

## O USO DE CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DE IDOSOS COM DOENÇA DE PARKINSON

Mateus das Neves Lima<sup>1</sup>  
Gabriela Martins de Paulo<sup>2</sup>  
Rafael Vilar Estrela Moreira<sup>3</sup>  
Raphael Andrade Braga<sup>4</sup>  
Paula Virgínia Tavares do Nascimento<sup>5</sup>

### RESUMO

A doença de Parkinson (DP), é um distúrbio neurodegenerativo que acomete principalmente os neurônios dopaminérgicos nigroestriatais, afetando a qualidade de vida dos idosos. Nesse contexto, novas possibilidades terapêuticas vêm sendo testadas, como as substâncias derivadas de cannabis, que têm superado entraves emblemáticos legais e demonstrado resultados promissores. Em revisão destes dados e para construção deste estudo, foi realizada uma busca nas bases de dados PUBMED SCIELO e LILACS no período entre 2010 e 2020. Os descritores utilizados foram “cannabinoid AND parkinson AND treatment” e “elderly AND parkinson AND cannabinoid”. Os resultados mostraram efeitos terapêuticos promissores do canabidiol e do delta-9-tetrahidrocanabinol, tais como redução de sintomas motores e cognitivos, e ação neuroprotetora com considerável alívio da dor. Estes resultados podem ser explicados, em parte, pelos efeitos antioxidante, antiinflamatório, antiapoptótico e analgésico do canabidiol e derivados. Além disso, poucos efeitos adversos foram descritos, como boca seca e sonolência. Nessa perspectiva, os resultados mostram que a inserção dos canabinóides contribui positivamente na terapia da DP, visando o sistema eCb. Ainda são necessárias novas pesquisas relativas aos efeitos terapêuticos e adversos dos canabinóides, para melhor inserção no manejo clínico seguro da DP.

**Palavras-chave:** Treatment, Elderly, Cannabinoid, Parkinson.

<sup>1</sup> Graduando do Curso de **MEDICINA** da Unifacisa Centro Universitário - PB, [mateus.lima@maisunifacisa.com.br](mailto:mateus.lima@maisunifacisa.com.br);

<sup>2</sup> Graduando pelo Curso de **MEDICINA** da Unifacisa Centro Universitário - PB, [gabrielamartinsdpaulo@gmail.com](mailto:gabrielamartinsdpaulo@gmail.com);

<sup>3</sup> Graduando do Curso de **MEDICINA** da Unifacisa Centro Universitário - PB, [rafael.moreira@maisunifacisa.com.br](mailto:rafael.moreira@maisunifacisa.com.br);

<sup>4</sup> Graduando pelo Curso de **MEDICINA** da Unifacisa Centro Universitário - PB, [raphael.braga@maisunifacisa.com.br](mailto:raphael.braga@maisunifacisa.com.br);

<sup>5</sup> Paula Virgínia Tavares do Nascimento: Neurologista pelo IAMSPE e Professora pelo UNIFACISA Centro Universitário - PB, [paulatavares.n@gmail.com](mailto:paulatavares.n@gmail.com).

## INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo que acomete sobretudo os neurônios dopaminérgicos nigroestriatais. Enquanto a etiologia da DP ainda não está bem clara, os mecanismos celulares subjacentes a tais complexas interações entre os fatores genéticos e ambientais estão sendo gradualmente explorados. Como o uso medicinal de derivados da cannabis tem expressado respaldos promissores para muitas condições comórbidas em pacientes idosos, a iniciativa de explorar o potencial terapêutico atual da cannabis foi considerada.

Como se sabe na história, apesar de alvo de discussões emblemáticas, esse insumo tem sofrido mudanças recentes quanto ao seu contexto legal, o que o levou de volta aos blocos de prescrição. Desde muito tempo os méritos médicos da cannabis foram construídos em torno do seu respaldo utilitário ao longo da história. Atualmente, a cannabis medicinal está sendo rapidamente estabelecida no arsenal médico, mudando concepções dos profissionais da saúde a respeito de suas propriedades e do perfil de segurança. Numa perspectiva de grande parte da população e uma proporção ainda mais considerável de usuários de serviços de saúde, os pacientes da terceira idade constituem um grupo-alvo substancial para tratamento com cannabis medicinal.

