



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - INBIO
Curso de Ciências Biológicas (Bacharelado)

LARISSA ESPINDOLA SANTOS DE QUEIROZ

**Uso do canabidiol para o tratamento de sintomas motores e não-motores na doença de
Parkinson: Revisão de literatura**

Campo Grande - MS

2024

Larissa Espindola Santos de Queiroz

**Uso do canabidiol para o tratamento de sintomas motores e não-motores na doença de
Parkinson: Revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
requisito para obtenção de título de Bacharel em
Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Mato
Grosso do Sul - UFMS.

Orientador: Albert Schiaveto de Souza

Campo Grande - MS
2024.

Agradecimentos

Dedico este trabalho aos meus avôs, João dos Santos Ramos e Adélia Espindola Santos, por todo o cuidado que eles tiveram comigo desde minha infância e por terem me incentivado em meus estudos. Sendo, para sempre, minhas maiores inspirações.

Dedico também ao meu orientador, o professor Albert Schiaveto de Souza, pois sem ele nada disso seria possível. Agradeço por ter depositado sua confiança em mim e aceitado me orientar, além de ter me apresentado a área que hoje atuo e gosto tanto.

Agradeço também aos meus pais, Laura Espindola Santos e José Queiroz, a toda a minha família materna e aos meus amigos, Gabriela Batista, Julia Belo, Rafael Pires, David Machado, Lorena Sartori, Giovanna Baeta, Maria Eduarda Depetriz e tantos outros por todo o apoio que me deram durante esta fase de minha vida.

Resumo

A Doença de Parkinson é uma condição neurodegenerativa caracterizada por alterações dos núcleos da base, levando a degeneração progressiva de neurônios dopaminérgicos da *substantia nigra pars compacta*. O indivíduo afetado pode experimentar tanto sintomas motores, como bradicinesia e fraqueza muscular, quanto sintomas cognitivos e emocionais. Embora a principal forma de tratamento seja a farmacológica, muitos medicamentos são ineficazes para tratar a doença a longo prazo. O canabidiol é um composto que tem se mostrado promissor para o tratamento da doença, como uma opção alternativa e complementar às disponíveis no mercado. Foi realizado um levantamento bibliográfico de trabalhos que abordaram os efeitos do canabidiol na Doença de Parkinson, para realizar uma revisão de literatura integrativa. Os resultados indicaram que a capacidade multimodal do canabidiol, atuando em diferentes alvos moleculares, faz deste composto um potencial medicamento no tratamento do Parkinson. Seus mecanismos de ação conseguem atenuar os sintomas motores da doença e também é capaz de induzir a melhora na capacidade cognitiva. As diversas propriedades benéficas presentes no canabidiol tornam esse um medicamento promissor para ser usado de maneira complementar ou alternativa às opções atualmente disponíveis no mercado. No entanto, são necessários mais estudos visando a melhor compreensão dos efeitos e mecanismos de ação do canabidiol em pessoas com Parkinson, uma vez que os ensaios clínicos disponíveis na literatura são, muitas vezes, escassos e com uma baixa quantidade de participantes.

Palavras-chave: Canabidiol; Doença de Parkinson; Dopamina

Abstract

Parkinson's Disease is a neurodegenerative condition characterized by alterations in the basal ganglia, leading to the progressive degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. Affected individuals may experience both motor symptoms and cognitive and emotional symptoms. Although the main form of treatment is pharmacological, many medications fail to treat the disease in the long term. Cannabidiol is a compound that has shown promise for the treatment of the disease, as an alternative option and complement to those available on the market. A literature review was conducted on studies addressing the effects of cannabidiol on Parkinson's disease, and potential treatments with the compound. The multimodal capability of cannabidiol, acting on different molecular targets, makes this compound a promising medication for the treatment of Parkinson's disease. Its mechanisms of action help alleviate the motor symptoms of the disease, and it is also capable of improving cognitive function. The various beneficial properties of cannabidiol make it a promising drug to be used as a complementary or alternative option to currently available treatments. However, more studies are needed to better understand the effects and mechanisms of action of cannabidiol in individuals affected by the disease, as the clinical trials available in the literature are often limited and involve small sample sizes.

Keywords: Cannabidiol; Parkinson's Disease; Dopamine

Sumário

1. Introdução.....	8
2. Objetivos.....	12
2.1 Objetivos Gerais.....	12
2.2 Objetivos Específicos.....	12
3. Material e métodos.....	13
4. Resultados.....	14
5. Discussão.....	16
6. Conclusão.....	21
7. Referências Bibliográficas.....	22

