

CONTRIBUIÇÕES TERAPÊUTICAS E FARMACOLÓGICAS DO CANABIDIOL PARA TRATAMENTO NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Bruna Daniela De Deus Matias Da Silva ¹

Deivison De Jesus Santos ²

Thassila Nogueira Pitanga ³

RESUMO

Introdução. O tratamento da doença de Parkinson (DP), uma doença neurodegenerativa progressiva, é genérico e tenta minimizar os sintomas da doença; todavia, não altera o agravo neurodegenerativo. Isso demonstra a necessidade de um tratamento que melhore a qualidade de vida dos pacientes aliado a efeitos colaterais menos agressivos; no entanto, este método ainda não está disponível. **Objetivo.** A presente revisão integrativa tem por objetivo promover uma análise acerca da eficácia do uso dos Canabinóides (CDB) como terapia complementar dos sintomas psíquicos, em pacientes portadores da DP, confrontando com o uso de ansiolíticos, antidepressivos e antipsicóticos. **Metodologia.** Para isso, foram avaliados estudos de ensaios clínicos randomizados e/ou pré-clínicos, aplicando o método PRISMA, utilizando os descritores: *Parkinson's Disease, Cannabidiol, Parkinson Treatment, Potential of Cannabidiol, Neurodegenerative Diseases, Neuroprotective effects* e seus arranjos nas bases de dados PubMed, Scielo, Lilacs, sendo então selecionados um total de quatro artigos, publicados entre 2014 e 2021. **Considerações finais:** O CBD, não gera efeitos psicomiméticos, o que tem despertado o interesse sobre os seus potenciais efeitos terapêuticos, mesmo que seus mecanismos não sejam totalmente comprovados pela complexidade que suas propriedades farmacológicas manifestaram. Por possuir ações analgésicas, anti-inflamatórias e antioxidantes, ele merece atenção, uma vez que os mecanismos oxidativos e inflamatórios participam na patogênese das desordens manifestadas pela DP, trazendo consigo uma variedade de potencial terapêutico acerca dos sintomas multifatoriais que se diferem entre pacientes.

Palavras-chave: Canabidiol. Terapia. Parkinson. Fitoterápicos. Neurodegeneração.

1 Bacharelado em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador, UCSAL
brunadd.silva@ucsal.edu.br

2 Bacharelado em Biomedicina, UCSAL, deivison.santos@ucsal.edu.

3 Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) e PhD em Patologia Humana, thassila.pitanga@pro.ucsal.br

* Correspondência para: Thassila Nogueira Pitanga, Av. Prof. Pinto de Aguiar, 2589 – Pituaçu, Salvador – Ba, 41740-090, tel. 71-3206-7875.

A doença de Parkinson (DP) é caracterizada como uma patologia neurodegenerativa crônica e progressiva associada a idade, sendo causada por deficiência de dopamina nos gânglios da base. Essa doença cursa com um clássico distúrbio dos movimentos que consiste em sintomas motores típicos (FERREIRA-JÚNIOR *et al.*, 2019) como bradicinesia, tremor, rigidez e os distúrbios posturais, que têm maior prevalência, principalmente, sobre a população acima de 65 anos em todo o mundo (CRIPPA *et al.*, 2019). Além dos sintomas motores, pacientes com DP podem lidar ainda com constipação, incontinência urinária, disfunção sexual, hipotensão ortostática, distúrbios do sono, déficits cognitivos e distúrbios psiquiátricos como depressão, ansiedade e psicose. Este último distúrbio afeta pelo menos um terço dos pacientes em estágios mais avançados da DP (ZUARDI *et al.* 2008; CRIPPA *et al.*, 2019).

