

O uso terapêutico da cannabis para o tratamento de doenças neurológicas

Helena Diniz Matos¹; Ana Vitória Resende Brito¹; Isabela Pires Esteves¹; Bruno Simão Vilela¹; Lucas Neves Ferreira¹; Andréia Moreira da Silva Santos².

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A *cannabis* mostra-se como uma possível abordagem terapêutica eficaz para doenças neurológicas, posto que traz benefícios tanto em forma de óleos e cápsulas de *cannabidiol* e *tetrahidrocannabidiol*, quanto a partir do próprio fumo e da vaporização da planta. Nesse viés, o objetivo deste estudo, é analisar os efeitos do uso terapêutico da *cannabis* no tratamento de enfermidades e distúrbios neurológicos. Assim, a construção desta revisão integrativa deu-se por meio de uma pesquisa de fontes primárias, incluindo as que possuem menos de 5 anos de publicação, com exceção de um artigo publicado em 2015. A pesquisa foi desenvolvida nos bancos de dados US National Library (Pubmed), Bireme e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por meio da seleção de 17 artigos, com o uso dos descritores em saúde: *Cannabinoids*, *Cannabis*, *Therapeutics*, *Psychosis* e *Neurodegenerative Diseases*, excluindo revisões de literatura, e fontes com diminuta importância científica. Nesse cenário, foi perceptível que a *cannabis* provocou impactos, na maioria dos pacientes, capazes de melhorar os quadros de dores, de ansiedade, a qualidade de vida, de padrões do sono, dentre outros fatores e reduziu quesitos como alucinações, déficit de atenção, agressividade, fadiga, estresse, hiperatividade. Logo, o presente estudo demonstrou que, embora existam efeitos colaterais como a queda da memória de curto prazo e um aumento leve de tristeza, os benefícios superaram estes efeitos, além de atingir uma vasta parcela de pacientes, o que salienta, por conseguinte, eficácia no tratamento de distúrbios neurológicos através da utilização da *cannabis*.

Palavras-chave:

Canabinoides.
Cannabis.
Terapêutica.
Psicose.
Doenças neurodegenerativas.

INTRODUÇÃO

A *Cannabis* é uma planta que faz parte da família Cannabaceae, podendo ser de duas espécies diferentes, a *cannabis sativa* ou *inca*. Por anos essa planta tem sido utilizada para fins não medicinais, sendo adquirida por muitos para o seu fim recreacional. No ano de 1857, The Smith Brothers of Edinburgh, conseguiram o feito de formar as primeiras bases da preparação farmacopeica. Posteriormente, Wood, Spivey e Easterfield, em 1899, conseguiram criar uma forma medicinal da *cannabis*, por meio da separação dos agentes ativos da preparação realizada pelos Smith Brothers. No entanto, essa separação não apresentava uma forma forte de *cannabinol* (KALANT, 2001).

No entanto, o *cannabinol* puro só foi isolado por volta das décadas de 1930 e 1940, por Adams nos Estados Unidos e Todd no Reino Unido (KALANT, 2001). Na atualidade, a planta para fins medicinais é utilizada em vários trabalhos científicos na forma de *cannabidiol* (CBD) e da *tetra-hidrocanabinol* (THC).

Atualmente, as doenças neurológicas se apresentam como comorbidades que afligem uma grande quantidade de pessoas. No entanto, seu tratamento nem sempre se mostra com grande eficácia, o que leva muitos a buscarem por tratamentos alternativos. Nesse cenário, a cannabis tem ganhado espaço e surgido em inúmeras pesquisas no intuito de aliviar os sintomas vivenciados por essa parcela da população.

Dentre as alternativas ofertadas atualmente para esses pacientes, as drogas mais utilizadas são o levodopa, agentes anticolinérgicos, agonistas de dopamina, Amantidina, Rasagilina, dentre vários outros. Esses medicamentos têm sido prescritos para pacientes com as mais diversas enfermidades, como é o caso de Parkinson, Síndrome de Gilles de la Tourette, Esclerose Múltipla, entre outras.