Lista de abreviaturas e siglas

DP - Doença de Parkinson

CBD - Canabidiol

THC - Tetrahydrocannabinol

CB1 - Receptor canabinóide tipo 1

CB2 - Receptor canabinóide tipo 2

PPARs - Receptor proliferador de peroxissoma

5-HT1A - 5-hidroxitriptamina

GPR55 - Receptor acoplado à proteína G 55

TRPV1 - Receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1

SNpc - *Substantia nigra pars compacta*

CNTF - Fator Neurotrófico Ciliar

5-OHDA - 5-Hidroxidopamina

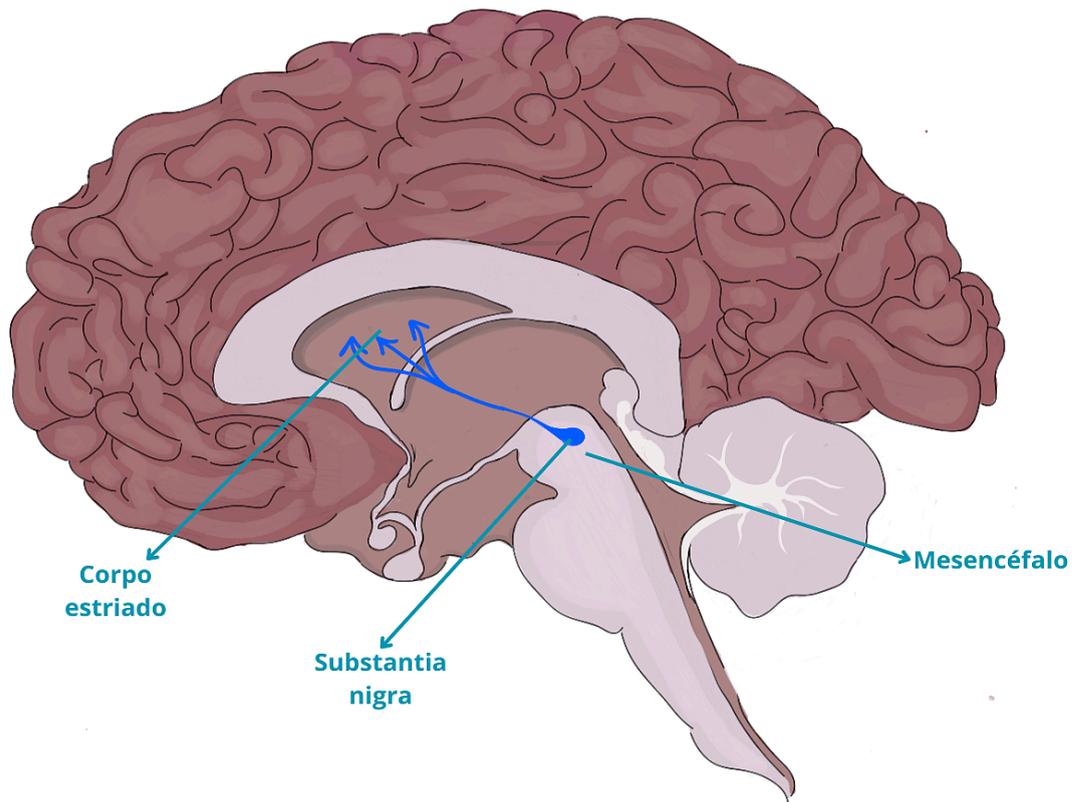
1. Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa que foi identificada pela primeira vez em 1817 por James Parkinson, que notou a presença de um conjunto de sintomas em seus pacientes, nomeando essa condição de “Paralisia agitante”, caracterizando-a como: “Movimento involuntário trêmulo, com força muscular diminuída, em partes não ativas, mesmo quando suportadas; com uma propensão de curvatura do tronco para frente e aceleração do ritmo da caminhada: com sentidos e intelecto permanecendo ilesos” (Less, Hardy & Revesz, 2009; Berrios, 2016).

Foi com base neste ensaio que em 1861 os médicos Jean-Martin Charcot e Alfred Vulpian publicaram pela primeira vez uma descrição dessa doença, relatando sintomas como rigidez muscular, tremores e acentuado declínio cognitivo após progressão da doença. Em 1876, Charcot propôs alterar o nome de “Paralisia Agitante” para “Doença de Parkinson” (Walusinski, 2018).

Atualmente, a DP atinge cerca de cinco milhões de pessoas no mundo e é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum, ficando atrás apenas para o Alzheimer (Cunha & Siqueira, 2020). Sendo considerado uma doença associada ao envelhecimento, o Parkinson é predominante em pessoas com idades superiores a 50 e 80 anos, representando cerca de $\frac{2}{3}$ dos pacientes, sendo mais prevalentes em homens do que nas mulheres, com estimativa de 3:2 (Cunha & Siqueira, 2020; Cabreira & Massano, 2019). Por ser uma doença neurodegenerativa relacionada com a idade, o número de pessoas afetadas tende a aumentar conforme a expectativa de vida aumenta (Silva *et al.*, 2021).

Embora a etiologia da doença ainda seja desconhecida, sabe-se que fatores genéticos e ambientais podem intensificar a chance do aparecimento dessa condição (Ferreira-Júnior *et al.*, 2022). O Parkinson é caracterizado por alterações dos núcleos da base (Figura 01), levando a degeneração progressiva de neurônios dopaminérgicos da *substantia nigra pars compacta* (SNpc) e diminuição da dopamina no corpo estriado, levando a complicações na via nigroestriatal, tal alteração é fruto de mutações na proteína α -sinucleína levando ao acúmulo dessa proteína e formação de agregados, chamados corpos de Lewy (Morris *et al.*, 2024; Rieder, 2020; Marques, Dantas & Souza, 2023).



● Via nigroestriatal

Figura 01. Representação da via nigroestriatal, que é a principal área afetada no Parkinson, onde ocorre a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da *Substantia nigra* levando a perda dos axônios desses neurônios no estriado e diminuição da secreção de dopamina.

Fonte: Autoria própria, 2024

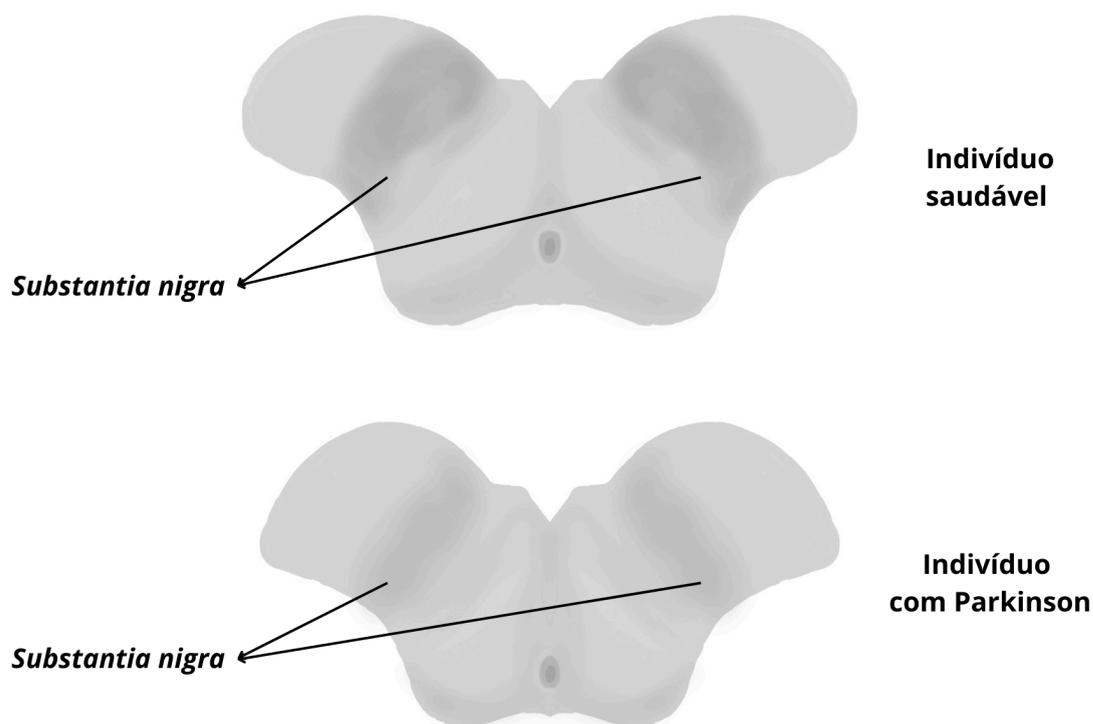


Figura 02. Comparação da Substantia nigra de um indivíduo saudável para um indivíduo com Parkinson. Nota-se que em decorrência da degeneração dos neurônios dopaminérgicos, a zona correspondente a SNpc é menos evidente em indivíduos com Parkinson do que nos indivíduos saudáveis.

