

TÍTULO : CANABIDIOL NO TRATAMENTO DO TREMOR ESSENCIAL :  
RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA  
CANABIDIOL IN THE TREATMENT OF ESSENTIAL TREMOR - A CASO  
REPORT AND LITERATURE REVIEW

tremor, canabidiol, CBD, essential tremor, neurology

RESUMO:

O tremor essencial é um dos distúrbios de movimento mais comuns na população geral, gerando prejuízo significativo na qualidade de vida dos acometidos. Atualmente, as opções terapêuticas convencionais são escassas e associadas a efeitos colaterais que limitam sua adesão, especialmente em jovens. Há um crescente número de estudos que avaliam o potencial terapêutico de compostos provenientes da planta Cannabis sativa em tremores de diferentes etiologias incluindo Doença de Parkinson, Esclerose múltipla e Tremor Essencial. Este relato de caso visa elucidar o caso de um paciente jovem com diagnóstico de tremor essencial e sua resposta ao tratamento com óleo de espectro completo, rico em Canabidiol, mensurada com auxílio do Questionário de Qualidade de Vida no Tremor Essencial (Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire - QUEST).

INTRODUÇÃO:

O tremor é um distúrbio de movimento caracterizado por movimento involuntário, rítmico e oscilatório de uma parte do corpo decorrente da contração de músculos antagonistas. Dentre eles, o tremor essencial (TE) é o mais comum. Sua prevalência é estimada em 1-5% da população, seus sintomas podem iniciar na infância, mas a prevalência aumenta ao decorrer da idade e tem pico de incidência bimodal, na segunda e sexta décadas de vida. (1,16)

A fisiopatologia do TE não é completamente compreendida. O principal modelo proposto envolve alterações degenerativas no cerebelo relacionados com uma via de saída anômala das células de Purkinje, ativação do eixo cerebelo-tálamo-cortical e transmissão gabaérgica disfuncional. (2)

Clinicamente, é caracterizado por tremor simétrico, bilateral, postural e/ou cinético, mais comumente envolvendo os membros superiores e segmento cefálico. A presença desses tremores dura mais que 3 meses, presentes de forma isolada, sem fatores de confusão, trazendo o caráter “essencial” do termo. Porém, sintomas como ataxia, hiperhidrose, cólicas e outras discinesias podem fazer parte do quadro clínico. Sua intensidade aumenta com fadiga, extremos de

temperatura, estimulantes do sistema nervoso central, tabagismo e fatores emocionais como ansiedade. (3,10,16,18) Uma característica comum do TE é a redução dos tremores após ingestão de álcool. No entanto, o efeito dura de minutos até poucas horas e traz potencial de rebote. (4, 10,17) Apesar de não reduzir a expectativa de vida, o distúrbio pode dificultar a execução de atividades diárias simples, como escrever, manusear utensílios, comer e beber. Logo, o sentimento de constrangimento, alterações no humor e prejuízo na socialização são comumente relatados, impactando de forma negativa a qualidade de vida dos acometidos.(5)

O tratamento do TE tem o objetivo de melhora funcional e redução do desconforto social associados ao distúrbio, sem terapias modificadores de doença disponíveis até o momento. A primeira linha de tratamento inclui fármacos como o beta-bloqueador propranolol e o anticonvulsivante primidona. Efeitos colaterais são comumente relatados como fadiga, impotência sexual, cefaléia, bradicardia, sedação e náusea. (3-4,10)

A planta Cannabis sativa possui mais de 120 fitocannabinóides cujo potencial terapêutico e interação com o Sistema Endocanabinóide (SE) tem sido alvo de crescentes estudos em todo o mundo. O canabidiol ( CBD) é um dos fitocannabinóides mais estudados e aceitos na comunidade médica, especialmente pela ausência de psicotoxicidade e pelo amplo espectro de ação, com possível aplicação para diversas condições neuropsiquiátricas. (6-7).

O papel do Canabidiol no alívio de tremores relacionados à doença de Parkinson e Esclerose Múltipla são descritos na literatura (12). Em relação ao tremor essencial, o CBD surge como possível alternativa em modelos pré-clínicos devido a alta expressão de receptores do SE no cerebelo e seu papel na modulação da hiperexcitabilidade das células de Purkinje, possivelmente relacionadas com a fisiopatologia do TE. (8,11,12)

#### OBJETIVO:

O objetivo deste estudo é relatar o caso de paciente jovem com diagnóstico de tremor essencial e sua resposta ao tratamento com óleo de espectro completo, rico em CBD, mensurada com auxílio do Questionário de Qualidade de Vida no Tremor Essencial (Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire - QUEST).