Para a construção deste trabalho, a questão norteadora foi: quais os impactos do uso terapêutico da cannabis em doenças neurológicas? E diante desse questionamento, a fim de construir uma resposta satisfatória, foi feita uma análise minuciosa de referências bibliográficas as quais abordam essa temática.

Por fim, no intuito de compreender de forma mais efetiva os impactos positivos e negativos do uso da *cannabis*, o objetivo do trabalho é analisar os efeitos do uso terapêutico da *cannabis* no tratamento de doenças e distúrbios neurológicos.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual foi construída a partir da realização de uma busca de dados, por meio da análise de fontes primárias. A pesquisa foi executada nos bancos de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Bireme e US National Library (Pubmed), de modo que os descritores utilizados foram: *Cannabinoids*, *Cannabis*, *Therapeutics*, *Psychosis* e *Neurodegenerative Diseases*, utilizados junto aos booleano AND e NOT. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre os anos 2016 e 2021, com exceção de um artigo publicado em 2015, escritos em língua portuguesa e inglesa, sobretudo os critérios de exclusão foram apresentar baixa relevância científica e serem revisões de literatura. No total, foram encontrados 24 artigos acerca do tema, sendo que esses foram escolhidos somente com a leitura de títulos e resumos. Por fim, a partir de uma leitura mais seleta, analisando os resultados e as discussões, foram selecionados 17 artigos.

RESULTADOS

A *cannabis* sativa tem aumentado a sua participação em pesquisas relacionadas a doenças neurológicas, com o intuito de tratar e amenizar alguns sintomas vivenciados por esses pacientes. Entre

as doenças mais evidentes estão: doença de Parkinson, a Síndrome de Gilles de la Tourette, popularmente chamada de Síndrome de Tourette, Alzheimer, Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), ataques epiléticos, Esclerose Múltipla, Esquizofrenia e Miotonia Congênita (ABI-JAOUDE *et al.*, 2017; KINDRED *et al.*, 2017; FARIA *et al.*, 2020).

Nesse sentido, as terapias a base de *Cannabis* podem ser feitas por meio do óleo e cápsulas de *Cannabidiol* (CBD) e *Tetrahidrocannabidiol* (THC), sendo que em alguns estudos, apresentam a utilização da própria planta por meio do fumo ou até mesmo a vaporização. Dessa forma, na finalidade de compreender de maneira efetiva o uso e os diversos efeitos terapêuticos da *cannabis* em comorbidades neurológicas, a análise das fontes textuais foi categorizada abordando os seguintes aspectos: dor, memória, ansiedade, disfunções motoras, qualidade de vida e a sintomatologia geral, evidenciando tanto os benefícios quanto os efeitos colaterais.

No que tange o aspecto da dor, para Shohet *et al.* (2016), Balash *et al.* (2017) e Weizman *et al.* (2018), após a terapia, houve melhora significativa, embora Kindred *et al.* (2017), afirmam que não ocorreram alterações relevantes em relação à dor. A administração de CBD, diminuiu a conectividade funcional do córtex cingulado anterior, melhorando assim a dor (WEIZMAN *et al.*, 2018). De acordo com Shohet *et al.* (2016), essa melhora está mais relacionada à diminuição no limiar pelo calor do que pelo frio em longo prazo em todos os pacientes tratados.

Em relação ao aspecto da memória, Abi-Jaoude *et al.* (2017), Balash *et al.* (2017), Kindred *et al.* (2017) e Simonienko *et al.* (2018), apresentaram resultados divergentes. Nesse cenário, Kindred *et al.* (2017) e Simonienko *et al.* (2018), demonstraram em suas pesquisas benefícios para a memória, através da aplicação de testes, sendo eles o de Mann Whitney e Guy's Neurological Status Scale (GNDS), enquanto, Abi-Jaoude *et al.* (2017), evidenciaram em seu estudo que a utilização da *cannabis* provocou uma certa redução a curto prazo da memória de alguns componentes da sua pesquisa. Assim, embora tenha sido observado tanto melhorias quanto prejuízos nesse quesito em outras referências, de acordo com Balash *et al.* (2017), não foram relatadas modificações relevantes na memória de seus participantes a partir da utilização dessas medicações.