Alguns estudiosos defendem que a levodopa (L-DOPA) e outras drogas antiparkinsonianas auxiliam no desenvolvimento frequente de psicose, entretanto, esta fisiopatologia já foi reconhecida como inerente ao processo do desenvolvimento da DP, mesmo antes da introdução terapêutica de drogas antiparkinsonianas, como a Levodopa (ZUARDI *et al.*, 2008). Apesar de outros efeitos colaterais como a hipotensão postural, náuseas e vômitos, ainda assim, a L-DOPA é considerada uma droga antiparkinsoniana segura e eficaz no tratamento dos sintomas motores da DP, isso, antes do desenvolvimento de complicações motoras incapacitantes como discinesia induzida e/ou infarto agudo do miocárdio (FERREIRA-JÚNIOR *et al.*, 2019).

O tratamento da DP é sintomático, visto que ainda não há uma cura efetiva para a doença, são utilizadas com fins terapêuticos drogas que favorecem o aumento das concentrações de dopamina no cérebro ou estimulam diretamente os receptores de dopamina (FERREIRA-JÚNIOR *et al.*, 2019). Apesar disso, independente do tratamento feito à base de dopamina, aparentemente, as alucinações também estão associadas à diminuição cognitiva severa (ZUARDI *et al.*, 2008). Vale ressaltar que a DP é uma doença neurodegenerativa lenta, multifatorial e progressiva, onde os fatores genéticos, ambientais e comportamentais, bem como, a exposição à herbicidas, o tabagismo e a obesidade aumentam as chances de desenvolver a DP. Em contrapartida, segundo FERREIRA-JÚNIOR *et al.* 2019, o consumo de cafeína tende a diminuir essa probabilidade.

Os medicamentos antiparkinsonianos parecem influenciar na ocorrência de sintomas psíquicos na DP, quer seja no aparecimento ou agravamento dos sintomas, sendo então recomendado nesses casos a redução da dosagem ou mesmo a

eliminação destes, contudo, em casos de impossibilidade de suspensão ou redução, há a necessidade de farmacoterapia complementar com ansiolíticos, antidepressivos e antipsicóticos, que acarretam geral, uma piora do estado motor (ZUARDI *et al.*, 2008). Já os Canabinóides (CDB) relatados na literatura, têm demonstrado efeitos antidepressivos, ansiolíticos e neuroprotetores / pró-cognitivos, além de efeitos positivos na psicose e em distúrbios do sono, representando uma melhoria na qualidade de vida e bem-estar do portador da DP. Sendo, portanto, o CBD uma droga potencial para tratamento multisintomático não motor da DP (PERES *et al.*, 2018).

Dito isso, de forma preocupante, atualmente não há tratamentos que retardam ou previnem a progressão de qualquer uma das doenças neurodegenerativas relacionadas à idade, com isso, os acometidos da doença, perdem qualidade de vida, ao se tornarem dependentes para realização de atividades cotidianas e econômicas, além de sobrecarregar o sistema de saúde, a rede de acolhimento familiar e trazerem custo para os governos. Portanto, com esse trabalho se espera contribuir com o entendimento de uma nova terapêutica válida, colaborando com a comunidade científica para viabilizar uma melhor qualidade de vida desses indivíduos. Além disso, essa revisão integrativa poderá contribuir para precaver a sociedade civil quanto a sobrecarga dos sistemas de saúde, entendendo que as doenças neurodegenerativas relacionadas à idade são problemas biomédicos e sociais de grande relevância.

2. DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

2.1 CANABIDIOL (CBD)

Isolado pela primeira vez no ano de 1940, o Canabidiol (CBD) é um dos fitocanabinóides com maior quantidade já encontrados na Cannabis Sativa, constituindo cerca 40% do extrato da planta, ficando atrás somente do Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC). Ao longo do tempo, vários estudos foram necessários para que de fato sua estrutura fosse decifrada e mais de uma década para que se comprovasse que seria o oposto do Δ^9 - tetrahydrocannabinol (THC), quanto a relação na inferência dos efeitos psíquicos. Em primeira instância, foi declarado como uma substância inativa, mais tarde, foram levantados estudos comprovando que o CBD conseguia realizar um processo modulatório do THC, de modo que, apresentava uma gama de ações no sistema nervoso central (SNC), em ressalva aos efeitos antiepilépticos, ansiolíticos e antipsicóticos. (PERES et al., 2018)

Segundo PERES et al., 2018, as alterações e modificações decorrentes da doença de Parkinson seguem de forma bem considerável com a ausência significativa de neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo, na região onde se encontra a substância negra pars compacta (SNpc) o que por consequência ocasiona uma diminuição dos níveis de dopamina do corpo estriado.

