

TITULO: Efeitos positivos do uso de canabidiol em pacientes com Doença de Parkinson

Positive effects of cannabidiol use in patients with Parkinson's disease

Ferreira, G¹; Gonçalves, C. C. A.¹; Filho, S. C, S.¹; Soares, D. A.¹

1. Guilherme Ferreira

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil

E-mail: guilhermeprecci@gmail.com

2. Cecília Conceição Aires Gonçalves

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil

E-mail: cilaaires@gmail.com

3. Silvio Castro da Silveira Filho

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil

E-mail: calvinos10@hotmail.com

4. Deyze Alencar Soares

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil

E-mail: deyze.soares@itpacpalmas.com.br

Resumo: Objetivo: Apresentar um cenário atualizado sobre os benefícios do Canabidiol (CBD), no qual é uma substância que tem uma capacidade neuroprotetora resultante do seu poder antioxidante, além de promover ação anti-inflamatória, comprovando seus benefícios na terapia para a Doença de Parkinson (DP). Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa de literatura onde foram selecionados artigos utilizando as plataformas do BIREME, SCIELO, BVSAUD, PUBMED, LILACS e RESEARCH GATE. E escolhidos para o espaço amostral da pesquisa apenas artigos completos em língua portuguesa e inglesa e publicados entre 2000 a 2020. Resultado: O presente estudo, mostrou um efeito positivo do CBD no

tratamento da Doença de Parkinson. Estudos observacionais e clínicos sugerem os efeitos neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante na doença de Parkinson. Conclusão: Embora o CBD tenha demonstrado resultados favoráveis, há a necessidade de mais estudo específicos desse canabinoide no tratamento da DP.

Palavras Chave: Doença de Parkinson; Canabidiol; Uso terapêutico; Cannabis.

Abstract: Objective: To present an updated scenario on the benefits of Cannabidiol (CBD), in which it is a substance that has a neuroprotective capacity resulting from its antioxidant power, in addition to promoting anti-inflammatory action, proving its benefits in therapy for Parkinson's Disease (PD). Methodology: This is an integrative literature review where articles were selected using the platforms of BIREME, SCIELO, BVSAUD, PUBMED, LILACS and RESEARCH GATE. Only complete articles in Portuguese and English published between 2000 and 2020 were chosen for the sample space of the research. Results: The present study showed a positive effect of CBD in the treatment of Parkinson's Disease. Observational and clinical studies suggest neuroprotective, anti-inflammatory and antioxidant effects in Parkinson's disease. Conclusion: Although CBD has shown favorable results, there is a need for more specific studies of this cannabinoid in the treatment of PD.

Key Words: Parkinson's disease; Cannabidiol; Therapeutic use; Cannabis.

Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é um transtorno neurodegenerativo caracterizado pela redução da dopamina, em células situadas em uma região denominada substância negra (1). A falta ou diminuição da dopamina resulta em um conjunto de sintomas caracterizados principalmente por distúrbios motores (2).

Os sintomas motores da doença de Parkinson incluem tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia e acinesia, marcha parkinsoniana e redução na expressão facial (3). É notório também alterações como a apraxia da marcha, perda de reflexos posturais e desequilíbrio (4). Dentre os sintomas não motores temos a depressão, alterações cognitivas, alterações da qualidade da voz e distúrbios autonômicos (3).

Essa síndrome tem uma incidência de 1-2% na população mundial, com prevalência estimada de 3,3% no Brasil (1). Acomete mais o sexo masculino a partir da sexta década de vida (5).

Nos sintomas mais leves do Parkinson, na qual o paciente ainda não é incapacitante é recomendado a utilização de selegilina que possui um efeito neuroprotetor, e os anticolinérgicos que agem sobre o tremor parkinsoniano, rigidez e bradicinesia, apesar da sua eficácia terapêutica ser baixa (5). Outro medicamento bastante utilizado para a DP envolve basicamente a administração de precursores da dopamina como o levodopa (L-DOPA) (1), com o intuito de aliviar os sintomas da síndrome, porém o seu uso a longo prazo está associado a efeitos adversos motores, como discinesia, e a perda da sua eficácia (3).