Quanto à ansiedade, verificou-se grandes divergências nos achados dos autores Abi-Jaoude *et al.* (2017), Balash *et al.* (2017), Weizman *et al.* (2018), Montagnese *et al.* (2019) e Faria *et al.* (2020). Segundo Abi-Jaoude *et al.* (2017) e Faria *et al.* (2020), ocorreram melhorias nos quadros de ansiedade, como é o caso de Faria *et al.* (2020), em que os níveis tiveram uma queda significativa ao ser realizado o Simulated Public Speaking Test (SPST), o qual avalia especificamente a ansiedade dos pacientes. Em contraste, Balash *et al.* (2017) e Montagnese *et al.* (2019), ressaltam que os níveis de ansiedade se expressaram de forma mais elevada devido ao uso de terapias à base de *cannabis*, sendo, no entanto, um aumento leve, todavia, conforme o estudo de Weizman *et al.* (2017), não foram notificadas modificações nos parâmetros

de ansiedade em seus pacientes, tanto em quem recebeu medicações, quanto em quem recebeu placebo, demonstrando assim, a possibilidade do tratamento à base de *cannabis* não exercer efeitos nos pacientes.

Tratando-se acerca das disfunções motoras, para Elsen *et al.* (2015), ocorreram mudanças de impacto positivo na pontuação de score de agitação nos participantes da pesquisa (Cohen-Mansfield Agitation Inventory), semelhante à Montagnese *et al.* (2019), o qual relataram uma melhoria nos casos de miotonia através do uso dessas medicações. Segundo Kindred *et al.* (2017), pessoas com esclerose múltipla usando *cannabis* relataram baixa confiança no equilíbrio, o que demonstrou pequena eficácia desse tratamento terapêutico, assim como aconteceu no estudo de Faria *et al.* (2020), em que embora tenha ocorrido uma atenuação na amplitude dos tremores, a frequência desses foi isenta de alterações significativas nos pacientes tratados com CBD, em relação ao grupo placebo.

Ao analisar os dados obtidos em relação à qualidade de vida dos pacientes submetidos ao tratamento com a *cannabis*, foi possível observar que boa parte dos estudos apresentaram uma melhora significativa, como é o caso de Libzon *et al.* (2018), Milosev *et al.* (2019) e Schleider *et al.* (2019). Por meio da análise do questionário The Cerebral Palsy Child, Libzon *et al.* (2018), notaram um aumento na qualidade de vida dos pacientes tanto no grupo que fez uso da relação de cannabidiol-THC de 6:1 quanto no grupo que utilizou a relação de *cannabidiol*-THC de 20:1. Schleider *et al.* (2019) também conseguiram resultados similares, porém, com a análise dos pacientes antes e após 6 meses de tratamento, sendo encontrada uma melhora de 31.3% para 66.8% nesse quesito. Ademais, Milosev *et al.* (2019), também reportaram um avanço, sendo que por meio de questionários disponibilizados aos participantes, cerca de 93% afirmaram melhorias, independente da forma de tratamento feito com a *cannabis*. No entanto, Elsen *et al.* (2015), obtiveram um resultado divergente, no qual os dados obtidos por meio da Quality of Life–Alzheimer’s Disease Scale, demonstraram nenhum aperfeiçoamento relevante nesse aspecto.