O canabidiol (CBD) tem sido investigado cada vez mais por estudos clínicos e pré-clínicos com o objetivo de elucidar os benefícios do seu mecanismo de ação. Um dos primeiros estudos com o fitocanabinóide evidenciou seus efeitos na distonia e com essa relação, outros estudos têm mantido seu foco em algumas doenças que apresentam esse caráter neurológico, como a Doença de Parkinson (DP) e de Huntington (HD), mesmo que os mecanismos do CBD não tenham sido totalmente comprovados pela complexidade que suas propriedades farmacológicas tendem a manifestar, como ações analgésicas, anti inflamatórias e antioxidantes, ressaltando aqui que tanto processos oxidativos quanto inflamatórios estão ligados diretamente com a patogênese de várias desordens manifestadas pela Doença de Parkinson (DP), Huntington (HD) e a discinesia tardia (PERES et al., 2018).

2.2 INTERAÇÕES BIOQUÍMICAS DO CBD

A partir do isolamento da Cannabis sativa, duas moléculas apresentaram destaque: o Canabidiol (CBD) e o Tetrahydrocannabinol (THC), onde os pesquisadores conseguiram compreender a efetividade dessas moléculas no

processo fisiológico do corpo, descobrindo assim neurotransmissores chamados de anandamida (AEA) e 2- araquidonilglicerol (2AG), que são capazes de controlar e manter a homeostase do corpo, em processos fisiológicos, imunológicos e cognitivos, por receptores endocanabinóides do tipo CB1 e CB2 e nestes processos estão envolvidos seus ligantes, enzimas e também os antagonistas canabinóides (GALZERANO GUILDA, JÚLIA et al., 2019).

O Canabidiol possui diversos alvos moleculares, capazes de exercer antagonismo aos efeitos dos agonistas endógenos - RCB1 e RCB2, sendo, portanto, proposto que este também possa agir como um agonista contrário a esses receptores (PERES et al., 2018). Além de promover o aumento endógeno da anandamida (AEA), ao impedir que ocorra a ação da enzima amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) ligada ao seu processo degradativo, o CBD não promove nenhum efeito de caráter metabólico sobre o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e por conta disso, não é observado nenhuma ação do 2 AG sobre os RCB1 e RCB2. Em contrapartida, o CBD diminui sua estabilidade e força em detrimento a isto, acaba por atuar modulando de forma alostérica negativa em RCB1 (FERREIRA-JÚNIOR et al, 2019).

PERES et al., 2018 relata também associação do CBD agindo como agonista inverso em receptores órfãos metabotrópicos (GPR3, GPR6 e GPR12). Ainda em estudos pré-clínicos utilizando modelos animais, observou-se a escassez de receptores GRP6 após lesão com 6-OHDA (6-hydroxydopamine), associando-o ao decréscimo discinético e ainda a aumentos de sensibilidades ligados ao MPTP (1-metil-4 fenil-1,2,3,6-tetrahydropyridine), precursor neurotoxina MPP+ (1-methyl-4-phenylpyridinium). Com a elucidação dessas informações, notoriamente os receptores metabotrópicos citados acima foram observados e demonstraram também envolvimento no processo adaptativo celular e de expansão das neurites (PERES et al., 2018).

