

Uso da Cannabis e seus derivados na doença de Parkinson

Use of Cannabis and its derivatives in parkinson's disease

DOI:10.34119/bjhrv5n6-054

Recebimento dos originais: 10/10/2022

Aceitação para publicação: 10/11/2022

Ramon Paulinelli Aragão dos Santos

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT)

Endereço: Rua C, 90, Orlando Dantas, Aracaju - SE, CEP: 49042-842

E-mail: ramonpaulinelli2013@hotmail.com

Ana Celia Goes Melo Soares

Doutora em saúde e ambiente

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT)

Endereço: Rua Evaldo Campos Junior, N 565, Aruana, CEP: 49000-203

E-mail: anaceliagoes@hotmail.com

João Vitor da Silva

Graduando em Medicina pela Universidade Tiradentes (UNIT)

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT)

Endereço: Rua Cândido Inácio, 51, Aeroporto, Aracaju - SE, CEP: 49037-563

E-mail: joaovsjoao@gmail.com

Damião Reinnan Silva de Jesus

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT)

Endereço: Avenida Maria Pastora, N° 1172, CEP: 49000-000

E-mail: drreinnan@gmail.com

RESUMO

Introdução: A doença de Parkinson (DP) é o segundo distúrbio neurodegenerativo mais comum. Afeta principalmente pessoas a partir dos 60 anos de idade. Sua etiologia está associada com fatores genéticos e ambientais. A apresentação clínica da doença é caracterizada por tremores, rigidez, bradicinesia e outros sintomas neuropsiquiátricos. O tratamento da DP é baseado no controle dos sintomas, através de medicações e intervenção cirúrgica em casos selecionados. Alguns anos após do tratamento surgem as complicações da doença, discinesias e as flutuações motoras, uma vez que a degeneração dopaminérgica impossibilita o armazenamento da dopamina derivada da levodopa. O objetivo atual das terapias voltadas para DP é centrado na redução dos sintomas motores. A abordagem com os derivados da cannabis tem mostrado uma ação anti-inflamatória, neuroprotetora e imunomoduladora no sistema nervoso. **Objetivos:** Identificar a eficácia dos derivados da Cannabis no controle dos sintomas da DP e constatar a sua influência na progressão neurodegenerativa. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão de literatura nas bases de dados pubmed e scielo, sendo selecionados 15 artigos dos anos 2012-2022. Para refinar alguns conceitos foi utilizado também o tratado de Neurologia Merritt 13ª edição e o livro princípios de neurociências 5ª edição. **Resultados:** Os derivados da cannabis apresentam ação antioxidante, anti-inflamatória e neuromoduladora, evidenciadas por

experiências a nível molecular, pois reduz a produção de citocinas inflamatórias. As evidências clínicas são conflitantes, em modelo de animais os derivados da cannabis apresentaram melhora dos sintomas motores nos animais parkinsonizados. Em humanos os resultados revelam melhora dos sintomas não motores, porém os achados dos sintomas motores revelaram-se heterogêneos, alguns estudos apontaram melhora dos sintomas motores, mas em outros o resultado não foi reproduzido. Conclusão: Embora os achados sejam animadores com uso de derivados da cannabis, com evidências de atividade neuroprotetora e diminuição dos sintomas da DP. É fundamental mais estudos com uma amostra maior de pacientes. Torna-se imperativo o conhecimento das doses efetivas do cannabidiol (CBD) e do THT, quando estes forem combinados.