Fonte: A autoria própria, 2024.

O acúmulo dessa proteína e posterior degeneração de neurônios na SNpc (Figura 02) levam ao aparecimento de uma série de sintomas. O indivíduo afetado pode experimentar tremor de repouso e rigidez corporal, problemas na postura, dificuldade em sustentar o corpo e fraqueza muscular, o principal sintoma motor é a bradicinesia que é caracterizada pela lentidão dos movimentos voluntários, além disso, declínio cognitivo, depressão, ansiedade, déficits na memória, psicose e problemas no sono são alguns dos sintomas cognitivos e emocionais que são comuns com o surgimento e progressão da doença (Cabreira & Massano, 2019; Silva *et al.*, 2021; Marques, Dantas & Souza, 2023).

A DP é um problema crônico cuja o tratamento visa mitigar ao máximo os sintomas da doença e garantir uma melhora da qualidade de vida e independência do sujeito. Embora o tratamento farmacológico seja o mais recomendado para tratar a DP, ainda há uma busca constante por opções alternativas ou complementares de medicamentos, uma vez que os fármacos atualmente usados no tratamento do parkinson apresentam uma série de efeitos indesejados ou ineficiência em diminuir e tratar os sintomas a longo prazo (Cunha & Siqueira, 2020). Um exemplo disso é a Levodopa, um precursor da dopamina, que embora seja o medicamento mais utilizado para

tratar a DP, um dos seus efeitos adversos proeminentes é o surgimento de discinesia nos pacientes sendo ineficiente ao longo prazo e não conseguindo amenizar sintomas cognitivos (Ferreira-Junior *et al.*, 2022).

Pesquisas recentes demonstraram que o canabidiol (CBD), uma fitocannabidioide encontrada na planta *Cannabis sativa*, tem propriedades clínicas promissoras para ser utilizado como um futuro medicamento antiparkinsonismo, uma vez que possui propriedades antiapoptóticas, anti-inflamatórias e antioxidantes, atuando como neuroprotetor (Ferreira *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2021). Embora haja estigmas a respeito do uso medicamentoso de componentes da *C. sativa*, estudos já demonstram a capacidade farmacoterapêutica do CBD para o tratamento de doenças neurológicas como no Alzheimer, Epilepsia, entre outras (Santos, Sherf & Mendes, 2019).

Alguns trabalhos já demonstraram a capacidade do CBD em melhorar os sintomas psicóticos da esquizofrenia, tendo menos efeitos extrapiramidais quando comparado com antipsicóticos típicos (Pedrazzi *et al.*, 2014). Além de agir como ansiolítico, não tendo efeitos psicoativos e ajudando na melhora do desempenho cognitivo, promovendo a sobrevivência celular e neurogênese, tendo potencial para também tratar o medo patológico (Ribeiro *et al.*, 2021).

Além disso, a ação neuroprotetora do canabidiol é observada no tratamento da doença de Alzheimer, uma vez que o CBD é eficaz para tratar a neuroinflamação, estresse oxidativo e promover a sobrevivência neuronal, retardando a progressão dessa doença (Barbosa *et al.*, 2020). E, por fim, o CBD é utilizado principalmente no tratamento da epilepsia, sendo capaz de reduzir e controlar as crises convulsivas que ocorrem devido a hiperexcitabilidade neuronal (Omena *et al.*, 2022).

Assim, tendo em vista o potencial medicamentoso do canabidiol e suas ações benéficas no tratamento de outras enfermidades, o presente trabalho buscou analisar os efeitos do canabidiol sobre a DP e se essa substância teria alguma utilidade terapêutica no tratamento dessa enfermidade, com base na literatura disponível.

2. Objetivos

2.1 Objetivos Gerais

Avaliar o potencial terapêutico do canabidiol no tratamento da doença de Parkinson.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar, através de um levantamento bibliográfico, o efeito medicamentoso do canabidiol sobre os sintomas motores e não-motores doença de Parkinson, bem como os mecanismos envolvidos para a geração de resposta terapêutica.

3. Material e métodos

Foi realizado um levantamento bibliográfico de trabalhos que abordaram os efeitos do canabidiol na doença de Parkinson, para realizar uma revisão de literatura integrativa, buscando reunir os resultados de diversos estudos para responder o questionamento deste trabalho. Os artigos selecionados foram ensaios pré-clínicos, *in vivo* ou *in vitro*, e clínicos, revisões de leitura e estudos de caso durante os períodos de 2008 até 2024, na língua portuguesa ou inglesa com acesso gratuito disponíveis nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Periódicos CAPES. Os termos utilizados para a procura dos trabalhos científicos foram: Cannabidiol and Parkinson, Parkinson e Canabidiol. Os artigos foram selecionados primeiramente com base nos títulos e nos resumos. Artigos duplicados, indisponíveis para acesso ou que fugissem do tema eram excluídos. Os artigos selecionados eram lidos na íntegra e escolhidos aqueles que eram capazes de responder o questionamento proposto neste trabalho. Foram incluídos trabalhos que abordassem o uso do Canabidiol na DP, além de trabalhos que traziam propriedades farmacoterapêuticas do canabidiol.