Atuando na reversão de mecanismos epigenéticos associados ao acúmulo de ferro no organismo de um modelo experimental de roedor, o CBD apresenta atividade agonista parcial que ele exerce nos receptores CB1 e CB2, onde acoplado à proteína G GPR55, promove sua reversão, estimulada pelo ferro presente no DNA mitocondrial e pela diminuição da atividade da succinato desidrogenase, reduzindo por sua vez os níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , TNF- α , IFN- β , IFN- γ , IL-17 e IL-6, o que minimiza os mediadores pró-inflamatórios e conseqüentemente eleva os anti-inflamatórios,, desencadeando

efeitos neuroprotetores, ansiolíticos e antipsicóticos (SALEEM, S., ANWAR, A., 2019). O que poderia estar implicando nas desordens neurodegenerativas, salientando que a deficiência de atividades mitocondriais está ligada ao processo fisiológico da DP (PERES et al., 2018).

O tratamento crônico com CBD promove um crescimento de atividade do complexo mitocondrial em diversas partes do cérebro e com maior durabilidade deste a permanecer do que o tratamento agudo, no entanto, isso depende de algumas vertentes como a interação do CBD ao complexo que está sendo avaliado, segundo o autor VALVASSORI, SAMIRA S. et al., 2013. Onde o complexo I é o primeiro estágio da cadeia mitocondrial respiratória e o local que possui mais irregularidades mitocondriais e sua ausência comumente tende a cursar com doenças neurodegenerativas de caráter progressivo. Já os componentes da cadeia respiratória estão localizados na parte interna da membrana mitocondrial, formando quatro complexos lipídico-proteicos que tendem a agir de modo distinto a determinadas substâncias e lesões.

Apresentando ainda que doses elevadas de CBD tiveram resultados positivos nos complexos II, II- III e I V quando na forma aguda e sua administração crônica aumentada no complexo I e II, efetuadas no hipocampo. O RCB1 se manifesta principalmente no sistema nervoso central (SNC), em elevados níveis no córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior e hipocampo. O CBD exerce propriedades antagônicas razoáveis ao RCB1, dispondo-se a inibir a reabsorção e hidrólise da anandamida (AEA), além de expressar efeitos neuroprotetores (VALVASSORI, SAMIRA S. et al., 2013)

2.3 METODOLOGIA

O presente estudo tem como objetivo analisar a eficácia do uso dos Canabinóides (CDB) como terapia complementar dos sintomas psíquicos, em pacientes portadores da DP, confrontando com o uso de ansiolíticos, antidepressivos e antipsicóticos no tratamento de tais sintomas. Sendo então desenvolvido conforme as diretrizes de realização de revisões sistemáticas e integrativas do método Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and MetaAnalyses - PRISMA (BMJ, 2021), orientados pela pergunta de investigação: Qual a contribuição farmacológica e terapêutica do CBD frente a doença de Parkinson?

A pesquisa bibliográfica ocorreu através de buscas nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine/PubMed), Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando os seguintes descritores do Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Parkinson's Disease, Cannabidiol, Parkinson Treatment, Potential of Cannabidiol, Neurodegenerative Diseases, neuroprotective effects*. sendo então combinados entre si com o operador booleano AND, nos seguintes arranjos: *Cannabidiol, AND Parkinson's Treatment, Potential of Cannabidiol AND Neurodegenerative Diseases; Cannabidiol, AND Parkinson's Disease; Cannabidiol AND neuroprotective effects*.

Foram considerados como critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados e/ou pré clínicos, dos últimos sete anos, sem restrição de idioma, que atendam a estratégia PICO (P- Pessoas com doenças de Parkinson; I- CBD; C - Ansiolíticos, Antidepressivos e Antipsicóticos O- Efetividade na terapia complementar multifatorial da DP, com destaque na melhoria da resposta cognitiva e de neurogênese;) Foram considerados como critério de exclusão: estudos com ausência de texto completo, em duplicidade, com resultados redundantes ou repetidos. Os títulos e resumos relevantes para essa revisão serão buscados de acordo com a estratégia mencionada anteriormente e os dados coletados dos artigos foram tabulados no programa Microsoft Excel® e as referências e citações listadas e organizadas utilizando o software Mendeley®