Neste contexto o canabinóide, que é uma substância psicoativa da cannabis sativa, tem como principais compostos o THC (delta-9-tetra-hidrocanabinol), o CBD (Canabidiol) e o CBN (canabinol). O canabidiol (CBD) quando isolado dos demais compostos não tem uma ação psicoativa, mas tem uma capacidade neuroprotetora resultante do seu poder antioxidante contra os radicais livres de oxigênio (ROS) produzidos por neurônios através da liberação excessiva de glutamato, além de promover uma ação anti-inflamatória. Já o THC é o canabinóide com maior potência psicoativa, este canabinóide é um composto não cristalino de elevada lipofilia, o que facilita a sua adsorção no organismo e conseqüentemente uma maior rapidez de ação (3).

Apesar de estudos demonstrarem o uso do canabidiol e seus efeitos positivos, poucos estudos avaliaram o seu potencial terapêutico. Diante disso, o objetivo desta revisão é apresentar um panorama atualizado sobre os benefícios do uso do canabidiol no tratamento da Doença de Parkinson.

Metodologia-

Estratégia de busca e critérios de inclusão

O estudo realizado consiste em uma revisão integrativa da literatura, com o intuito de reunir resultados de uma pesquisa, em diferentes bancos de dados, sobre o mesmo assunto, a fim de desenvolver uma explicação sobre o processo. Este trabalho está alicerçado metodologicamente conforme os pressupostos de Ganong (1987), e fundamentado nas proposições de Jackson (1980), em que esclarece que o método de “revisões integrativas da literatura” é composto de seis passos, são eles:

formulação da questão norteadora; definição dos estudos que compõem a amostra a partir dos critérios de inclusão e exclusão; extração dos dados; análise dos dados obtidos dos estudos incluídos; e apresentação dos resultados.

Foram realizadas buscas a partir das seguintes bases de dados eletrônicas pelos três autores: Lillacs (Latin American and Caribbean Health Sciences), Pubmed, Scielo, Researchgate, Bireme e Bvsalud (**Tabela 1**). A pesquisa realizou um levantamento de dados com artigos publicados entre janeiro de 2000 e junho de 2020 com publicações nos idiomas: português e inglês. O qual utilizou descritores padronizados e as seguintes combinações na língua portuguesa e inglesa: Parkinson And/Or Cannabidiol, Parkinson e Canabidiol. As listas de referências de artigos posteriormente selecionadas foram manualmente analisadas pelos pesquisadores.