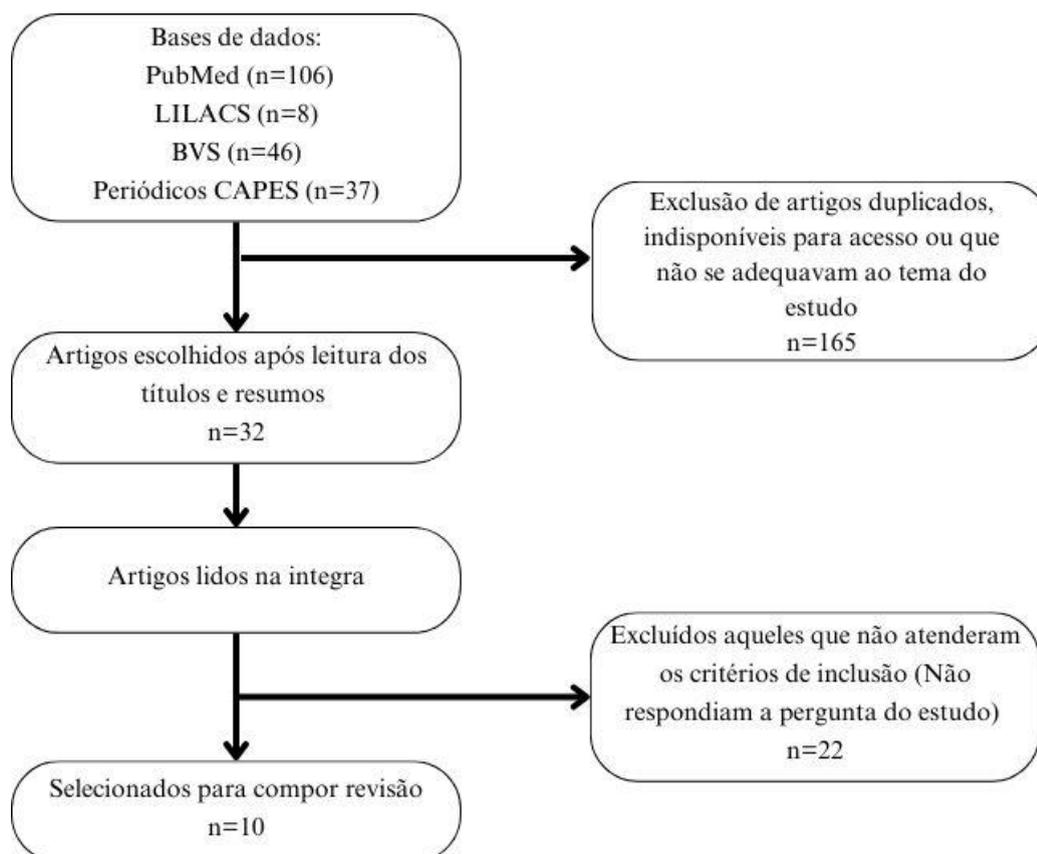


Figura 04. Fluxograma do processo de identificação, triagem e seleção dos artigos.

4. Resultados

Ao todo foram encontrados 197 artigos, após leitura dos títulos e resumos 32 artigos foram selecionados e após leitura completa deles, foram excluídos 22 e utilizados 10 artigos originais para compor o espaço amostral do trabalho. A tabela 01 traz as principais informações dos artigos selecionados.

Tabela 01. Descrição a respeito dos artigos originais que foram selecionados para serem utilizados na revisão, como espaço amostral.

Referência	Título	Objetivo	Resultado
Dávila <i>et al.</i> , 2022	Interacting binding insights and conformational consequences of the differential activity of cannabidiol with two endocannabinoid-activated G-protein-coupled receptors	Investigar os determinantes interativos do CBD em dois receptores ativados por endocanabinoides, o receptor acoplado à proteína G 55 e o receptor canabinóide tipo 1.	Foi encontrado loci de interação específicos nos sítios de ligação dos receptores GPR55 e CB1 que parecem ser responsáveis pelas características funcionais diferenciais do CBD.
Patricio <i>et al.</i> , 2022	Intrapallidal injection of cannabidiol or a selective GPR55 antagonist decreases motor asymmetry and improves fine motor skills in hemiparkinsonian rats	Avaliar o efeito da injeção intrapalidal de CBD e de um antagonista seletivo do GPR55 (CID16020046) na assimetria motora, habilidades motoras finas e expressão de GAD-67 em ratos hemiparkinsonianos.	Os resultados obtidos sugerem que os efeitos inibitórios do CBD e do CID16020046 sobre o GPR55 no GPe podem estar relacionados à superativação GABAérgica no hemiparkinsonismo, abrindo assim novas perspectivas para explicar, a nível celular, a reversão do comprometimento motor observado em modelos de DP.
Kanjanarangsichai <i>et al.</i> , 2022	Cannabidiol-enriched cannabis extraction product in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in Buriram Hospital	Avaliar a eficácia do produto de extração de cannabis enriquecido com cannabidiol (CBDEP) em pacientes com doença de Parkinson.	Nenhuma evidência foi encontrada de que o CBDEP pode reduzir a gravidade da doença ou melhorar o desempenho funcional, ansiedade ou depressão na DP. No entanto, o CBDEP é seguro e pode melhorar os níveis de BUN, albumina sérica, globulina sérica e razão albumina/globulina em pacientes com DP.
Oliveira <i>et al.</i> , 2023	Impacto da administração crônica de cannabidiol em ratos	O objetivo deste estudo foi administrar cronicamente CBD, em ratos, via gavagem, para avaliar o impacto sobre os níveis de dopamina e no desempenho neuromotor.	Canabidiol administrado cronicamente na concentração eleita mostrou-se seguro, sem causar alterações em nível neuroquímico, nem no desempenho neuromotor, além de preservar a célula muscular esquelética.