Embora o receptor CB1 não pertencer ao sistema dopaminérgico de neurônios nigroestriatais, o sistema endocanabinóide (eCB) parece ter um papel importante parte como moduladora da transmissão dopaminérgica nos gânglios basais. Presumivelmente, o sistema eCB modula o GABA e entradas de glutamato para neurônios nigroestriatais dopaminérgico. Além disso, evidências da presença de CB2 e TRPV1 nos neurônios nigroestriatais sugere uma via adicional de modulação (GARCÍA C et al, 2016). Não é incomum a presença de dores associadas a DP ligada ao polimorfismo de nucleotídeo único dentro do gene FAAH (GREENBAUM L et al, 2012).

O efeito neuromodulador dopaminérgico do eCB estabelece perspectivas promissoras para o prognóstico de portadores de Parkinson. Dados pré-clínicos sugerem que intervenções farmacológicas seletivas no sistema eCB por via de sinalização podem ter um respaldo

positivo na DP, quanto a sintomas motores e não-motores. Um benefício adicional pode ser creditado à possível neuroproteção (MORE SV et al, 2015).

Apesar do conhecimento das propriedades benéficas da cannabis sativa, que já estão em uso no tratamento da doença parkinsoniana, ele não é realizado é sem reservas. O consenso é que há possibilidade do efeito terapêutico ideal nesses pacientes apenas através de compostos que interagem com partes seletivas na sinalização do sistema eCB. Os pacientes idosos habitualmente consomem um espectro amplo e variado de medicações que sugere um olhar minucioso a respeito de interações medicamentosas.

Esse trabalho objetiva avaliar a relevância das repercussões e efeitos positivos e o estabelecimento do uso medicinal de substâncias canabinóides no tratamento medicamentoso de pacientes idosos portadores da Doença de Parkinson.

## **METODOLOGIA**

Este trabalho é uma revisão de literatura sobre a utilização de canabinóides no tratamento da doença de Parkinson para o público idoso. A sondagem das referências bibliográficas, para construção desta revisão, foi realizada por meio das bases de dados PubMed, SCIELO e LILACS. A verificação foi realizada com restrições de artigos publicados nos últimos 10 anos, no entanto sem restringimento para o idioma. A procura de artigos foi realizada com as seguintes palavras-chave: (1) treatment; (2) elderly ; (3) Cannabinoid; (4) parkinson. Utilizando “AND”, foram feitas as seguintes combinações: “cannabinoid AND Parkinson AND treatment” e “elderly AND parkinson AND cannabinoid”.

Com a combinação “cannabinoid AND parkinson AND treatment” foram encontrados 177 artigos no total, sendo 39 relevantes. Já com a combinação “elderly AND parkinson AND cannabinoid” foram encontrados apenas 21 artigos, sendo 5 relevantes, com critério de aceitabilidade levando apenas os títulos dos artigos, métodos de pesquisa e especificidade dos estudos. Posteriormente, a pesquisa sucedeu-se em duas etapas. A primeira etapa da revisão consistiu em análise dos resumos, que foram identificados e avaliados independentemente, para selecionar aqueles que atendessem aos critérios objetivos. Os estudos elegidos como relevantes e que geraram dúvidas foram retidos para uma análise posterior do texto na íntegra.

Em casos de discordância no processo de seleção o artigo foi descartado. A segunda etapa constituiu da extração de dados dos estudos selecionados. Depois de uma ampla seleção, os artigos foram sistematicamente lidos, analisados e foram excluídos aqueles que, apesar de surgirem no resultado da busca, não abordavam o assunto de forma adequada.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos analisados mostraram diversos efeitos terapêuticos das substâncias derivadas dos canabinóides. Entre os estudos que realizaram experimentos em células, pode-se citar o artigo de CARROLL et al (2012) que relata a ação antioxidante, antiapoptótica e neuroprotetora da substância  $\Delta^9$ -THC, verificando que a infusão de neurotoxinas em cultivo celular produz um aumento na expressão de receptores CB1. Além disso, sugere-se que o  $\Delta^9$ -THC deve possuir uma via não conhecida para a regulação do seu efeito neuroprotetor, uma vez que a infusão de agonistas ou antagonistas CB1 não lhe causaram alterações. De acordo com MORE e CHOI (2015), os agonistas canabinóides demonstraram experimentalmente o seu efeito neuroprotetor, como a supressão da excitotoxicidade e ativação glial e a redução das lesões oxidativas que causam degeneração dos neurônios dopaminérgicos.