Tabela 1. Estratégias de buscas e artigos por base de dados

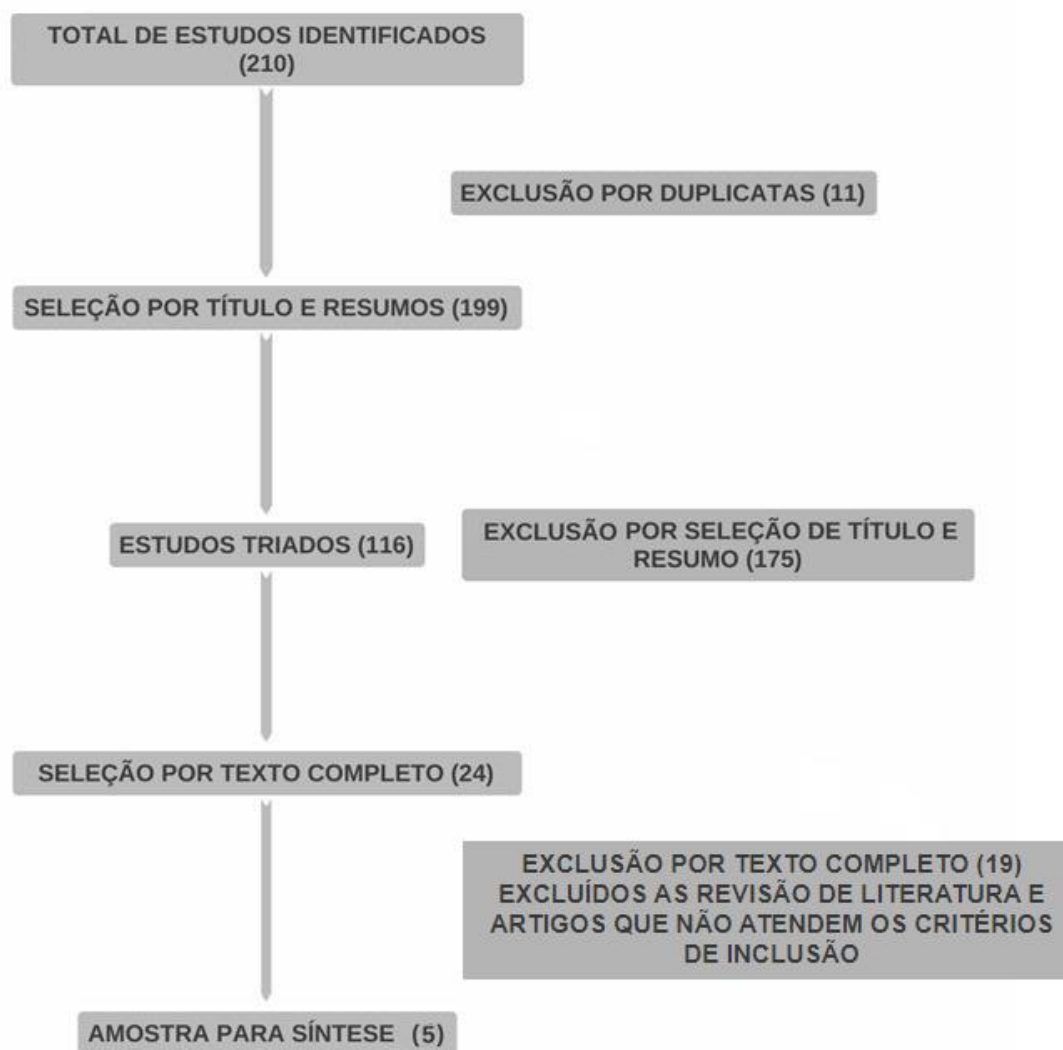
Base de dados	Palavras-Chave	Números de Artigos Encontrados
SCIELO	(Parkinson) And/or (Cannabidiol)	6
	Parkinson e Canabidiol	
LILACS	(Parkinson) And/or (Cannabidiol)	16
	Parkinson e Canabidiol	
BIREME	(Parkinson) And/or (Cannabidiol)	8
	Parkinson e Canabidiol	
PUBMED	(Parkinson) And/or (Cannabidiol)	135
	Parkinson e Canabidiol	
RESEARCH GATE	(Parkinson) And/or (Cannabidiol)	41
	Parkinson e Canabidiol	
BVSALUD	(Parkinson) And/or (Cannabidiol)	7
	Parkinson e Canabidiol	

Fonte: Elaborado pelos autores

Crêterios de exclusão e extra o de dados

Inicialmente, foram encontrados 210 artigos nas bases de dados e realizada a exclusão de 11 artigos duplicados. Na sele o seguinte, foi realizada a leitura de títulos e resumos e foram excluídos 175 artigos que não atendiam o objetivo do estudo e estavam inacessíveis. Restaram 24 artigos para sele o por texto completo. Diante disso, 19 revisões da literatura e artigos que não atendiam os cr terios de inclusão foram excluídos. E na sele o final totalizou 5 artigos que apresentavam dados e informa es para responder   pergunta norteadora da revisão, conforme descrito no fluxograma (**Figura 1**).

Figura 1. Fluxograma de identifica o e sele o de artigos



Análise de Dados

Os artigos selecionados foram posteriormente submetidos à análise temática e síntese dos resultados.

Resultados –

Dessa forma, depois de aplicados os critérios de inclusão e exclusão, resultaram uma amostra final de 5 artigos (**Figura 1**).

Após o processo de análise por texto completo, os artigos selecionados são apresentados em uma tabela geral (**Tabela 2**). Os artigos estão identificados em ordem cronológica segundo: ano de publicação, primeiro autor, título, principais objetivos e resultados.