Palavras-chave: Cannabis, Cannabidiol, Parkinson.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder. It mainly affects people over 60 years of age. Its etiology is associated with genetic and environmental factors. The clinical presentation of the disease is characterized by tremors, rigidity, bradykinesia, and other neuropsychiatric symptoms. The treatment of PD is based on the control of symptoms, through medications and surgical intervention in selected cases. A few years after treatment, complications of the disease, dyskinesias and motor fluctuations appear, since dopaminergic degeneration makes it impossible to store the dopamine derived from levodopa. The current goal of therapies aimed at PD is centered on the reduction of motor symptoms. Therapy with cannabis derivatives has shown an anti-inflammatory, neuroprotective and immunomodulatory action on the nervous system. **Objectives:** To identify the effectiveness of Cannabis derivatives in the control of PD symptoms and to verify their influence on neurodegenerative progression. **Methodology:** A literature review was carried out in the pubmed databases, being selected 14 articles from the years 2012-2022. **Results:** Cannabis derivatives have antioxidant, anti-inflammatory and neuromodulatory action, evidenced by experiments at the molecular level, as it reduces the production of inflammatory cytokines. Clinical evidence is conflicting, in animal models, cannabis derivatives showed improvement in motor symptoms in parkinsonized animals. In humans, the results show improvement in non-motor symptoms, however the findings of motor symptoms proved to be heterogeneous, some studies showed improvement in motor symptoms, but in others the result was not reproduced. **Conclusion:** Although the findings are encouraging with the use of cannabis derivatives, with evidence of neuroprotective activity and decrease in PD symptoms. More studies with a larger sample of patients are essential. It is imperative to know the effective doses of cannabidiol (CBD) and THT, when they are combined.

Keywords: Cannabis, Cannabidiol, Parkinson's.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio do movimento, sendo classificada patologicamente como sinucleionopatia. Atualmente é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum, com uma prevalência global de mais de 6 milhões de indivíduos, sendo projetada para duplicar na próxima geração. Os homens são os mais suscetíveis, com a prevalência aproximando-se de 3:2. Na análise patológica, a DP é marcada

pela presença de corpos de Lewy e neurites de Lewy, sendo que a α -sinucleína é o principal componente dessas inclusões. A progressão da doença é caudo-cranial, iniciando na parte baixa do tronco encefálico como bulbo e ponte, relacionando-se com as manifestações pré-motoras. A etiologia da DP permanece incerta, porém há um forte componente genético envolvendo mais de 90 loci e fatores ambientais como pesticidas, poluentes de água, uso de tabaco e café (TOLOSA et al., 2021).

A idade de apresentação geralmente é após os 60 anos, com uma prevalência global de 5-35 casos por 100.000 pessoas. (Patricio et al, 2020). O início da doença antes dos 50 anos é classificado com Parkinson precoce e antes dos 20 anos Juvenil. A apresentação clínica da doença é manifestada por sintomas motores e não motores. Cerca de 10 anos antes da apresentação dos sintomas motores, os pacientes apresentam hiposmia, constipação intestinal, distúrbio comportamental do sono REM e depressão. Além disso, urgência urinária, disfunção sexual, hipotensão, ansiedade, depressão, deficiências na visão de cores e síndrome disexecutiva também foram descritos como sintomas que antecedem os sintomas motores na doença. (Tolosa et al, 2021). Portanto, quando os pacientes apresentam os sintomas típicos da doença como tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural, a doença já está presente alguns anos antes. O tremor do Parkinson é hipocinético e assimétrico, porém nem todas as pessoas acometidas o apresentarão. A rigidez se trata de uma hipertonia plástica, acometendo a musculatura flexora, sendo configurada pelo sinal da roda denteada. A bradicinesia é a lentificação e redução da amplitude dos movimentos voluntários e automáticos, sendo sinalizada clinicamente de várias formas, a depender do segmento corpóreo. No segmento cefálico: hipomímia, hipotonia e movimentos sacádicos, nos membros superiores: redução dos movimentos espontâneos, micrografia e lentificação da escrita. Nos membros inferiores: redução da amplitude dos movimentos, incapacidade de levantar o pé e base estreita ao caminhar. As manifestações não motoras são caracterizadas por sintomas neuropsiquiátricos: demência, depressão, ansiedade, fadiga, dor, alterações gastrointestinais e vesicais, disfunção erétil, alteração na termorregulação e distúrbios do sono (LOUIS; MAYER; ROWLAND, 2018).

O diagnóstico da DP passa por três passos, o primeiro é a definição da síndrome parkinsoniana, segundo a definição da sua etiologia, excluindo formas atípicas de parkinsonismo e tremor essencial, e por último o teste terapêutico com a levodopa. O tratamento convencional é a base de drogas que agem no sistema dopaminérgico como os agonistas dopaminérgicos e os precursores dopaminérgicos e inibidores da MAO e COMT. As

medicações que atuam fora do sistema dopaminérgico são os antagonistas glutamatérgicos e agentes anticolinérgicos (LOUIS; MAYER; ROWLAND, 2018)

Lamentavelmente o tratamento da DP, bem como o de outras doenças neurodegenerativas é sintomático e abordagem cirúrgica em casos selecionados. Não existindo no presente momento uma terapia eficaz em bloquear ou lentificar o processo neurodegenerativo.