2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No processo de busca, foram pré-selecionados 20 artigos distribuídos entre os bancos de dados PubMed, Scielo, Lilacs e Science Direct, dos quais, apenas 12 obedeciam aos critérios inclusão, desses, 8 foram excluídos por enquadramento nos critérios de exclusão, sendo 3 pelo impedimento de arquivo completo acessível e 5 por apresentarem resultado redundantes e repetidos, restando 4 estudos que foram analisados e utilizados como base para essa revisão, levando em consideração o ano de sua publicação, o tema, os objetivos e o tipo de pesquisa, ensaios clínicos e/ou pré-clínicos.

Usando dois ensaios controlados como referência, o autor BEL et al., 2019 relata, em seu estudo, a provável ineficácia do extrato oral de Cannabis no tratamento

de pacientes com DP que apresentam LID (Lúpus induzido por drogas). Por outro lado, PERES, et al. 2018, demonstra que as cápsulas gelatinosas com doses puras de CBD, onde foram inseridas, juntamente ao óleo de milho, podem ter efeitos terapêuticos nos sintomas não motores da DP, enquanto outros tratamentos demonstram menor eficácia e aumento das reações adversas.

Já CRIPPA et al., 2019, destaca ser crucial que sejam analisadas amostras com a utilização do CBD puro e o seu uso concomitante a fármacos antiparkinsonianos, suas possíveis interações e efeitos à longo prazo, sendo fundamental que os estudos clínicos envolvendo a administração de CBD usem compostos puros e de qualidade farmacêutica. No ano anterior, foram demonstrados efeitos antidepressivos, ansiolíticos e neuroprotetores / pró-cognitivos, além de efeitos positivos na psicose e em distúrbios do sono, representando uma melhoria na qualidade de vida e bem-estar do portador da DP. Sendo, portanto, o CBD uma droga potencial para tratamento multi-sintomático não motor, da DP (PERES et al., 2018).

Poucos estudos abordaram as bases biológicas para os supostos efeitos do CBD na DP. Há um consenso entre autores da necessidade de pesquisas adicionais para elucidar a eficácia potencial do CBD no TP (Tratamento/Terapia para Parkinson) e os mecanismos subjacentes envolvidos (ZUARDI et al., 2019), principalmente uma vez que o CBD neste estudo demonstrou ser uma das drogas mais promissoras em testes pré-clínicos, seguindo como composto "multidirecional", gerando assim, uma ampla gama de efeitos biológicos em diferentes doenças neuropsiquiátricas (BEL et al., 2019).

Estudos pré-clínicos usando células *PC12* e *SH-SY5Y* tratadas com MPP + (1-methyl-4-phenylpyridinium), efeitos neuroprotetores promissores do CBD em modelos de DP, demonstrando aumento da viabilidade celular, a especialização e a expressão de proteínas axonais (GAP-43) e sinápticas (sinaptofisina e sinapsina I). O CBD protegeu células *SH-SY5Y* contra LPS- e b- amilóide induzida, diminuindo a viabilidade celular, aumentando a viabilidade de células *SH-SY5Y* incubadas com meio condicionado derivado de microglia previamente ativada com LPS (FERREIRA-JÚNIOR et al., 2019).