Tabela 2. Descrição dos artigos incluídos neste estudo

Títulos/ Autores	Ano	Objetivo	Resultados
1- Canabidiol para o tratamento da psicose na doença de Parkinson Zuardi A. W. <i>et al.</i>	2009	Objetivo do presente estudo foi avaliar diretamente, pela primeira vez, a eficácia, tolerabilidade e segurança do CBD em pacientes com DP com sintomas psicóticos	Os sintomas psicóticos avaliados pela Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve e o Questionário de Psicose de Parkinson mostraram uma diminuição significativa sob o tratamento com canabidiol
2- Efeitos do canabidiol no tratamento de pacientes com doença de Parkinson: um estudo exploratório duplo-cego Chagas M.H.N <i>et al.</i>	2014	Reconhecer o sistema endocanabinoide como um tratamento promisso para a Doença de Parkinson	O canabidiol apresentou melhora na qualidade de vida dos pacientes com a Doença de Parkinson
3- O canabidiol aumenta o limiar nociceptivo em um modelo pré-clínico da doença de Parkinson Nascimento G.C. <i>et al.</i>	2019	Assim, examinamos os efeitos da DP induzida por 6-hidroxidopamina nas respostas nociceptivas de camundongos e a influência do canabidiol (CBD) na nocicepção induzida por 6-hidroxidopamina	Os resultados indicam que o CBD pode ser uma droga útil para prevenir a redução do limiar nociceptivo induzida pelo parkinsonismo
4- Efeitos da administração aguda de canabidiol na ansiedade e tremores induzidos por um Teste Simulado de Fala em Público em pacientes com doença de Parkinson Faria M. S. <i>et al</i>	2020	Avaliar os impactos da administração aguda de CBD na dose de 300 mg nas medidas de ansiedade e tremores induzidos por um Teste Simulado de Falar em Público (SPST) em indivíduos com DP.	A administração aguda de CBD na dose de 300 mg diminuiu a ansiedade em pacientes com DP, e também houve diminuição da amplitude do tremor em uma situação ansiogênica.

5- O canabidiol exerce efeitos protetores em um modelo in vitro da doença de Parkinson ativando a via AKT / mTOR Gungliandolo A., Pollastro F., Bramanti P., e Manzon E.	2020	O objetivo deste trabalho foi avaliar as ações preventivas e protetivas efeitos exercidos pelo CBD em um modelo in vitro de DP.	Esses os resultados indicaram que o CBD pode exercer ações preventivas e protetoras na DP.
--	------	---	---

Fonte: Elaborado pelos autores.

Discussão–

A doença de Parkinson (DP) é um transtorno neurodegenerativo crônico caracterizado por sintomas motores e não motores. Os tratamentos farmacológicos disponíveis não são eficazes para uma parcela significativa dos pacientes. O arsenal terapêutico atual inclui medicamentos como levodopa, que busca uma melhora sintomática geral, porém acarreta muitos efeitos colaterais como flutuações motoras e discinesias. A intolerância gastrointestinal foi um dos efeitos colaterais mais observados no início e, além disso, alterações psiquiátricas e hipotensão ortostática foram notadas em alguns pacientes (2). Esses sintomas podem aparecer após alguns meses de tratamento da doença. As informações obtidas durante a pesquisa demonstram o quanto o uso do canabidiol vem aumentando as discussões ao longo dos anos.

Estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* utilizando diversos modelos de DP demonstraram que o CBD possui propriedades antiparkinsonianas (1). No entanto, embora os resultados sejam promissores, o número de estudos ainda é limitado.

No primeiro estudo feito principalmente com o canabidiol,[1], avaliou a aplicação do CBD nos sintomas psicóticos da DP, na qual os pacientes apresentavam esses sintomas por pelo menos três meses. Foi dado dose oral por 4 semanas. Foi avaliada pela escala de Avaliação psiquiátrica Breve e Questionamento de Psicose de Parkinson, que demonstraram uma diminuição significativa dos sintomas psicóticos com o uso do CBD, sem nenhum efeito adverso, mostrando que o CBD pode ser eficaz, seguro e tolerado no tratamento da DP.