O agente mais efetivo na DP ainda é a Levodopa, sendo bastante efetiva no controle da bradicinesia, rigidez e tremor, no entanto após alguns anos de tratamento surge as discinesias e flutuações motoras. A busca de tratamentos alternativos foi pensada sobre a perspectiva de que a terapêutica neurológica é incapaz de progredir além do tratamento sintomático dos distúrbios neurodegenerativos e avançar além da palição real, de modo a reverter ou lentificar processos neuropatológicos (RUSSO, 2018).

Estima-se que o número de pessoas afetadas com a DP dobrou no mundo, entre o período de 1990 a 2016, com conseqüente aumento dos custos econômicos para sociedade. Dessa maneira, existe um forte engajamento por parte da comunidade científica em desenvolver estratégias terapêuticas que modifiquem o curso evolutivo da doença, de modo a alterar o processo neuroinflamatório (GIULIANO et al, 2021).

O uso da cannabis ganhou grande proporção na medicina ocidental após a introdução por William O'Shaughnessy, em 1838, o qual descreveu a eficácia da droga no tratamento de doenças como epilepsia, dores de origem reumatológicas e no tétano. Anos depois médicos europeus evidenciaram benefícios no tratamento de enxaqueca, dor neuropática como a neuralgia do trigêmeo (RUSSO, 2018).

Foram identificados cerca de 100 fitcanabinóides na Cannabis Sativa, sendo que o canadidiol representa até 40% do extrato da planta, sendo um componente não psicoativo e apresenta propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, tornado um agente terapêutico com a capacidade de neutralizar a progressão da neurodegeneração nigroestriatal na DP. Essas propriedades tornam o CBD um potencial agente terapêutico capaz de neutralizar a progressão do dano nigroestriatal que caracteriza a DP (SURYADEVARA, et al, 2017).

Os canabinóides podem ser classificados em endocanabinóides, fitocanabinóides e sintéticos. Os primeiros são aqueles presentes no corpo, sendo formado por receptores e ligantes endógenos presentes no sistema nervoso central e em outros órgãos. Os principais ligantes endógenos são 2-araquidonoil glicerol (2-AG) e anandamida (AEA), que atuam nos receptores C1 e C2. O receptor CB1 é um dos receptores mais comuns no sistema nervoso central. O hipocampo, núcleos da base, cerebelo, hipocampo e córtex pré-frontal são regiões que

apresentam altos níveis dos receptores CB1, o que evidencia o papel do sistema endocanabinóide na regulação da função motora e cognitiva (SURYADEVARA, et al, 2017).

O sistema endocanabinóide é constituído por uma complexa rede de lipídeos que envolve enzimas que atuam nos precursores canabinóides para formar os ligantes, receptores canabinóides e enzimas de degradação (Patrício *et al*, 2020). Os principais ligantes são AEA e 2-AG, o primeiro é sintetizado pela ação da fosfolipase D específica de NAPE (NAPE-PLD) que atua na N-acil fosfatidiletanolamina (NAPE). A amida de ácido graxohidrolase (FAAH) é a enzima responsável pela degradação da anandamida que a hidrolisa em ácido araquidônico e etanolamina. A principal enzima síntese da 2-AG é a DAG lipase que age no diacilglicerol (DAG) e sua sinalização interrompida pela a monoacilglicerol lipase (MAGL) (COORAY R, et al, 2020).

