiana*, v. 35, n. 3 supl. 1, p. 2–10, 20 ago. 2019. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v35s1/0120-8748-anco-35-s1-2.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2022.
- SANTOS R., G., HALLAK J., E., C., CRIPPA J., A., S., O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. *Revista Med.*, São Paulo. Jan/Fev.2019.
- SPERANZA L, DI PORZIO U, VIGGIANO D, DE DONATO A, VOLPICELLI F. Dopamine: The Neuromodulator of Long-Term Synaptic Plasticity, Reward and Movement Control. *Cells*. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8066851/>. Acesso em 15 de junho de 2022
- VILLARES, *et al.* Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/sjLsV6Qg3S7YtQWnKqwnjWv/>. Acesso em: 15 de junho de 2022.
- YENILMEZ, FERHAT, FRÜNDDT, ODETTEHIDDING, UTE *et al.* Cannabis na doença de Parkinson: a visão dos pacientes. *Journal of Parkinson's Disease*, v. 11, n. 1, pág. 309-321, 2021.
- ZUARDI, A. W., *et al.* 2012. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *CurrPharm Des*.18: 5131-40.