Após cinco anos, foi realizada outra pesquisa com o canabidiol, na qual [2] avaliou como o sistema endocanabinoide seria promissor para DP, comparando com o efeito placebo em uma amostra com 114 pacientes. Neste contexto, observaram que o canabidiol apresentou melhora nos sintomas motores e na qualidade de vida de pacientes com DP sem comorbidades psiquiátricas ou demência.

Nos estudos feitos por [3] e [4], avaliaram como o canabidiol influenciava tanto nos sintomas de dor, como nos tremores. [3] avaliou os efeitos da DP induzida pelo 6-hidroxidopamina nas respostas nociceptivas em camundongos e a influência do CBD na nocicepção induzida pela 6-hidroxidopamina, com receptores CB1 e CB2, e neste sentido, foi visto que o canabidiol aliviava os sintomas e dor, na DP. Na pesquisa feita por [4], observaram que o CBD diminuiu os tremores apresentados em pacientes com DP, quando foram avaliados em Teste Simulado de Falar em Público.

Já na pesquisa feita por [5], analisaram os efeitos neuroprotetores de CBD em células SH-S5HY diferenciadas em ácido retinóico, um modelo de DP *in vitro*, e perceberam que os efeitos protetores parecem ser mediados pela ativação das vias AKT/mTOR. Neste sentido demonstraram que o CBD pode exercer funções preventivas e protetoras na DP.

Apesar dos poucos estudos realizados com o canabidiol, os estudos apresentados aqui podem comprovar os efeitos do CBD, no tratamento de DP, na qual apresenta propriedades antioxidantes que causam efeitos neuroprotetores, e anti-inflamatórios, diminuindo os parâmetros oxidativos e aumentando a viabilidade celular, além de baixa toxicidade e alta tolerabilidade em seres humanos e outras espécies.

Conclusões

Diante de tais análises, os elementos levantados na atual revisão confirmam o efeito positivo do CBD como dos mais promissores recursos terapêuticos que podem ser utilizados no tratamento de pacientes com Parkinson, desde seu uso agudo até o crônico. Vários efeitos positivos foram observados nos estudos analisados, a redução do limiar nociceptivo induzida pelo parkinsonismo, a diminuição da amplitude do tremor em situações ansiogênicas e a diminuição da ansiedade são exemplos da sua eficácia. A inexistência do efeito psicoativo faz com que seu uso seja seguro.

Entretanto, no Brasil, o seu comércio e uso ainda é considerado um fator negativo devido a questões socioculturais, o que dificulta o aprofundamento do estudo sobre as propriedades medicinais do CBD.

Tendo esse cenário em vista, destaca-se a necessidade de novos estudos mais direcionados do uso do canabidiol para o tratamento da doença de Parkinson.

Referências

1. José Alexandre S Crippa, Jaime E C Hallak, Antônio W Zuardi, Francisco S Guimarães Vitor Tumas, Rafael G Dos Santos. Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms? European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2019;: p. 121–133.
2. Lucia Hisako Takase Gonçalves, Angela Maria Alvarez, Micheli Coral Arruda. Pacientes portadores da doença de Parkinson: significado de suas vivências. Acta Paulista de Enfermagem [online]. 2007 Out 16; v. 20(n. 1): p. 62-68.
3. Camargo Filho, Marcelo Ferrari de Almeida; Romanini, Aline Puzzi; Pyrich, Beatriz Cavalheiro; Pedri, Erica; Fontoura, Giovanna Correa; Zorrer, Luís Augusto; Gonçalves, Vitoria Diana Mateus de Almeida; Gianini, Viktor Cleto Moraes; Müller, Juliane Centeno. Canabinoides como uma nova opção. Revista Brasileira de Neurologia. 2019 ABR/MAI/JUN; 55(2): p. 17-32.
4. Gessica Monique Rocha de Brito, Sara Raquel Garcia de Souza. DISTÚRBIOS MOTORES RELACIONADOS AO MAL DE PARKINSON E A DOPAMINA. REVISTA UNINGÁ. 2019 Setembro; 56(3): p. 95-105.
5. Antônio L. Teixeira Jr, Francisco Cardoso. Tratamento inicial da doença de Parkinson. Revista Neurociências. 2004 Setembro; 12(3).