Referência	Título	Objetivo	Resultado
Silva et al., 2018	Antiapoptotic effects of cannabidiol in an experimental model of cognitive decline induced by brain iron overload	Investigar os efeitos do excesso de ferro neonatal em proteínas envolvidas em vias apoptóticas no hipocampo de ratos adultos.	O ferro aumentou a quantidade de proteínas envolvidas com a morte celular. O CBD reverteu os efeitos induzidos pelo ferro, mantendo essas proteínas nos mesmos níveis encontrados nos controles.
Morash et al., 2022	Identification of minimum essential therapeutic mixtures from cannabis plant extracts by screening in cell and animal models of Parkinson's disease	Identificar misturas terapêuticas essenciais mínimas de compostos derivados de cannabis para o tratamento da doença de Parkinson.	Os resultados do estudo indicaram que o canabidiol, ao ser adicionado a misturas de canabinóides, teve um impacto significativo tanto na neuroproteção quanto na secreção de dopamina em modelos celulares e em um modelo de DP em zebrafish.
Peres et al., 2016	Cannabidiol Prevents Motor and Cognitive Impairments Induced by Reserpine in Rats	Investigar se a administração de CBD atenuaria as deficiências motoras e cognitivas induzidas pela reserpina em ratos.	O CBD foi capaz de atenuar deficiências motoras e cognitivas induzidas pela reserpina, sugerindo o uso deste composto na farmacoterapia da doença de Parkinson.
Crippa et al., 2022	Effect of two oral formulations of cannabidiol on responses to emotional stimuli in healthy human volunteers: pharmaceutical vehicle matters	Comparar as concentrações plasmáticas de canabidiol após administração oral de duas formulações do medicamento e avaliar os efeitos dessas distintas formulações nas respostas a estímulos emocionais em voluntários humanos saudáveis.	Os voluntários não apresentaram sedação e nenhuma alteração cognitiva ou fisiológica nos diferentes momentos de coleta de dados. Nenhum efeito colateral significativo foi registrado em nenhum dos grupos avaliados.
Giuliano et al., 2021	Neuroprotective and Symptomatic Effects of Cannabidiol in an Animal Model of Parkinson's Disease	avaliar os efeitos do tratamento crônico com CBD em processos neurodegenerativos e neuroinflamatórios associados à DP e déficits motores no modelo de 6-hidroxidopamina.	Os animais tratados com CBD mostraram uma redução da degeneração nigroestriatal acompanhada por um amortecimento da resposta neuroinflamatória e uma melhora do desempenho motor.
Mattos et al., 2024	Cannabidiol improves non-motor symptoms, attenuates neuroinflammation, and favours hippocampal newborn neuronal maturation in a rat model of Parkinsonism	Investigar os efeitos do canabidiol nos sintomas emocionais e cognitivos em ratos com lesões intranigral de 6-hidroxidopamina.	CBD diminuiu a perda neuronal dopaminérgica no SNpc, diminuiu a neuroinflamação em ratos lesionados por 6-OHDA. Além de prevenir déficits na memória e atenuar o comportamento de desespero que foi induzido por lesões com 6-hidroxidopamina..

5. Discussão

A *Cannabis sativa* é uma planta da família das Cannabaceae, famosa por seus efeitos medicinais e psicoativos. Esses efeitos são causados pelos fitocanabinoides tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol, que são os compostos mais abundantes encontrados na planta (Reis *et al.*, 2022; Dávila *et al.*, 2022; Duncan *et al.*, 2023; Patricio *et al.*, 2022).

Embora seus mecanismos de ação ainda não sejam tão bem elucidados, atualmente sabe-se que o CBD atua como um modulador alostérico negativo do receptor canabinóide tipo 1 (CB1) e antagonista/agonista inverso do receptor canabinóide tipo 2 (CB2), que são receptores de uma importante via chamada sistema endocanabinoide (Laprairie *et al.*, 2015; Almeida & Devi, 2020).

Por não atuar diretamente no CB1, o canabidiol não possui ação psicoativa ou intoxicante, como o THC, tendo menor risco de causar dependência, o que torna esse composto uma opção terapêutica mais vantajosa e com menor risco de efeitos colaterais. (Patricio *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2023; Patricio *et al.*, 2022). Além disso, a capacidade do CBD de modular negativamente a atividade do CB1, pode promover um aumento relativo na liberação de neurotransmissores, como a dopamina, uma vez que o CB1 reduz a liberação de neurotransmissores ao diminuir a atividade dos terminais sinápticos (Lima *et al.*, 2022)

Além de sua interação com os receptores CB1 e CB2, o CBD também se ligar a outros receptores importantes, como o receptor proliferador de peroxissoma (PPARs), no receptor serotoninérgico (5-HT1A), o receptor acoplado à proteína G 55 (GPR55) e ao receptor de potencial transitório vaniloide tipo 1 (TRPV1) (Figura 04), o que garante a essa substância ações nas áreas comportamentais e imunológicas, tendo efeitos no aprendizado, sono, dor, plasticidade sináptica e agindo como anti-inflamatório, antioxidante e neuroprotetor (Peres *et al.*, 2016, Patricio *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2023; Dávila *et al.*, 2022; Duncan *et al.*, 2023; Lima *et al.*, 2022).