Sobretudo, avaliando a sintomatologia geral, verificou-se uma melhora em alguns sintomas relatados por alguns pacientes, como foi evidenciado por Kindred *et al.* (2017), Libzon *et al.* (2018) e Schleider *et al.* (2019). Por meio de análises de escalas numéricas de classificação, Libzon *et al.* (2018) evidenciaram que boa parte de seus pacientes apresentaram uma melhora no apetite, no humor, sono e funções fecais, além de melhora significativa no grupo com a relação de 20:1 de *cannabidiol*-THC no quesito prisão de ventre, e melhora no grupo com a relação de 6:1 de *cannabidiol*-THC no item sono, assim como Schleider *et al.* (2019) que constataram uma evolução das crianças tratadas com a *cannabis* no quesito humor após 6 meses de tratamento, e também em relação ao sono e concentração, com um aumento de 3.3% e 0.0% antes do tratamento para 24.7% e 14.0% após 6 meses. Além disso, Kindred *et al.* (2017) também comprovaram melhoras em alguns sintomas por meio da escala Guy’s Neurological Status Scale, tendo avanços significativos nos quesitos fadiga e humor.

Todavia, apesar de todos os benefícios identificados nos estudos, foram encontrados alguns efeitos adversos, os quais foram evidenciados por Abi-Jaoude *et al.* (2017), Libzon *et al.* (2018) e Schleider

et al. (2019). Observando os achados de Schleider *et al.* (2019), é possível verificar que as crianças submetidas ao tratamento apresentaram aumento de alguns sintomas após 6 meses de tratamento, como é o caso de boca seca, aumento ou falta de apetite, sonolência, inquietação, efeito psicoativo e problemas de digestão, de acordo com relatos dos pais e responsáveis. De maneira semelhante, Abi-Jaoude *et al.* (2017), descreveram alguns sintomas desagradáveis em seus pacientes com Síndrome de Gilles de la Tourette, em que foi noticiado olhos secos, aumento da sensação de euforia, aumento do apetite, diminuição da concentração, sedação, aumento dos tiques quando se utiliza doses mais altas, dentre outros. Ademais, Libzon *et al.* (2018) também chegaram a essa conclusão, relatando inquietação e vômitos, porém, afirmam que esses efeitos colaterais são considerados raros.

DISCUSSÃO

A respeito da dor, os autores Shohet *et al.* (2016), Balash *et al.* (2017) e Weizman *et al.* (2018) relataram melhorias nessa sintomatologia, assim como Simon *et al.* (2016), que por meio de uma pesquisa construída através de um questionário, aplicado por um período de 6 meses, afirmam uma melhora nos sintomas de dor avaliados por uma pontuação de intensidade que também foi relacionada com escores sociais e emocionais, sendo que esses elementos também apresentaram melhoras na vida desses indivíduos. Todavia, como já observado por Kindred *et al.* (2017), o uso terapêutico da *Cannabis* foi desprovido de modificações importantes no organismo dos participantes, o que comprova que nem sempre essa utilização medicinal possui um aproveitamento positivo.

No que rege o aspecto das disfunções motoras, discordando dos resultados alcançados por Elsen *et al.* (2015), Kindred *et al.* (2017), Montagnese *et al.* (2019) e Faria *et al.* (2020), os quais salientaram uma melhora nesse quadro clínico, Fox *et al.* (2004) apresentaram uma visão divergente, de modo que os resultados tidos como positivos para os pacientes, na verdade se tratavam de uma avaliação subjetiva, enquanto que na realidade os tremores foram isentos de melhorias. Isso ocorreu devido à melhora emocional e ao estado de humor dos participantes. Nesse sentido, verificou-se que, a condição emocional dos indivíduos interferiu diretamente no quesito das disfunções motoras, apenas em suas próprias concepções.

No que se refere ao aspecto das convulsões, assim como já observado por Reithmeier *et al.* (2018), o autor Devinsky *et al.* (2017), por meio de um estudo duplo-randomizado, também afirmaram uma atenuação significativa da frequência média das crises convulsivas a partir da utilização do *cannabidiol*. Ademais, o estudo de Devinsky *et al.* (2017), utilizou placebo, de modo que os resultados positivos foram encontrados tanto no grupo em que se administrava o medicamento, como no grupo placebo. No entanto, os pacientes que fizeram uso do placebo apresentaram uma melhora pequena, sendo alterada apenas de 14.9% para 14.1%, conforme a Caregiver Global Impression of Change Scale.