O TRPV-1 (Membro transitório 1 da subfamília V do canal de Cátions em Potencial do Receptor Transitório) exerce um importante papel modulatório neuronal, sendo altamente expresso nos gânglios da base e na parte estriada, podendo ser ativada por diversos mecanismos fisiológicos (pH e temperatura). Tanto a AEA (Anandamida) endocanabinóide quanto o CBD (fitocanabinóides) se ligam e ativam

esse receptor, comportando-se como um agonista parcial ou total, variando de acordo com a reserva do receptor tecidual e as circunstâncias associadas à progressão da doença. Isso sugere, que esses receptores possuem ligações funcionais próximas e sua regulação farmacológica do TRPV-1, pode afetar o comportamento motor e a atividade dopaminérgica na substância negra estriada, regulando os sintomas motores derivados da disfunção estriatal. Portanto, inibir o processo degradativo da AEA faz com que haja um aumento da ativação tônica dos canais do TRPV-1 no estriado, aumentando assim, o glutamato, mas não liberando o GABA, demonstrando que os receptores do TRPV-1 desempenham um papel importante tanto no processo regulatório, quanto na atividade glutamatérgica presente no estriado (FERREIRA-JÚNIOR et al., 2019).

De modo indireto, ao diminuir a atividade de FAAH (Amida Hidrolase de Ácido graxo), o CBD pode facilitar os efeitos mediados por AEA, e apesar dos canabinóides e receptores vanilóides empregarem ideias divergentes sobre a recepção de estímulos aversivos, por consequência de suas respostas fisiológicas e farmacodinâmicas expressas, supõe-se que a AEA exógena poderia apresentar um resultado melhor na redução a percepção e transmissão de estímulos que causam dor, por estimulação do TRPV-1, diminuindo a perda de células dopaminérgicas e a redução da ativação glial (FERREIRA-JÚNIOR et al., 2019).

Outro estudo mostra que o CBD, na microglia primária de rato, atenuou aumentos induzidos por ATP no cálcio intracelular e na produção de nitrito ocorrido por LPS nas células *N13* da microglia. A diminuição da ativação das células microgliais pelo CBD depende de receptores canabinóides e adenosina. Alguns estudos (in vitro), sintetizaram resultados divergentes. Onde o uso de CBD (5 mg / kg - 5 semanas) não diminuiu déficits motores, ou perda neuronal dopaminérgica na via nigroestriatal em modelo neurotóxico de DP usando *MPTP* (1-metil-4 fenil-1,2,3,6-tetrahydropyridine). Entretanto, ratos que receberam 6-OHDA e fizeram uso diário de CBD (3 mg / kg - 2 semanas), tiveram redução na depleção de dopamina e expressão de tirosina hidroxilase no corpo estriado. Os efeitos neuroprotetores foram vinculados a um equilíbrio dos níveis de mRNA de Cu²⁺ / Zn superóxido dismutase. Um estudo sugeriu que camundongos hemiparkinsonianos tratados a longo prazo com L-DOPA apresentam suposto efeito antidiscinético do CBD (FERREIRA-JÚNIOR et al., 2019).

No mesmo estudo foi demonstrado que o CBD combinado ao antagonista do receptor TRPV1 capsazepina, associado a determinados antiparkinsonianos, reduziu sintomas motores e inibiu comportamento cataléptico induzido pelo uso reiterado de

reserpina ou haloperidol. O CBD, neste derradeiro, diminui a expressão da proteína *c-Fos* no estriado dorsal a partir do estímulo dos receptores de serotonina *5-HT1A* (FERREIRA-JÚNIOR et al., 2019).

Um estudo piloto aberto (pacientes com DP) demonstrou que uso oral de CBD (150-400 mg/ dia) aliado a agentes antiparkinsonianos clássicos diminuíram sintomas psicóticos (Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve [BPRS] e Parkinson Questionário de psicose [PPQ]) sem efeitos colaterais graves ou interferência em sintomas cognitivos e motores. Variados casos com quatro pacientes mostraram melhoria do distúrbio de comportamento do sono (REM) do CBD. Já outro ensaio relata que CBD (300 mg / dia), quando comparado ao placebo, apresentou melhoria da motricidade, cognição, comunicação, bem-estar emocional e desconforto corporal. Associando as propriedades ansiolíticas, antidepressivas e antipsicóticas, a esse quadro (FERREIRA-JÚNIOR et al., 2019).