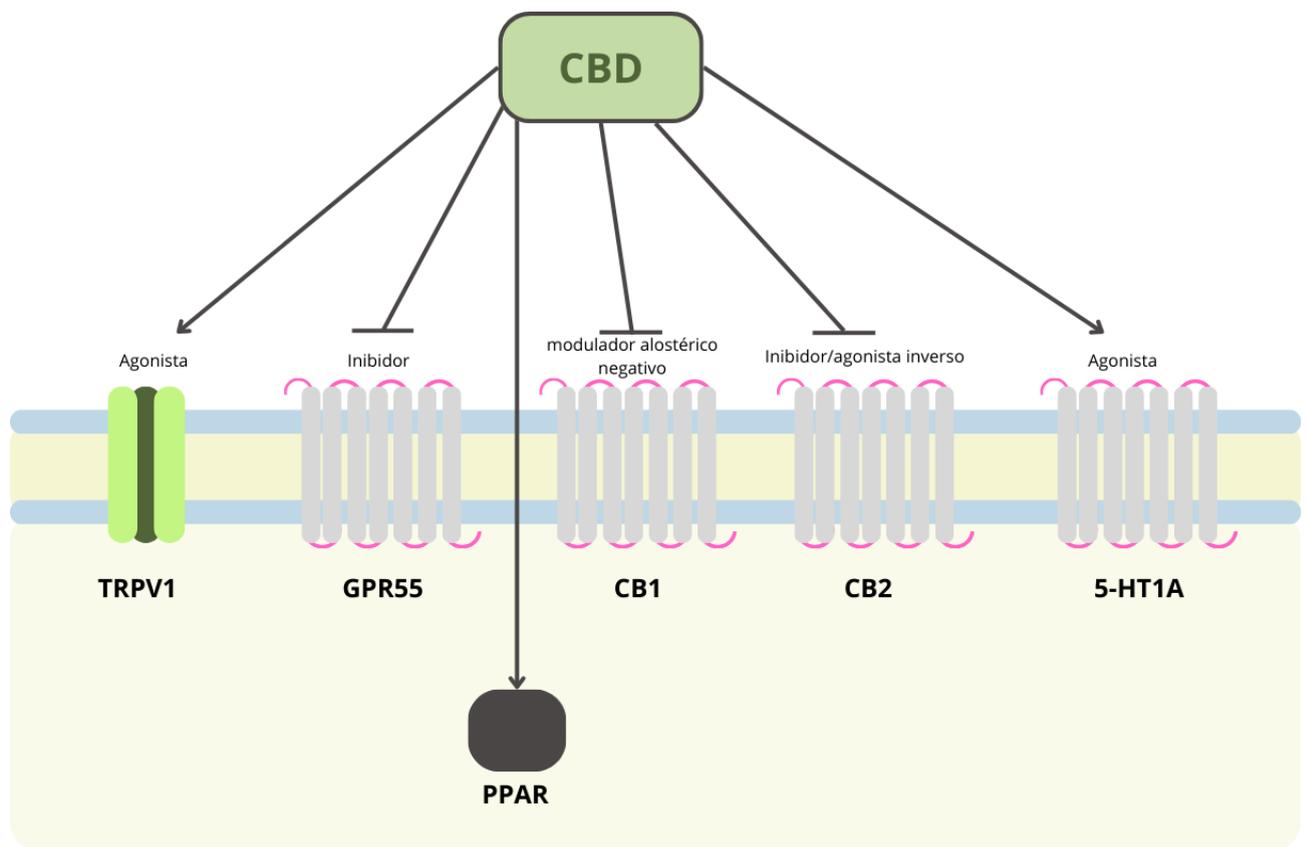


Figura 04. Interação do canabidiol com os receptores TRPV1, GPR55, CB1, CB2 e 5-HT1A.

Fonte: Autoria própria, 2024.

Devido aos seus múltiplos alvos de ação, o CBD pode retardar a progressão da doença e melhorar o desempenho cognitivo, já que a maioria dos medicamentos utilizados para tratar o Parkinson visa, exclusivamente, aumentar a concentração de dopamina para tratar os sintomas motores (Reis *et al.*, 2022). A capacidade antiapoptótica, antioxidante e protetora é especialmente interessante na DP, tendo em vista que a morte celular e o estresse oxidativo são fatores associados às doenças neurodegenerativas e promovendo a morte de neurônios saudáveis (Silva *et al.*, 2018; Duncan *et al.*, 2023; Fernández-Ruiz *et al.*, 2011).

Estima-se que a disfunção na via nigroestriatal e a neurodegeneração estejam intimamente associadas com o aumento dos níveis de estresse oxidativo, que acabam ocasionando um desequilíbrio na apoptose neural (Lima *et al.*, 2022)

No estudo de Silva *et al.*, 2018, filhotes de ratos foram submetidos ao tratamento neonatal com ferro, onde recebiam uma dose de 30 mg/kg de ferro durante 3 dias, promovendo o acúmulo desse íon no cérebro dos animais. O acúmulo de ferro levou a um aumento significativo em proteínas relacionadas com a ativação da apoptose, como Caspase 3, Caspase 9, Citocromo c, PARP e APAF 1. Porém as concentrações dessas proteínas, exceto o Citocromo c, foram reduzidas após

tratamento crônico com 10 mg/kg de CBD, indicando uma ação antiapoptótica dessa substância, diminuindo a morte celular.

Outros ensaios, como os de Morash *et al.*, 2022, também demonstraram a capacidade neuroprotetora do CBD em ensaios *in vitro*, com o composto neurotóxico 1-metil-4-fenilpiridínio (MPP+), um metabólito ativo do 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP) que causa morte celular e induz o parkinsonismo, e também em ensaios *in vivo* com modelos de zebrafish com DP por indução de 6-hidroxidopamina (6-OHDA). Nesse trabalho o CBD foi capaz de promover tanto a sobrevivência celular quanto um aumento nas concentrações de dopamina, além disso, foi descrito que as ações farmacoterapêuticas do CBD foram acentuadas quando administrado em conjunto com um mix de outros extratos canabinoides, o que sugere uma capacidade de sinergismo do canabidiol com outras moléculas. Esse tipo de relação também deve ser averiguada, buscando ampliar a eficácia da droga para melhor tratamento:

As capacidades farmacoterapêuticas do CBD podem estar relacionadas com suas interações com os receptores 5-HT1A, TRPV1 e PPARs, uma vez que em ensaios de excitotoxicidade *in vitro* a capacidade de neuroproteção do canabidiol é perdida após exposição a antagonistas desses receptores (Duncan *et al.*, 2023). Já foi demonstrado que a ação agonista do CBD sob o receptor 5-HT1A é capaz de produzir ação ansiolítica e antidepressiva em modelos animais, além disso, a interação do CBD com o receptor PPAR também é responsável por melhorar a capacidade cognitiva no alzheimer e reduzir a inflamação e estresse oxidativo (Almeida & Devi, 2020). E embora o CBD reduz a atividade dos CB1 e CB2 (Figura 04), ele também é capaz de inibir a enzima amida hidrolase de ácido graxo que degrada a anandamida, um endocanabinoide agonista do CB1 e CB2, que possui ação anti-inflamatória (Almeida & Devi, 2020).

No estudo clínico de Kanjanarangsichai *et al.*, 2022, foram analisados pacientes com DP submetidos a uma dose diária de 15.59 mg/dia de uma extração de cannabis enriquecida com canabidiol (CBDEP) juntamente com 0.61 mg/dia de THC. Os resultados do trabalho não indicaram uma ação significativa do CBDEP para tratar a progressão da doença, atribuindo a isso o fato de terem utilizado uma dose inferior do que a utilizada em outros estudos, porém o CBDEP foi bem tolerado pelos pacientes, sendo que os efeitos adversos, sendo eles boca seca e problema gastrointestinal, foram registrados em uma parcela pequena. Ademais, o CBDEP também foi capaz de melhorar a razão albumina/globulina, que possui uma correlação com o melhor desempenho cognitivo, e diminuir os níveis de globulina, que pode estar relacionado a uma diminuição da inflamação causada pelo CBDEP.