A liberação dos neurotransmissores AEA e 2-AG, ocorre de maneira peculiar, são liberados dos terminais pós sinápticos e interagindo com os neurônios pré-sinápticos, isto é, de maneira retrógrada. Quando liberados no espaço sináptico interagem com o receptor canabinóide tipo 1 (CB1) e receptor canabinóide tipo 2 (CB2), que são acoplados a proteína G inibitórias (G γ i). Uma vez ativadas essas proteínas bloqueiam a liberação de neurotransmissores pré-sinápticos por meio da inibição do adenilato ciclase (AC). Este mecanismo garante a ação neuromoduladora do ECS. O canabidiol atua no ECS como um agonista indireto do receptor CB1, mediante a inibição a enzima amida de ácido graxohidrolase (FAAH), que é responsável pela degradação da AEA, aumentando, portanto, a concentração da AEA e dessa forma a ativação do receptor CB1. A farmacocinética do canabidiol é bastante variável, depende muito da via de administração (oral, intravenosa, sublingual, tópica, inalação e transdérmica), além do tipo de produto administrado, ingestão de alimentos e interações medicamentosas. O metabolismo ocorre mediante reação de oxidação e hidroxilação. A excreção ocorre em maior parte através das fezes, com parte da droga sem alteração, enquanto cerca de 100 metabólitos do canabidiol são excretados via renal (PATRICIO F, et al, 2020).

Os estudos mostram evidências da participação das células da glia no processo neurodegenerativo. Foi verificado a presença de três fenótipos, M0, M1 e M2. No cérebro normal e saudável mantém a homeostase com morfologia do tipo M0. Quando há uma lesão ou estímulo relacionado, as células da micróglia são induzidas a secretar citocinas pró-inflamatória, induzindo a neuroinflamação, com morfologia M1. Quando a neuroinflamação é cronicada, inicia-se a neurodegeneração. De maneira alternativa o fenótipo tipo M2 induz neuroproteção através da morfologia alternativa do tipo M2, secretando citocinas anti-inflamatórias. Dessa maneira presume-se que o agonismo endocanabinóide ou fitocanabinóide

possuem uma ação moduladora sobre o fenótipo da micróglia, induzindo a um estado equilibrado e entre M1 e M2 e regula também a expressão do estado morfológico M0 (Cooray R, et al, 2018). A microglia produz e aumenta os níveis de radicais livres em estado pró-inflamatório, gerando, dessa maneira citocinas inflamatórias, recrutando micróglia e potencializando a resposta inflamatória que promove destruição das células dopaminérgicas. Essa liberação de citocinas pró-inflamatórias ativa vias de sinalização para promover o recrutamento de micróglia e, assim, a morte das células dopaminérgicas (PATRICIO F, et al, 2020).

Os derivados da cannabis mostram-se efetivos no controle de sintomas de várias doenças. Estudos apontam que a cannabis é efetiva no controle da dor, espasticidade, apetite e sono em pacientes com Esclerose múltipla (EM). Há evidências que o uso da cannabis diminui os efeitos tóxicos beta-amilóide, revertendo ainda deficiências de aprendizado. Em pacientes com Esclerose lateral amiotrófica (ELA) reduz sintomas ansiosos, melhorando assim a qualidade de vida. (artigo 5). Estudos apresentaram resultados animadores com uma redução média de 55% nas convulsões após administração de CBD em pacientes com síndrome epiléptica consideradas refratárias, síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut (LGS) em altas doses. Resultados subsequentes potencializaram a utilidade clínica do CBD 20 mg/kg/d na síndrome Dravet (SURYADEVARA U, et al, 2017)

Estudos indicam que o CBD pode apresentar propriedades ansiolíticas. Pessoas com ansiedade social experimentaram redução dos níveis de ansiedade quando tratadas com 400 mg de CBD quando comparadas ao placebo. A atividade ansiolítica foi atribuída a sua ação em regiões límbica e paralímbica evidenciadas na ressonância magnética funcional (LAFAYE G, et al, 2017).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

O objetivo desta pesquisa é analisar os benefícios do uso da cannabis como ferramenta terapêutica na Doença de Parkinson, fazendo uma análise dos possíveis benefícios nos sintomas da doença.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar um apanhado na literatura da efetividade da cannabis na redução dos sintomas motores e não motores na DP, bem como seu possível efeito anti-inflamatório e neuroprotetor, explanando as bases moleculares da sua ação no sistema nervoso.

3 METODOLOGIA

Para realização desse estudo utilizou-se uma revisão de literatura bibliográfica na base de dados pubmed e Scielo, Foram elegíveis os artigos no intervalo cronológico de 2012 – 2022, considerando os registros nos idiomas inglês, português e espanhol, totalizando 13 artigos. Para refinar ainda mais conceitos sobre doença de Parkinson utilizamos o livro, Princípios de neurociência 5ª edição e o Tratado de neurologia Merritt 13 edição.