#### RELATO DO CASO:

Homem, 25 anos, previamente hígido, apresentou início gradual de tremor bilateral em mãos, observado por terceiro durante o manuseio de utensílios em refeição. Após o episódio, refere ter notado movimentos involuntários nos membros superiores durante outras atividades de cotidiano. O constrangimento durante a interação social causado pelo tremor e o receio de que se tratasse de condição grave levou o paciente a procurar atendimento médico.

Realizou consulta com clínico geral para investigação do distúrbio. Na anamnese, foi relatado histórico familiar de tremor de etiologia desconhecida no avô materno, piora dos sintomas com ansiedade, stress e cafeína e melhora do tremor com álcool.

O exame físico demonstrou tremor cinético e postural bilateral em membros superiores, de alta frequência e baixa amplitude. Não foram observados outros sinais neurológicos como parkinsonismo, distonia ou ataxia.

Nos exames laboratoriais solicitados, função hepática, perfil tireoidiano, glicemia e níveis de eletrólitos (sódio, potássio e cálcio) encontravam-se dentro da normalidade.

Seguindo os critérios diagnósticos sugeridos pela Movement Disorders Society (3), o diagnóstico de tremor essencial foi estabelecido. Foi prescrito Propranolol 20mg a cada 12 horas e aumento da dose até 40 mg a cada 12 horas para controle sintomático.

Paciente não aderiu ao tratamento após pesquisar os possíveis efeitos colaterais e retornou questionando possibilidade de terapia alternativa com uso de óleo de Canabidiol, conforme havia se informado nas redes sociais. No entanto, estava receoso pela experiência prévia com Cannabis em contexto recreativo desencadeando crise de ansiedade.

O mesmo foi orientado sobre a ausência de psicotoxicidade do CBD e a diferença do uso da planta no contexto medicinal e no contexto recreativo, o último mais relacionado com produtos de procedência desconhecida, não padronizada, com alta concentração de Tetrahydrocannabinol (THC) e utilizada sem a orientação e o acompanhamento de um profissional médico.

Foi receitado óleo de espectro completo, rico em CBD ( 1500 mg de CBD e < 0.3% de THC) para uso sublingual. Foi prescrita dose inicial de 02 gotas de 12 em 12 horas ( ~ 2.8 mg CBD e < 0.084 mg THC ) com aumento a cada 2 dias até atingir dose alvo inicial de 08 gotas de 12 em 12 horas ( ~ 11,4 mg CBD e < 0.34 mg THC ).

Para mensuração mais acurada do resultado terapêutico, a versão brasileira do Questionário de Qualidade de Vida no Tremor Essencial (Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire - QUEST) foi aplicada. O paciente relatou perda de interesse em hobbies, prejuízo na escrita e na realização de atividades diárias como comer e beber. O impacto social foi o componente pontuado de forma mais significativa, com interferência do distúrbio no relacionamento com outros, surgimento de sentimentos negativos e de vergonha de si próprio.

Paciente retornou após 1 mês referindo melhora dos sintomas, sem efeitos colaterais. Relatou também redução dos níveis de ansiedade e melhora do padrão de sono. Ao exame neurológico, foi observada diminuição da intensidade do tremor postural e cinético. Na reaplicação do questionário QUEST, foi relatada melhora em todos os componentes antes pontuados como afetados pelo distúrbio. Não houve alterações nas enzimas hepáticas do paciente. Não foi necessário realizar um novo ajuste da dose.

#### DISCUSSÃO:

Diversos medicamentos vêm sendo utilizados no tratamento do tremor essencial, limitados pelos seus efeitos colaterais e resposta de cada paciente. Além de terapias invasivas que incluem talamotomia por ultrassom e terapia de estimulação cerebral profunda, nos casos refratários a terapia medicamentosa. Ainda que nenhuma terapia específica foi desenvolvida para o tratamento da patologia, o estudo de medicamentos que aumentam ou diminuem o tremor parece ser um ponto de partida, mas ainda é necessário novas terapias efetivas para o tremor essencial.(17,19)

Diante desse cenário, o uso de Canabidiol vem se mostrando como uma terapia promissora, devido alta expressão de receptores do tipo CB1 no cerebelo associado a modulação de interneurônios que podem fazer parte da fisiopatologia do tremor essencial. O CBD não se mostrou como terapia efetiva na forma de dose única nos pacientes com tremor essencial, efeito percebido com propranolol, medicação com maior impacto no tremor desses pacientes. Carecem estudos sobre suas implicações como tratamento crônico da patologia. (12,21)