A neuroinflamação é um dos fatores patológicos mais destacáveis responsável pela morte de neurônios dopaminérgicos na DP (Doença de Parkinson). Nesse contexto, as células gliais desempenham um papel fundamental na neuroinflamação, pois níveis elevados de ativação da microglia são encontrados na substância negra de pacientes com DP em comparação com cérebros de indivíduos saudáveis. Em estudo utilizando injeção intracerebral de 6-OHDA para induzir sintomas parkinsonianos em ratos, mostrou que a atividade agonista nos receptores CB2 pode oferecer neuroproteção. Neste trabalho, a neurotoxina 6-OHDA foi aplicada no feixe do prosencéfalo medial de ratos, cursando com um declínio substancial na quantidade de neurônios catecolaminérgicos e induzindo neuroinflamação. Em outro estudo, o pré-tratamento diário de ratos com  $\Delta^9$ -THC e canabidiol por 2 semanas, diminuiu a perda de neurônios dopaminérgicos (MORE e CHOI, 2015).

Foram encontrados artigos que mostram boas perspectivas do uso de canabinóides para o parkinson já em estudos abrangendo humanos. Em um estudo observacional aberto

conduzido por Lotan et al onde analisou o respaldo do consumo de Cannabis sativa em 22 pacientes com Parkinson antes e 30 minutos depois da administração do canabinoide. O experimento do consumo de cannabis os pacientes exibiram substancial melhora de 9,9 pontos na pontuação média na escala Unified de Classificação de Doenças de Parkinson ( $P < 0,001$ ). Junto a isso, uma análise específica revelou remissão significativa também dos sintomas tais como rigidez, tremor, bradicinesia, dor e problemas de sono sem efeitos adversos expressos (LOTAN et al, 2014).

Em outro estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (SIERADZAN et al, 2010), pacientes com doença de parkinson relataram um considerável alívio da discinesia total induzida por levodopa após o tratamento com nabilona (análogo do THC - canabinóide). Pacientes tratados com nabilona obtiveram redução de até 5 pontos na Escala Rush de discinesia e incapacidade ( $P = 0,05$ ,  $n = 7$ ). Ainda que os dados dessas investigações, juntamente aos resultados relatados em estudos com o intuito de explorar os efeitos dos canabinóides na DP não demonstrarem significantes mudanças clínicas, tais pesquisas mostram uma relativa segurança e tolerância de canabinóides em pacientes com DP. (CHAGAS et al, 2014)

Os compostos de cannabis com predominância em THC e CBD constatarem boas segurança e eficácia em diversos ensaios clínicos randomizados de dor crônica não-cancerígena, somática ou neuropática, periférica ou central, em programas nacionais como no Canadá (WARE et al, 2015), de modo a se mostrar como uma alternativa paliativa altamente viável. A dor crônica é um sintoma muito comum na DP, o que traduz um outro benefício para qualidade de vida dos pacientes. Vale a ressalva que o tratamento da cannabis comumente não tem se mostrado eficaz em relação à diminuição da dor aguda (HOLDCROFT et al, 2006).

Na literatura médica são abundantes os relatos de eventos adversos, com descrições que ultrapassam 8.000 efeitos após o consumo de canabinóides em suas diferentes formas. Dentre os eventos adversos, taquicardia (37% –77%), agitação (16% –41%) e náusea (13% –94%) foram os mais frequentes. Devido à outras condições clínicas os idosos habitualmente consomem um grande número de medicamentos, o que eleva a uma maior cautela com interações medicamentosas por parte dos médicos. Embora a cannabis seja geralmente considerada uma alternativa segura, deve-se lembrar que não é uma droga inócua e sua origem “natural” não garante segurança, como visto com digitálicos. Conseqüentemente, a

prescrição do cannabis medicinal deve estar sob análise no que se refere às possíveis interações. As estatísticas atuais sugerem que cannabis ou algumas de suas propriedades são metabolizadas pelo CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19, embora possivelmente induzindo CYP1A2. Essas enzimas afetam alguns medicamentos comuns usados por idosos como a varfarina e sildenafila (STOUT et al, 2014).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Dessa forma, tomando como base tudo o que foi exposto neste artigo, conclui-se que a inserção do uso de substâncias canabinóides no tratamento de pessoas idosas portadoras de doença de Parkinson, tem contribuição potencialmente positiva na terapia de sintomas motores e não motores desses pacientes. Ainda não há consenso quanto à precisão das propriedades benéficas do cannabis, porém há muitas perspectivas sobre a interação de fatores bioquímicos com compostos que interagem com o sistema eCB. A necessidade de estudos observacionais e randomizados a longo prazo são indiscutíveis, principalmente quando se considera a melhoria em qualidade de vida, alvo primordial das terapias de doenças crônicas neurodegenerativas.