Para aprimorar a busca, foram utilizados os seguintes descritores na base de dados: Cannabis e Parkinson, cannabidiol, uso da cannabis em doenças neurodegenerativas, Sistema endocanabinóide e neuroproteção.

Os critérios de inclusão foram: artigos de pesquisa publicados e revisões sistemáticas que abordassem o uso da cannabis e seu derivados na doença de Parkinson, importância do sistema endocanabinóide na neuroinflamação da DP.

4 RESULTADO E DISCUSSÃO

Em um estudo o parkinsonismo foi induzido em roedores através da injeção de 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA). Essa substância gera lesão na via nigroestriatal, acumulando-se no citoplasma dos neurônios e formando peróxido de hidrogênio e outras espécies reativas de oxigênio segundo (Ferreira-Junior NC, et al 2020). Os animais parkinsonizados apresentavam um uso predominante da pata ipsilateral ao local da lesão. Esses mesmos animais foram tratados com CBD, verificando-se uma redução na degeneração estriatal em comparação com o grupo controle, exibindo ainda melhora do déficit motor, evidenciada pela redução significativa da preferência do membro ipsilateral, quando comparado aos ratos controle (GIULIANO C, et al, 2021)

Foi observada uma recuperação das atividades motoras para um nível próximo pré-doença, em modelos de DP de macacos saguins tratados com THC. Essa recuperação foi hipoteticamente atribuída a expressão elevada de receptor endocanabinóide tipo 1 (CB1R). Outro estudo realizado com linhagens celulares PC12 com MPP+ induzidas para DP, mostrou diminuição da atividade da caspase 3, diminuindo assim a lesão celular induzida pela MPP+ quando tratadas com CBD. No entanto, a resposta não foi a mesma quando o experimento foi repetido com linhagens celulares de SH-SY5Y (COORAY R, et al, 2020)

O momento em que a cannabis é utilizada como ferramenta terapêutica na DP parece influenciar na efetividade. Isso foi demonstrado em um estudo com ratos que iniciaram o tratamento com cannabis contiguamente após a lesão que induzia o parkinsonismo, mostrando efeito neuroprotetor que não foi reproduzido quando o tratamento foi iniciado uma semana após

a lesão. Esse estudo ressalta à possibilidade de uma ação mais proeminente em estágios iniciais da doença (THANABALASINGAM SJ, et al, 2021).

O uso oral do extrato da cannabis em pacientes portadores da doença de Parkinson não constou melhoras dos sintomas motores. Já administração de cannabis mostrou ação antiparkinsoniana, principalmente sobre o tremor e rigidez, e uma efeito mais discreto no controle da bradicinesia e melhora da postura. Ressalta-se ainda que a cannabis tem efeito positivo nos sintomas não motores da DP como no sono e na dor, esse efeito foi atribuído as ações sedativas e ansiolíticas. Esse achado é reforçado por outros estudos que evidenciaram um efeito mais notório da cannabis sobre os sintomas não motores da doença renal (PATRICIO F, et al, 2020)

Um estudo foi realizado com 21 pacientes com DP sem comorbidade psiquiátrica, sendo separado três grupos de sete pacientes, tratados com placebo, 75mg/dia de CBD e 300mg/dia. Os integrantes foram avaliados considerando os sintomas motores e sintomas gerais da doença por meio de escalas específicas (UPDRS), qualidade de vida e bem-estar (PDQ-39), e efeitos neuroprotetores (níveis de BDNF e H1-MRS). Os participantes do grupo tratado com CBD 300 mg/dia apresentaram redução nas pontuações no PDQ-39. Esses achados foram atribuídos a capacidade que o CBD possui de melhorar sintomas motores nos pacientes sem doenças psiquiátricas (CRIPPA JA, et al, 2018).