No trabalho de Crippa *et al.*, 2022, pacientes saudáveis do sexo masculino foram submetidos ao uso único de uma dose de 150 mg/kg de CBD, os pacientes não relataram efeitos adversos

significativos, indicando uma boa tolerabilidade dos pacientes em relação a esse medicamento. Como muitos medicamentos para o parkinson apresentam efeitos adversos preocupantes como psicose e discinesia (Peres *et al.*, 2016; Lima *et al.*, 2022), a alta tolerabilidade dos pacientes em relação a CBD e o menor risco de efeitos adversos é um ponto positivo para a utilização medicamentosa desse composto ao longo prazo (Patricio *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2023; Crippa *et al.*, 2022; Macedo *et al.*, 2023).

Em relação às propriedades antioxidantes, Peres *et al.*, 2016, testou o CBD em modelos de ratos com DP induzidos por reserpina. Os animais apresentavam complicações como catalepsia, discinesia oral e diminuição da atividade motora, mas tiveram melhora do comportamento e diminuição dos sintomas após uso do CBD. Considerando que a reserpina é capaz de induzir o estresse oxidativo em células, isso pode explicar o motivo dessa droga causar sintomas parkinsonianos, visto que níveis elevados de estresse oxidativo é uma das patologias associadas DP (Peres *et al.*, 2016; Morash *et al.*, 2022), a propriedade antioxidante do canabidiol traria uma melhora no quadro patológico da doença estimulando o reequilíbrio oxidativo.

Já é sugerido que o GPR55 tem atividade no controle do movimento devido às suas interações no globo pálido externo (GPe) e no corpo estriado, uma vez que na DP o GPe é fortemente inibido (Patricio *et al.*, 2022). Modelos animais com hemiparkinsonismo por injeção de 6-hidroxidopamina, apresentaram assimetria motora e baixo desempenho nas habilidades motoras finas, porém ao serem tratados com injeção de CBD e CID16020046, um agonista inverso e antagonista do GPR55, respectivamente, os animais tiveram um desempenho motor significativamente superior, o que não foi observado no tratamento com Lisofosfatidilinositol (LPI), um agonista do GPR55 (Patricio *et al.*, 2022).

A interação com do CBD com o GPR55 é capaz de diminuir as concentrações de citocinas pró-inflamatórias como IL1 β , TNF- α , IFN- β , IFN- γ , IL-17 e IL-6 (Macedo *et al.*, 2023), indicando que a melhora da atividade motora pode estar relacionada com a diminuição da neuroinflamação.

No trabalho de Giuliano *et al.* (2021), modelos animais com DP por infusão intraestriatal unilateral de 6-OHDA no estriado direito, apresentaram perda de mais dos neurônios dopaminérgicos na SNpc e perda do terminal dopaminérgico no estriado, que foi reduzido significativamente com uso crônico de CBD, além de promover a melhora da performance motora dos animais, quando comparado com o grupo controle exposto apenas ao 6-OHDA. A capacidade de reduzir a perda celular após injeção de 6-OHDA pode ser relacionada com a ativação da via TRPV1-CNTF (Fator Neurotrófico Ciliar, CNTF) no SNpc, onde o CBD atua como um agonista do TRPV1 induzindo a liberação do CNTF pelos astrócitos, promovendo efeitos anti-inflamatórias e neuroprotetores sobre os neurônios dopaminérgicos (Giuliano *et al.*, 2021).

Mattos *et al.*, 2024, administrou 30mg/kg de CBD por injeção intraperitoneal em ratos lesionados com 6-OHDA no SNpc, observando que a droga foi capaz de reduzir tanto a degradação de neurônios dopaminérgicos no SNpc quanto de melhorar a memória de reconhecimentos dos ratos. O que além de indicar uma possível associação do 6-OHDA sobre o declínio cognitivo, também pode ser um indicativo das propriedades anti inflamatórias do CBD, observadas após amenização da neuroinflamação com uso do medicamento, e que suas interações com fatores tróficos, como CNTF, levam a um aumento da performance da memória (Mattos *et al.*, 2024).

Essas evidências sugerem que a capacidade multimodal do CBD, atuando em diferentes alvos moleculares, faz deste composto um potencial medicamento no tratamento da DP. Seus mecanismos de ação conseguem atenuar os sintomas motores da doença através da redução da perda celular que ocorre no SNpc, o que já é determinado como um das principais causas na declínio motor presente na DP. E também é capaz de induzir a melhora na capacidade cognitiva, amenizando quadros como déficits na memória e contribuindo para a melhora emocional e a qualidade de vida de pessoas com essa doença, através de suas interações com múltiplos receptores.

Porém, como os estudos envolvendo o uso medicamentoso do CBD ainda são recentes e escassos, há uma heterogeneidade muito grande em relação aos trabalhos, não estabelecendo uma dose ideal e existindo discordâncias em relação aos mecanismos de ação do CBD (Schier *et al.*, 2012)

6. Conclusão

Portanto, o CBD se destaca como uma opção medicamentosa promissora no tratamento da DP. Sua atuação em diferentes alvos moleculares faz com que essa substância tenha propriedades neuroprotetoras, atuando como um antioxidante, anti-inflamatório e antiapoptótico, podendo retardar a degeneração neuronal que ocorre na DP e, assim, melhorar os sintomas motores e não-motores presentes. Sendo já elucidado em outros estudos sua ação como ansiolítico, antiepilético e no tratamento de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer.

No entanto, muitos trabalhos ainda carecem em relação a padronizar uma dose ideal para a eficácia terapêutica do tratamento com CBD, devido ao fato de que os estudos ainda são limitados e muitos dos ensaios clínicos contam com uma baixa variedade de participantes, uma vez que esse tema é algo recente na literatura. Por esses motivos, são necessários mais estudos visando a melhor compreensão dos efeitos e mecanismos de ação do CBD em pessoas com DP, uma vez que os ensaios clínicos disponíveis na literatura são, muitas vezes, escassos e com uma baixa quantidade de participantes.