No presente estudo, foi observada melhora do distúrbio de movimento e da qualidade de vida de paciente jovem diagnosticado com tremor essencial utilizando doses intermediárias de óleo de espectro completo, rico em Canabidiol. Os componentes CBD e THC do cannabis agem de forma

individual, mas quando associados podem afetar a própria atividade levando a resultados por vezes contraditórios entre estudos clínicos, demonstrando uma relação complexa entre os dois. O CBD é capaz de modular o THC a depender da dose, via de administração e histórico do paciente incluindo se uso prévio da cannabis. A escolha de óleo rico em CBD promoveu maior segurança terapêutica considerando o histórico de ansiedade induzida pelo uso recreacional de cannabis, comumente envolvendo altas doses de THC, principal componente com potencial psicotóxico da planta Cannabis sativa.(20,22)

A escolha de óleo de espectro completo foi realizada considerando a vasta literatura abordando o conceito de sinergia botânica. É conhecido que quando se utiliza a planta completa, as ações farmacológicas são mais efetivas do que a soma dos componentes de forma individual, sendo necessária uma dosagem menor para obter o efeito terapêutico desejado. Este fenômeno é conhecido como Efeito Entourage. No óleo de espectro completo rico em CBD, o THC em baixas doses (<0.3%) aumenta a eficácia terapêutica do CBD e tem seus efeitos psicotóxicos reduzidos de forma significativa (14).

O uso recreacional da Cannabis, especialmente na forma inalatória, está associada à maior risco e incidência de efeitos adversos neuropsiquiátricos. Adicionalmente, devido a capacidade do CBD antagonizar o citocromo hepático P450, responsável pela metabolização de aproximadamente 60% dos medicamentos comumente utilizados e da vitamina A, surgiu a hipótese de possíveis maiores interações medicamentosas, porém estudos que envolvendo apresentações terapêuticas de CBD padronizadas, mostraram que a dose utilizada é muito pequena para gerar esse bloqueio farmacodinâmico. Até o momento, não há evidência científica de que esses efeitos adversos negativos sejam uma realidade dentro do contexto de uso medicinal da planta, em que há padronização e consistência dos produtos utilizados, estratégia terapêutica, orientação e acompanhamento médico do uso. (13,15)

A escolha da dose alvo inicial de aproximadamente 24 mg de CBD ao dia é inferior ao relatado em estudos clínicos para outras etiologias de tremor como doença de Parkinson e Esclerose múltipla. O objetivo de iniciar o tratamento com dose baixa e realizar o aumento gradual conforme a resposta terapêutica do paciente é o de atingir a dose mínima eficaz, reduzindo a chance de tolerância e efeitos colaterais como aumento das enzimas hepáticas. Visto que doses efetivas para diferentes patologias ainda são incertas. Como ainda não existem muito estudos que abordem sua biodisponibilidade, é difícil estabelecer uma dose efetiva verdadeira (8,23).

O Sistema Endocanabinóide (SE) é um sistema de comunicação presente de em todo o organismo, com alta concentração no Sistema Nervoso Central, cujo objetivo primordial é a manutenção da homeostase do organismo. Atua na modulação da atividade de neurotransmissores como dopamina, GABA, glutamato, serotonina e glicina. O CBD interage indiretamente estimulando o SE através da modulação dos Endocanabinóides, compostos químicos produzidos pelo próprio organismo que interagem com este Sistema. O CBD aumenta os níveis de Anandamida, principal Endocanabinóide, estimulando o SE de forma natural. (6,7)

Desde dos anos 70, o CBD e THC vem sendo alvo de estudos sobre suas possíveis aplicações dentro da medicina. Ademais, as propriedades terapêuticas do CBD descritas na literatura incluem seu efeito anticonvulsivante, analgésico, anti-inflamatório, ansiolítico, antidepressivo e neuroprotetor, com redução da excitotoxicidade, stress oxidativo e inflamação cerebral. Seu amplo espectro terapêutico é devido aos diversos sítios de ação, como os receptores TRPV1, GPR55 e ação agonista nos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>. (9,22)

Em modelos pré-clínicos, o CBD é estudado como uma alternativa para o tratamento de tremores devido a alta expressão de receptores do SE no cerebelo e seu papel na modulação da hiperexcitabilidade das células de Purkinje através da sua atuação em canais de cálcio dependentes de voltagem, implicados na provável fisiopatologia do TE (8,11,12).

## CONCLUSÃO:

A utilização de óleo de espectro completo rico em CBD pode ser uma opção segura e bem tolerada para a redução dos sintomas e melhora da qualidade de vida de pacientes com tremor essencial. No entanto, para melhor compreensão da terapêutica, são necessários estudos clínicos com avaliação dos benefícios em maior amostra populacional a longo prazo.