O CBD mostrou-se efetivo no controle dos sintomas psicóticos com pacientes em uso de agentes antiparkinsonianos tradicionais. As doses variaram entre 150-400 mg/dia, com um bom perfil de tolerabilidade, porém sem impactar nos sintomas motores e cognitivos. O CBD mostrou-se eficaz na redução da frequência de episódios de distúrbio comportamental do sono REM. Em estudos subsequentes o CBD mostrou benefício em sintomas subjetivos como bem estar emocional, comunicação, desconforto corporal, comunicação e cognição. Esses efeitos foram associados as suas propriedades ansiolíticas, antidepressivas e antipsicóticas (FERREIRA-JUNIOR NC, et al, 2020).

Um grupo de 21 pacientes receberam CBD na dose de 75 ou 300 mg/dia ou placebo. Após 6 semanas foi verificado que não houve melhora significativa entre os grupos na UPDRS, contudo foi relatada um progresso para o PDQ-39, especificamente em atividades diárias. (LIM K, et al, 2017)

Em um estudo o CBD foi usado durante 4 semanas na dose de 150 mg/dia em 6 pacientes com DP, apresentando benefícios como redução de sintomas psicóticos e uma diminuição expressiva na pontuação total da escala usada para acompanhar os pacientes com DP (VERMA R, et al, 2021).

De acordo com Suryadevara U, *et al*, (2017), há evidências que sinalizam que o sistema endocanabinóide (SEC) está desajustado em pessoas com DP, todavia não se chegou à conclusão de que essa desregulação coopera para o surgimento da doença ou se o Parkinson gera alterações nos SEC. A cannabis fumada demonstrou reduzir tremor, bradicinesia, rigidez e postura em um estudo com 22 pacientes. Melhorando ainda sintomas não motores como dor, qualidade do sono e redução dos episódios do distúrbio comportamental do sono REM.

Segundo Brucki, *et al*, (2021), pacientes com DP apresentaram melhora nos sintomas não motores, psicoses, sono e uma possível melhora no distúrbio comportamental do sono REM após a utilização do CBD puro.

Em uma pesquisa realizada através Fundação Michael J. Fox com 454 pacientes com DP, dois terços revelaram que em algum momento experimentaram a cannabis, todavia cerca de 1/3 revelaram uso continuado, com melhora da pontuação nas escalas de autorrelato, afirmando melhoras na fadiga, humor e memória. Um outro estudo realizado na República Theca com 339 pacientes com DP, 25% destes usaram cannabis, e cerca da metade referiu melhora dos sintomas clássicos da doença e da discinesia (DEUEL; SEEBERGER, 2020).

5 CONCLUSÃO

Diante disso, é possível inferir que a demência de Parkinson além de ser uma doença que evolui para a incapacitação física e conseqüentemente levar a perda da autonomia funcional, gera também, transtornos psíquicos para o paciente acometido, tanto pelo efeito direto da doença como também pela consciência do paciente de ser portador de uma condição permanente e com um curso desanimador, já que, não existe até o presente momento terapias de fato efetivas que afetem diretamente a evolução do processo neurodegenerativo.

Diante do exposto é possível chegar à conclusão de que os resultados dos estudos são animadores do ponto de vista molecular, uma vez que há fortes evidências de que o cannabidiol possui ação neuromoduladora, antioxidante e anti-inflamatória, e portanto neuroprotetora, por atuar diretamente no processo neuroinflamatório presente na DP. Sendo essa ação exercida através de vias de sinalização celular envolvendo o sistema endocanabinóide, mediante dos receptores CB1 e CB2 em regiões do sistema nervoso relacionada ao controle dos movimentos como núcleos da base, hipocampo, cerebelo e córtex pré-frontal. Todavia, ainda é necessário estudos mais aprofundados sobre para elucidar seus mecanismos de ação.

Os benefícios dos sintomas não motores como distúrbios do sono, foram bem mais evidenciados quando comparado aos sintomas motores. A melhora dos sintomas típicos na DP, não foram bem conclusivos. Em modelos animais, alguns estudos sugerem melhora dos

sintomas motores, porém em pessoas portadoras da DP os resultados são conflitantes. Mostra-se necessário, portanto, estudos mais conclusivos sobre dosagens, proporção dos endocannabinoides, quando estes são combinados e elucidar as vias de administração mais eficiente. Sendo imperativo esclarecer ainda, se a melhora dos sintomas deve ser atribuído aos efeitos diretos do cannabidiol ou por uma ação indireta devido aos seus efeitos sedativos e ansiolíticos.