7. Referências Bibliográficas

- Almeida, D. L.; Devi, L. A. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 8, n. 6, 9 nov. 2020.
- Barbosa, M. G. A. *et al.* The use of Canabidiol compound in the treatment of Alzheimer's disease (literature review). **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 8, p. e442986073, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i8.6073. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/6073>. Acesso em 28 nov. 2024.
- Berrios, German E. Introdução à “Paralisia agitante”, de James Parkinson (1817). **Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental** [online]. 2016, v. 19, n. 1 [Acessado 27 Setembro 2024], pp. 114-121. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1415-4714.2016v19n1p114.9>>.
- Cunha, J. M. da; Siqueira, E. C. de. O papel da neurocirurgia na doença de Parkinson: revisão de literatura. **Revista de Medicina**, São Paulo, Brasil, v. 99, n. 1, p. 66–75, 2020. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/147231>.
- Cabreira, V.; Massano, J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 10, p. 661, 1 out. 2019.
- Dávila, E. M. *et al.* Interacting binding insights and conformational consequences of the differential activity of cannabidiol with two endocannabinoid-activated G-protein-coupled receptors. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 9 ago. 2022.
- Reis, J. P. *et al.* Ação terapêutica da cannabis sativa em doenças neurodegenerativas / Therapeutic action of cannabis sativa in neurodegenerative diseases. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 5, p. 40100–40112, 24 maio 2022.
- Ribeiro, G. R. *et al.* Potential therapeutic use of cannabinoid compounds - cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 4, p. e25310413844, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i4.13844. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/13844>. Acesso em 28 nov. 2024.
- Duncan, S. R. *et al.* Cannabinoids and endocannabinoids as therapeutics for nervous system disorders: preclinical models and clinical studies. **Neural Regeneration Research**, v. 19, n. 4, p. 788–799, 14 ago. 2023.
- Fernández-Ruiz, J. *et al.* Prospects for cannabinoid therapies in basal ganglia disorders. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1365–1378, 12 jul. 2011.
- Ferreira, G. *et al.* Efeitos positivos do uso de canabidiol em pacientes com Doença de Parkinson / Positive effects of cannabidiol use in patients with Parkinson's disease. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 2, p. 9051–9059, 4 fev. 2022.

Ferreira-Junior, N. C. *et al.* Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 42, n. 2, p. 218–224, abr. 2020.

Giuliano, C. *et al.* Neuroprotective and Symptomatic Effects of Cannabidiol in an Animal Model of Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 8920, 18 ago. 2021.

Kanjanarangsichai, A. *et al.* Cannabidiol-enriched cannabis extraction product in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in Buriram Hospital. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 13, p. 663–668, 22 out. 2022.

Laprairie, R. B. *et al.* Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British Journal of Pharmacology*, v. 172, n. 20, p. 4790–4805, out. 2015.

Lees, A. J.; Hardy, J.; Revesz, T. Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 373, n. 9680, p. 2055–2066, jun. 2009.

Lima, P. B. *et al.* Uso de Canabidiol como tratamento para a Doença de Parkinson: The use of Cannabidiol as a treatment for Parkinsonism. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 5, p. 19114–19122, 20 set. 2022.

Macedo, A. B. P. *et al.* Evidências farmacológicas do uso de Canabidiol no tratamento da Doença de Parkinson. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 8, p. e1312842749–e1312842749, 6 ago. 2023.

Morash, M. G. *et al.* Identification of minimum essential therapeutic mixtures from cannabis plant extracts by screening in cell and animal models of Parkinson's disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 5 out. 2022.

Morris, H. R. *et al.* The pathogenesis of Parkinson's disease. **Lancet (London, England)**, v. 403, n. 10423, p. 293–304, 20 jan. 2024.

Oliveira, K. C. *et al.* Impacto da administração crônica de canabidiol em ratos. **CONTRIBUCIONES A LAS CIENCIAS SOCIALES**, [S. l.], v. 16, n. 9, p. 15350–15372, 2023. DOI: 10.55905/revconv.16n.9-094. Disponível em: <https://ojs.revistacontribuciones.com/ojs/index.php/clcs/article/view/1770>. Acesso em: 29 out. 2024.

Omena, B. L. *et al.* The effectiveness of cannabidiol in the treatment of epilepsy. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 16, p. e71111638057, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i16.38057. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/38057>. Acesso em 28 nov. 2024.

Patricio, F. *et al.* Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson's Disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 15 dez. 2020.

- Patricio, F. *et al.* Intrapallidal injection of cannabidiol or a selective GPR55 antagonist decreases motor asymmetry and improves fine motor skills in hemiparkinsonian rats. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 2 set. 2022.
- Pedrazzi, J. F. C. *et al.* Perfil antipsicótico do canabidiol. **Medicina (Ribeirão Preto)**, Ribeirão Preto, Brasil, v. 47, n. 2, p. 112–119, 2014. DOI: [10.11606/issn.2176-7262.v47i2p112-119](https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v47i2p112-119). Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/84556>.
- Peres, F. F. *et al.* Cannabidiol Prevents Motor and Cognitive Impairments Induced by Reserpine in Rats. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, 28 set. 2016.
- Rieder, C. R. Cannabidiol in Parkinson's disease. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 42, n. 2, p. 126–127, 24 mar. 2020.
- Santos, A. B.; Scherf, J. R.; Mendes, R. de C.. Efficacy of cannabidiol in the treatment of convulsions and diseases of the central nervous system: systematic review. **Acta Brasiliensis**, [S.l.], v. 3, n. 1, p. 30-34, jan. 2019. ISSN 2526-4338. Available at: <http://revistas.ufcg.edu.br/actabra/index.php/actabra/article/view/131>>. doi: <https://doi.org/10.22571/2526-4338131>. Acesso em 28 nov. 2024.
- Santos, R. G. dos; Hallak, J. E. C.; Crippa, J. A. S. O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. **Revista de Medicina**, São Paulo, Brasil, v. 98, n. 1, p. 46–51, 2019.
- Schier, A. R. de M. *et al.* Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 34, p. 104–110, 2012. Acesso em 28 nov. 2024.
- Silva, M. T. *et al.* Eficácia do canabidiol na melhora da qualidade de vida do paciente com Parkinson: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e09101320768, 3 out. 2021.
- Silva, V. K. *et al.* Antiapoptotic effects of cannabidiol in an experimental model of cognitive decline induced by brain iron overload. **Translational Psychiatry**, v. 8, n. 1, 3 set. 2018.
- Walusinski, O. Jean-Martin Charcot and Parkinson's disease: Teaching and teaching materials. **Revue Neurologique**, v. 174, n. 7-8, p. 491–505, set. 2018.