## **AGRADECIMENTOS**

Somos muito felizes em estar realizando o nosso sonho de cursar medicina de maneira tão produtiva, vivendo ótimas experiências, tais como trabalhar em equipe e contribuir no crescimento do saber científico. Diante disso, gostaríamos de agradecer primeiramente a

Deus, pela oportunidade da vida e saúde para que a gente pudesse estar presente, a nossa querida professora e neurologista, Paula Nascimento, que se dispôs do seu tempo, trabalho, conhecimento e companheirismo para orientar nossa produção com confiança e propriedade, realizando com tamanha excelência e multidisciplinaridade a atividade de docente, orientadora e amiga, antes de tudo. Gostaríamos de agradecer a cada colaborador desse artigo, os meninos Mateus das Neves, pelo empenho e preocupação constante na estruturação e ordem na produção, a Raphael Braga, pela calma e minuciosidade nas análises e correções, além de sugestões decisivas durante a confecção deste documento, a Heros William pela disposição constante de estar sempre auxiliando na construção de cada parágrafo e sempre tirando dúvidas a fim de aprimorar mais suas habilidades e a Rafael Moreira e Gabriela Martins, por tamanho empenho, criatividade e habilidade no processo de pesquisa e produção científica. Em suma, somos uma equipe muito produtiva e é uma enorme satisfação em podermos dividir tamanha experiência de aprendizado e valor de maneira tão sincronizada, companheira e eficiência durante cada detalhe e minuto de tempo deste processo científico.

## REFERÊNCIAS

1. Carroll CB, Bain PG, Teare L, et al. **Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study.** *Neurology* 2004; 63 (7): 1245-50.
2. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, et al. **Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial.** *J Psychopharmacol* 2014; 28 (11): 1088-98. 13.
3. García C, Palomo-Garo C, Gómez-Gálvez Y, Fernández-Ruiz J. **Cannabinoid-dopamine interactions in the physiology and pathophysiology of the basal ganglia.** *Br J Pharmacol* 2016; 173 (13): 2069-79.
4. Greenbaum L, Tegeder I, Barhum Y, Melamed E, Roditi Y, Djaldetti R. **Contribution of genetic variants to pain susceptibility in Parkinson disease.** *Eur J Pain* 2012; 16 (9): 1243-50.
5. Lotan I, Treves TA, Roditi Y, Djaldetti R. **Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of parkinson disease.** *Clin Neuropharmacol* 2014; 37 (2): 41-4. 10.
6. Holdcroft A, Maze M, Dore C, Tebbs S, Thompson S. **A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management.** *Anesthesiology* 2006;104:1040-6.
7. More SV, Choi D-K. **Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection.** *Mol Neurodegener* 2015; 10 (1): 17.
8. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. **The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis.** *Alzheimer's Dement* 2013; 9 (1): 63-75.e2.



9. Paci C, Thomas A, Onofrj M. **Amantadine for dyskinesia in patients affected by severe Parkinson's disease.** *Neurol Sci* 2001;22:75–76.
10. Russo EB, Hohmann AG. Role of cannabinoids in pain management. In: Deer T, Gordin V, editors. **Comprehensive treatment of chronic pain by medical, interventional and behavioral approaches.** New York: Springer; 2013. p. 181–97.
11. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brotchie JM. **Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study.** *Neurology* 2001; 57 (11): 2108-11.
12. Segovia G, Mora F, Crossman AR, Brotchie JM. **Effects of CB1 cannabinoid receptor modulating compounds on the hyperkinesia induced by high-dose levodopa in the reserpine-treated rat model of Parkinson's disease.** *Mov Disord* 2003;18:138–149.
13. Vitale C, Pellecchia MT, Grossi D, et al. **Unawareness of dyskinesias in Parkinson's and Huntington's diseases.** *Neurol Sci* 2001;22:105–106.
14. Venderova K, Ruzicka E, Visnovsky P. **Cannabis and Parkinson's disease: subjective improvement of symptoms and drug-induced dyskinesias.** *Mov Disord* 2002;17(suppl 5):S77. Abstract.
15. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP, team Cs. **Cannabis for the management of pain: assessment of safety study (COMPASS).** *J Pain* 2015;16:1233–42.
16. Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. **Cannabinoids for the treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial.** *Lancet* 2003; 362:1517–1526.