REFERÊNCIAS

- Giuliano C, Francavilla M, Ongari G, Petese A, Ghezzi C, Rossini N, Blandini F, Cerri S. Neuroprotective and Symptomatic Effects of Cannabidiol in an Animal Model of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 18;22(16):8920. doi: 10.3390/ijms22168920. PMID: 34445626; PMCID: PMC8396349.
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., & Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 20(5), 385–397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2)
- Suryadevara, U., Bruijnzeel, D. M., Nuthi, M., Jagnarine, D. A., Tandon, R., & Bruijnzeel, A. W. (2017). Pros and Cons of Medical Cannabis use by People with Chronic Brain Disorders. *Current neuropharmacology*, 15(6), 800–814. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161101095325>
- Deuel LM, Seeberger LC. Complementary Therapies in Parkinson Disease: a Review of Acupuncture, Tai Chi, Qi Gong, Yoga, and Cannabis. *Neurotherapeutics.* 2020 Oct;17(4):1434-1455. doi: 10.1007/s13311-020-00900-y. PMID: 32785848; PMCID: PMC7851283.
- Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017 Sep;19(3):309-316. doi:10.31887/DCNS.2017.19.3/glafaye. PMID: 29302228; PMCID: PMC5741114.
- Ferreira-Junior NC, Campos AC, Guimarães FS, Del-Bel E, Zimmermann PMDR, Brum Junior L, Hallak JE, Crippa JA, Zuardi AW. Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. *Braz J Psychiatry.* 2020 Apr;42(2):218-224. doi: 10.1590/1516-4446-2019-0460. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31314869; PMCID: PMC7115443.
- Cooray, R., Gupta, V. & Suphioglu, C. Aspectos atuais do sistema endocanabinóide e fitocanabinóides direcionados ao THC e CBD como potenciais terapêuticos para as doenças de Parkinson e Alzheimer: uma revisão. *Mol Neurobiol* 57 , 4878-4890 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02054-6>
- Thanabalasingam SJ, Ranjith B, Jackson R, Wijeratne DT. Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021 May 25;14:17562864211018561. doi: 10.1177/17562864211018561. PMID: 34104218; PMCID: PMC8161868.
- Patricio F, Morales-Andrade AA, Patricio-Martínez A, Limón ID. Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson's Disease. *Front Pharmacol.* 2020 Dec 15;11:595635. doi: 10.3389/fphar.2020.595635. PMID: 33384602; PMCID: PMC7770114.
- Verma R, Hoda F, Arshad M, Iqbal A, Siddiqui AN, Khan MA, Haque SE, Akhtar M, Najmi AK. Cannabis, a Miracle Drug with Polyvalent Therapeutic Utility: Preclinical and Clinical-Based Evidence. *Med Cannabis Cannabinoids.* 2021 May 21;4(1):43-60. doi: 10.1159/000515042. PMID: 34676349; PMCID: PMC8525216.
- GROF, Christopher P. L.. Cannabis, from plant to pill. *British Journal Of Clinical Pharmacology*, [S.L.], v. 84, n. 11, p. 2463-2467, 24 maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13618>.

Brucki SM, Frota NA, Schestatsky P, Souza AH, Carvalho VN, Manreza ML, Mendes MF, Comini-Frota E, Vasconcelos C, Tumas V, Ferraz HB, Barbosa E, Jurno ME. Canabinoides e seu uso em neurologia--Academia Brasileira de Neurologia [Cannabinoids in neurology--Brazilian Academy of Neurology]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015 Apr;73(4):371-4. Portuguese. doi: 10.1590/0004-282X20150041. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25992535.

Santos RG dos, Hallak JEC, Crippa JA de S. O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades [Internet]. *Revista de Medicina*. 2019 ; 98(1): 46-52.[citado 2022 out. 13] Available from: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v98i1p46-52>

LOUIS, Elan D. MAYER, Sthepam A. ROWLAND, Lewis P. Merritt *Tratado de Neurologia*. 13. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda. 2018

KANDEL, Eric R. et al. *Princípios de Neurociências*. 5. Ed. Porto Alegre: AMGH. 2014