Assim como já mencionado anteriormente, de uma maneira geral, todos os estudos analisados apresentaram o surgimento de acontecimentos adversos a partir do uso da *Cannabis*, embora estes efeitos não superem os benefícios de uso em certas patologias. Sobretudo, os sintomas mais frequentes ponderados nas fontes textuais foram, o acréscimo da ansiedade social e do apetite, sensação de "euforia", a diminuição da concentração, a queda da memória de curto prazo, dentre outros. Conforme Devinsky *et al.* (2017), foram relatados eventos adversos mais periódicos no grupo que fez o uso do *cannabidiol*, tais como: diarreia, fadiga, vômito, aumento da sonolência e resultados alterados na função hepática. Nesse sentido, observou-se que os participantes, em razão desses efeitos colaterais, apresentaram maior desistência do grupo *cannabidiol* do que em relação ao placebo. Consoante ao estudo de Fox *et al.* (2004), foram visualizados os seguintes efeitos colaterais: perturbação da memória, aumento do apetite, sonolência e tontura, boca seca, euforia e disforia. Dessa forma, verificou-se que todos os estudos noticiaram algum evento adverso.

No que concerne ao quesito do estado de humor, boa parte dos autores, como Balash *et al.* (2017), ressaltaram uma melhoria nesse quadro, demonstrando impactos positivos na vida dos pacientes os quais faziam uso de medicações. Contudo, segundo Diehl; Cordeiro; Laranjeira, (2010), em pacientes com comorbidades psiquiátricas, tais como a esquizofrenia, o uso intenso da *Cannabis* pode provocar uma piora do quadro de humor dos pacientes, configurando efeitos negativos para esses indivíduos, seja na fase aguda, seja na fase avançada desses transtornos.

No que diz respeito à ansiedade, conforme Balash *et al.* (2017), quanto Montagnese *et al.* (2019), os níveis desse sintoma tiveram um aumento leve, enquanto que para Diehl; Cordeiro; Laranjeira, (2010), em pacientes com comorbidades psiquiátricas, tais como a esquizofrenia, o uso intenso da *Cannabis* pode causar um aumento da ansiedade, provocando uma repercussão negativa para esses participantes, tanto na fase aguda, como na fase avançada dessas comorbidades. Enquanto que de acordo com Weizman *et al.* (2017), não ocorreram modificações significativas, e por fim, para Abi-Jaoude *et al.* (2017) e Faria *et al.* (2020), os níveis desse sintoma alcançaram uma melhoria relevante.

A partir da análise das fontes textuais coletadas, foi perceptível a presença de diversos efeitos causados pelo uso terapêutico da *Cannabis*. Entretanto, nem todos apresentaram uma mesma visão acerca dos resultados envolvendo efeitos colaterais e benefícios. De uma forma geral, os autores obtiveram achados similares sobre os inúmeros sintomas vivenciados pelos pacientes, obtendo uma melhoria nos quadros de sintomas motores, convulsões, dor, ansiedade, fadiga, sono, qualidade de vida, memória, estresse, entre outros.

CONCLUSÃO

Por fim, foi perceptível que os impactos causados a partir do uso das terapias à base de *Cannabis* feitas por meio do óleo e cápsulas de *Cannabidiol* (CBD) e *Tetrahydrocannabidiol* (THC) surtem diferentes efeitos no tratamento de doenças neurológicas. Após a análise dos diversos artigos encontrados, verificou-se melhora no quadro da dor, aprimoramento da memória, estabilização do avanço de disfunções motoras e melhora nos índices gerais de qualidade de vida. Simultaneamente, em uma minoria dos pacientes submetidos aos estudos clínicos envolvendo a *cannabis*, ocorreram alguns efeitos adversos, como baixa concentração, momentos de ansiedade, sensação de sedação e irritabilidade.