Referente à Doença de Parkinson (DP), com o pouco que se obteve ao longo dos anos sobre estudos pré-clínicos e clínicos proveitosos, ainda não foi possível identificar e garantir efeitos significativos nos sintomas motores, considerando que os pacientes analisados nos estudos apresentam peculiaridades quanto às diferenças nas dosagens, durações de tratamento e estágios da doença (já que pacientes com DP são tratados no estágio tardio da doença), o que pode explicar as divergências ocorridas entre alguns artigos em relação a terapêutica do CBD. Quando relacionados os estudos (clínicos ou pré-clínicos) podemos observar uma certa discrepância na DP. Isso porque nos animais a utilização do CBD apontou resultados favoráveis logo quando administrados antes ou anteriormente à presença dos sintomas similares aos da doença. Vale ressaltar ainda que o CBD não trouxe efeitos protetores quando iniciados após um período da lesão já instalada, o que sugere uma interpretação um pouco diferente, onde em vez de um possível tratamento, poderia estar aberto a um processo terapêutico (PERES et al., 2018).

Os mecanismos do canabidiol frente à DP envolvem múltiplos processos endógenos que estariam interligados com os processos discinéticos, relacionado a estresses oxidativos e inflamatórios característicos da doença. Mas ainda assim, há pouquíssimos estudos que evidenciam a inibição de distúrbios motores sobre a atuação do CBD, considerando o desfecho de um diagnóstico conclusivo de DP, já que nesses casos houve perda de 60% ou mais, de células dopaminérgicas na substância negra (PERES et al., 2018).

Contudo, há a possibilidade de que o CBD venha a ser um fármaco importante no tratamento da DP, graças a sua tolerância positiva em humanos. Mas há ainda a necessidade de mais estudos duplo-cegos, randomizados com uma amostragem de pacientes com DP significativa e com placebo, que demonstre a capacidade terapêutica do CBD na discinesia, bem como no retardo da progressão da DP e a suposta prevenção de efeitos colaterais provocados por L-DOPA. Ao que tudo indica, o foco dos pesquisadores tem se mantido sob os efeitos do canabidiol (CBD) frente aos sintomas motores, apesar de L-DOPA ter seu papel fundamental nesta questão, ela decorre de variados efeitos colaterais ao longo do tempo, o que implica em sua janela terapêutica, tal qual outros medicamentos antiparkinsonianos. Ressalta-se também que existe uma escassez de estudos relacionados aos mecanismos não dopaminérgicos que estão ligados às deficiências motoras e que não correspondem a essa área (dopaminérgica), bem como processos neurocognitivos ligados desde o estado de demência à psicose (FERREIRA-JÚNIOR et al., 2019).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Canabidiol é um fármaco que tem demonstrado efeitos relevantes junto a sintomas psíquicos, apresentando uma possibilidade terapêutica a ser considerada no tratamento da DP e de outras doenças neurodegenerativas como Huntington (HD) e a discinesia tardia, muito embora, os efeitos não estejam elucidados de forma conclusiva, graças a carência de estudos que demonstrem valorosamente sua capacidade enquanto

fármaco no tratamento da DP. É possível perceber que é de suma importância ainda a utilização de um composto puro e farmacológico, tendo em vista os possíveis perigos da administração de produtos não regulamentados e que são rotulados como CBD. É importante resguardar, que tais medicamentos podem causar alteração do estado mental, náuseas, vômitos, convulsões e tremores, como relatados em alguns artigos.

O presente artigo em consonância aos demais aqui abordados, denota a real necessidade de estudos randomizados à longo prazo que utilizem grupos maiores, mediante grupo controle, uma vez que vem sendo demonstrado na literatura que o tratamento crônico com CBD promove um crescimento de atividade do complexo mitocondrial em diversas partes do cérebro e com maior durabilidade do que o tratamento agudo.