## REFERÊNCIAS:

(1) PICILLO, M.; MUNHOZ, R.P. Medical Management of Movement Disorders. Current Concepts in Movement Disorder Management. Prog Neurol Surg. Basel, Karger, v. 33, n.1, p. 41–49, 2018.

- (2) SCHAEFER, S.M; RODRIGUEZ, A.V; LOUIS, E.D. Brain circuits and neurochemical systems in essential tremor: insights into current and future pharmacotherapeutic approaches. *Expert Review of Neurotherapeutics*, v.18, n.2, p.101-110, Fev 2018.
- (3) BHATIA, K. P. et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*, v. 33, n. 1, p. 75-87, Jan 2018
- (4) MOSTILE, G; JANKOVIC, J. Alcohol in Essential Tremor and Other Movement Disorders. *Movement Disorders*, v.25, n.14, p. 2274–2284, 2010
- (5) SANTANA, Alanny Nunes de; DIAS, Janaina Gaia Ribeiro. Tremor essencial e aspectos psicológicos: considerações sobre estudos insuficientes associados. *Rev. Psicol. Saúde, Campo Grande* , v. 12, n. 4, p. 81-94, dez. 2020
- (6) RUSSO, E.B. Cannabis therapeutics and the future of neurology. *Frontiers in integrative neuroscience*. 2018 Oct 18;12:51.
- (7) RUSSO, E.B. et al. Cannabis pharmacology: the usual suspects and a few promising leads. *Advances in pharmacology*. 2017 Jan 1;80:67-134.
- (8) KERR, S. (2021). Cannabis in the Management of Neurodegenerative and Movement Disorders. Society of Cannabis Clinicians Medical Cannabis Clinical Training Module.
- (9) IUVONE, T. ; ESPOSITO, G. et.al .Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on  $\beta$ -amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *Journal of neurochemistry*. 2004 Feb;89(1):134-41.
- (10) SALES, D.N. Prevalência de transtornos psiquiátricos e alcoolismo em uma amostra de pacientes com tremor essencial. Dissertação de mestrado. Faculdade de medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

- (11) CARLSEN, E.M.M., et al. Spinal astroglial cannabinoid receptors control pathological tremor. *Nat Neurosci* 24, 658–666 (2021). [https://doi.org/10.1038/s41593-021-00818-4\(2\)](https://doi.org/10.1038/s41593-021-00818-4(2))
- (12) FIANI , B., SARHADI , K.J., SOULA , M. et al. Current application of cannabidiol (CBD) in the management and treatment of neurological disorders. *Neurol Sci* 41, 3085–3098 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04514-2>
- (13) HURD, Y.L. ; SPRIGGS, S.; et.al. Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug- Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2019 Nov 1;176(11):911-922. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18101191. Epub 2019 May 21. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2020 Jul 1;177(7):641. PMID: 31109198.
- (14) RUSSO, E.B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology*, 163(7), 1344–1364. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x> 2011
- (15) MACHADO BERGAMASCHI, M et al. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current drug safety*, v. 6, n. 4, p. 237-249, 2011. <https://doi.org/10.2174/157488611798280924>
- (16) HAUBENBERGER, D., & HALLETT, M. Essential Tremor. *New England Journal of Medicine*, 378(19), 1802–1810. 2018 doi:10.1056/nejmcp1707928
- (17) ONDO, W. Essential tremor: what we can learn from current pharmacotherapy. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, v. 6, 2016. doi: [10.7916/D8K35TC3](https://doi.org/10.7916/D8K35TC3)
- (18) CRITCHLEY, E. Clinical manifestations of essential tremor *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* ;35:365-372. 1972
- (19) Welton, T., Cardoso, F., Carr, J.A. et al. Essential tremor. *Nat Rev Dis Primers* 7, 83 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00314-w>



(20) SKELLEY, J.W. et al. Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders, Journal of the American Pharmacists Association, Volume 60, Issue 1, 2020, Pages 253-261, ISSN 1544-3191, <https://doi.org/10.1016/j.japh.2019.11.008>.

(21) ALENCAR, S et al. A single oral dose of cannabidiol did not reduce upper limb tremor in patients with essential tremor. A single oral dose of cannabidiol did not reduce upper limb tremor in patients with essential tremor. Parkinsonism Relat Disord 2021;83:37-40

(22) PENNYPACKER, S.D. ROMERO-SANDOVAL, A CBD and THC: Do They Complement Each Other Like Yin and Yang? Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy Volume 40, Issue 11 p. 1152-1165 (2020) <https://doi.org/10.1002/phar.2469>

(23) MILLAR, S. A. et al. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. British journal of clinical pharmacology, v. 85, n. 9, p. 1888-1900, 2019.