Portanto, a depender da doença a ser tratada, idade e sexo do paciente, qualidade de vida atual e objetivo buscado ao iniciar uma terapia baseada em CBD e THC, o tratamento é único e específico para cada paciente, cabendo ao médico analisar pontos positivos e negativos, já que todos os estudos apresentaram além da melhora do quadro clínico, pelo menos algum efeito adverso.

REFERÊNCIAS

ABI-JAOUDE E., *et al.* Preliminary Evidence on Cannabis Effectiveness and Tolerability for Adults with Tourette Syndrome. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 29, n. 4, p. 391-400, 2017.

BALASH Y., *et al.* Medical Cannabis in Parkinson Disease: real-life patients' experience. **Clinical Neuropharmacology**, v. 40, n. 6, p. 268-272, 2017.

DEVINSKY O., *et al.* Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 21, p. 2011-2020, 2017.

DIEHL, A.; CORDEIRO, D.C.; LARANJEIRA, R. Abuso de cannabis em pacientes com transtornos psiquiátricos: atualização para uma antiga evidência. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. 1, p. 541-545, 2010.

ELSEN G., *et al.* Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: a randomized controlled trial. **Neurology**, v. 84, n. 23, p. 2338-2346, 2015.

FARIA S., *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**, v. 34, n. 2, p. 189-196, 2020.

FOX P., *et al.* The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. **Neurology**, v. 62, n. 7, p. 1105-1109, 2004.

HAROUTOUNIAN S., *et al.* The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality-of-Life Outcomes in Chronic Pain. **The Clinical Journal of Pain**, v. 32, n. 12, p. 1036-1043, 2016.

HAUSMAN-KEDEM M., *et al.* Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. **Brain and Development**, v. 40, n. 7, p. 544-551, 2018.

KALANT, H. Medicinal Use of Cannabis: history and current status. **Pain Research and Management**, v. 6, n. 2, p. 80-91, 2001.

- KINDRED J., *et al.* Cannabis use in people with Parkinson's disease and Multiple Sclerosis: a web-based investigation. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 33, p. 99-104, 2017.
- LEEHEY M., *et al.* Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: an open label, dose-escalation study. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 5, n. 4, p. 326-336, 2020.
- LIBZON S., *et al.* Medical Cannabis for Pediatric Moderate to Severe Complex Motor Disorders. **Journal of Child Neurology**, v. 33, n. 9, p. 565-571, 2018.
- MILOSEV L., *et al.* Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome with Cannabis-Based Medicine: results from a retrospective analysis and online survey. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 4, n. 4, p. 265-274, 2019.
- MONTAGNESE F., *et al.* A role for cannabinoids in the treatment of myotonia? Report of compassionate use in a small cohort of patients. **Journal of Neurology**, v. 267, n. 2, p. 415-421, 2019.
- REITHMEIER D., *et al.* The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: a phase 1 dosage escalation study. **BMC Pediatrics**, v. 18, n. 1, p. 1-9, 2018.
- SCHLEIDER L., *et al.* Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: analysis of safety and efficacy. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2019.
- SHELEF A., *et al.* Safety and Efficacy of Medical Cannabis Oil for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: an-open label, add-on, pilot study. **Journal of Alzheimer'S Disease**, v. 51, n. 1, p. 15-19, 2016.
- SHOHET A., *et al.* Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease. **European Journal of Pain**, v. 21, n. 3, p. 486-493, 2016.
- SIMONIENKO K., *et al.* The reasons for use of cannabinoids and stimulants in patients with schizophrenia. **Psychiatria Polska**, v. 52, n. 2, p. 261-273, 2018.
- THALER A., *et al.* Single center experience with medical cannabis in Gilles de la Tourette syndrome. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 61, p. 211-213, 2019.
- WEIZMAN L., *et al.* Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. **Neurology**, v. 91, n. 14, p. 1285-1294, 2018.