Logo, verifica-se a necessidade de estudos clínicos onde sejam administradas doses de CBD puro, concomitante ao placebo e preferencialmente em pacientes que ainda não apresentam os distúrbios motores, a fim de contrastar uma possível neuroproteção no que diz respeito ao aparecimento de tais sintomas, posto, que o CBD se mostrou potencialmente neuroprotetor / pró-cognitivo. Como foi relatado por vezes na literatura - o CBD apontou resultados favoráveis em modelos animais que receberam as doses antes de apresentarem sintomas similares aos da DP, deixando assim, a possibilidade de ser usado não somente como tratamento de sintomas psíquicos, por seus efeitos antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e sedativos, visto a efetividade positiva em distúrbios do sono, mas ainda como um fármaco terapêutico, caracterizando não apenas melhoria mas uma manutenção importante na qualidade de vida e bem estar das pessoas acometidas pela DP. Mediante ao apresentado, o CBD se mostra uma droga promissora para tratamento multisintomático não motor e possível terapia preventiva da DP.

AGRADECIMENTOS

Neste momento intenso e delicado que estamos vivendo de pandemia, agradeço a Deus por toda força concedida, pela sabedoria e resiliência adquirida. Ao meu filho Levi, pois em meio a todo o cansaço e estresse sempre me dizia palavras de amor e carinho, aos meus pais por estarem sempre ao meu lado acreditando em mim, a minha orientadora Dra. Thassila Nogueira Pitanga pela empatia e solidariedade estendida, e

em especial, a minha irmã Gabriella de Deus que esteve comigo em todas as etapas deste projeto orientando diante de suas possibilidades, mas que em nenhum momento retrocedeu.

REFERÊNCIAS

BRUCKI, Sonia M. D. *et al.* Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo , v. 73, n. 4, p. 371-374, Apr. 2015 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php>, acesso em: 11 Dec. 2020.

CRIPPA, José Alexandre S *et al.* “Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms?.” **European archives of psychiatry and clinical neuroscience** vol. 269,1 (2019): 121-133.

FERREIRA-JUNIOR, Nilson C *et al.* “Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease.” **Revista brasileira de psiquiatria** (Sao Paulo, Brazil : 1999) vol. 42,2 (2020): 218-224.

GALZERANO GUIDA, Julia *et al.* Cannabis medicinal como recurso terapêutico: estudo preliminar. **Rev. Méd. Urug.**, Montevideo , v. 35, n. 4, p. 113-137, dic. 2019 . Disponível em: <http://www.scielo.edu.uy/scielo.php> acesso em: 11 DIC 2020. Epub 01-Dic 2019.

JUNIOR, Nilson Carlos Ferreira *et al.* "Cannabidiol and Cannabinoid Compounds as Potential Strategies for Treating Parkinson's Disease and L-DOPA-Induced Dyskinesia." **Neurotoxicity research** vol. 37,1 (2020): 12-29.

LAUN, Alyssa S *et al.* "GPR3, GPR6, and GPR12 as novel molecular targets: their biological functions and interaction with cannabidiol." **Acta pharmacologica Sinica** vol. 40,3 (2019): 300-308.

PERES, Fernanda F *et al.* "Cannabidiol as a Promising Strategy to Treat and Prevent Movement Disorders?." **Frontiers in pharmacology** vol. 9 482. 11 May. 2018.

SALEEM, S., Anwar, A. Cannabidiol: uma esperança para tratar sintomas não motores de pacientes com doença de Parkinson. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci** 270, 135 (2020).

Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA, o Grupo PRISMA-P. Itens de relatório preferidos para **revisão sistemática e protocolos de meta-análise (PRISMA-P)** 2015: elaboração e explicação. *BMJ* 2015.349: g7647.

VALVASSORI, Samira S. *et al.* Acute and chronic administration of cannabidiol increases mitochondrial complex and creatine kinase activity in the rat brain. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo , v. 35, n. 4, p. 380-386, Dec. 2013 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151644462013000400380&lng=en&n acesso em: 11 Dec. 2020.